

**PENELUSURAN AKTIVITAS ANTIBIOFILM DAN FORMULASI SPONS
Petrosia sp. SEBAGAI NANOSEL PENYEMBUH LUKA ULKUS
DIABETIKUM AKIBAT INFEKSI BIOFILM *Staphylococcus aureus***

**Arifin Nur Fahdianto¹, Nur Atika Astriani¹, Virgiawan Yoga Pratama¹,
Hasyrul Hamzah^{1,2*}, Indra Yudhawan³**

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Samarinda,
Indonesia

²Pusat Kolaborasi Riset (PKR) Biofilm Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

³Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman,
Purwokerto, Indonesia

*Email: hh241@umkt.ac.id

Artikel diterima: 09 Januari 2024; Disetujui: 09 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v9i2.1804>

ABSTRAK

Ulkus diabetikum diketahui menjadi salah satu komplikasi yang paling ditakuti dan menyumbangkan 80% sebab perawatan rumah sakit pada pasien Diabetes Melitus (DM). Ulkus diabetikum terjadi karena adanya infeksi bakteri, yang diperparah dengan terbentuknya biofilm pada luka. Nanoteknologi menjadi alternatif baru dalam strategi penghambatan pembentukan biofilm, salah satunya ialah nanogel. Kekayaan biota laut yang berpotensi sebagai kandidat antibiofilm adalah spons *Petrosia* sp. Tujuan dari penelitian ini adalah mengekstraksi dan menguji aktivitas antibiofilm formulasi spons *Petrosia* sp. sebagai nanogel penyembuh luka ulkus diabetikum yang disebabkan oleh infeksi biofilm *Staphylococcus aureus*. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%, aktivitas biofilm ditentukan menggunakan metode *microtiter broth*. Prosedur pembuatan luka sayat pada mencit jantan yang diinduksi diabetes dengan alloxan dilakukan setelah pencukuran bulu area yang akan disayat, diikuti dengan pengolesan lidokain krim 2% sebagai anestesi lokal. Selanjutnya, uji praklinik pada mencit jantan dilakukan dengan pemantauan tahapan luka biofilm *S.aureus* pada hewan uji pada kelompok uji dan kelompok kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan formula nanogel spons *Petrosia* sp. mampu menghambat hingga 78.04% ± 0.01 pada luka ulkus diabetikum biofilm *S.aureus* dalam jangka waktu 10 hari dan sangat potensial untuk dikembangkan sebagai kandidat antibiofilm baru terhadap luka ulkus diabetikum akibat biofilm *S.aureus*.

Kata kunci: Ulkus diabetikum, Biofilm, *S.aureus*, *Petrosia* sp.

ABSTRACT

Diabetic ulcers are known to be one of the most feared complications and account for 80% of hospital admissions in patients with Diabetes Mellitus (DM). Diabetic

ulcers occur due to bacterial infections, exacerbated by the formation of biofilm in the wounds. Nanotechnology presents a new alternative strategy for inhibiting biofilm formation, one of which is nanogel. The richness of marine biota that has the potential as an anti-biofilm candidate includes *Petrosia* sp. This study aims to extract and test the anti-biofilm activity of the *Petrosia* sp. formulation as a nanogel for healing diabetic ulcers caused by biofilm infection of *Staphylococcus aureus*. The extraction method used is maceration with 96% ethanol as a solvent, and biofilm activity is determined using the microtiter broth method. The procedure for creating incisional wounds on male mice induced with diabetes by alloxan is performed after shaving the fur in the area to be incised, followed by the application of 2% lidocaine cream as a local anesthetic. Subsequently, a preclinical trial on male mice is conducted by monitoring the stages of *S. aureus* biofilm wounds in both the test group and the positive control group. The results show that the nanogel formula from *Petrosia* sp. can inhibit up to $78.04\% \pm 0.01$ on diabetic ulcer wounds with *S. aureus* biofilm over a period of 10 days and is highly potential to be developed as a new anti-biofilm candidate for diabetic ulcers caused by *S. aureus* biofilm.

Keywords: Diabetic ulcer, Biofilm, *S.aureus*, *Petrosia* sp

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan yang secara global terus mengalami peningkatan. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021 menunjukkan 19,46 juta orang di Indonesia mengidap diabetes dan diperkirakan akan meningkat menjadi 28,56 juta penderita pada tahun 2045. Perkembangan DM yang progresif akan menimbulkan berbagai macam komplikasi, baik akut maupun kronis. Ulkus diabetikum menjadi salah satu komplikasi yang paling ditakuti dan

menyumbangkan 80% sebab perawatan rumah sakit terbanyak pada penderita DM (Oktorina *et al.*, 2019).

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi diabetes yang memerlukan terapi lama dan menjadi tantangan yang dihadapi dalam tatalaksana ulkus diabetik karena adanya infeksi bakteri, yang diperparah dengan terbentuknya biofilm pada luka. Organisme yang paling sering dikaitkan dengan ulkus diabetikum adalah *Staphylococcus aureus* dengan presentase 27,8%, diikuti dengan *Pseudomonas* sp (16,6%) (Waworuntu *et al.*, 2017). Organisme ini memiliki kemampuan

untuk membentuk biofilm, yaitu lapisan yang terdiri dari sel-sel yang melekat pada permukaan dan sebagai perlindungan terhadap respon imun inang dan untuk mengatasi resistensi bakteri (Hamzah *et al.*, 2022).

Nanoteknologi menjadi alternative baru dalam strategi penghambatan pembentukan biofilm karena potensi penggunaannya dalam pengobatan medis mampu mengantarkan obat ke lokasi target dalam konsentrasi optimal, mencegah inaktivasi, dan meningkatkan kemanjuran terapi dengan efek samping yang lebih sedikit (Wang *et al.*, 2020).

Kekayaan sumber daya alam Indonesia termasuk keanekaragaman biota laut, menawarkan beragam tanaman herbal yang berkhasiat dalam penyembuhan luka. Biota laut di Indonesia yang berpotensi untuk dikembangkan berdasarkan bukti empiris ialah spons *Petrosia sp.* Spons ini kaya akan senyawa yang menunjukkan aktivitas biologis, seperti sifat sitotoksik terhadap sel kanker, serta aktivitas anti-malaria, anti-HIV, dan antibakteri (Apriyandi & Hadisaputri, 2019).

Pemanfaatan biota laut dalam formulasi topikal untuk memperbaiki kerusakan jaringan kulit sangat potensial. Meskipun demikian, pengembangannya masih terbatas. Sediaan nanogel merupakan sediaan yang mengandung nanopartikel yang terhubung dengan polimer hidrofilik atau amfifilik, baik secara non-ionik ataupun ionik, biasanya menggunakan sistem hidrogel (Nugroho *et al.*, 2020). Sediaan ini dapat diaplikasikan secara topikal pada luka ulkus diabetikum sehingga akan membantu dalam mempercepat proses regenerasi sel.

Artikel ini bertujuan untuk membahas potensi spons *Petrosia sp.* sebagai ide untuk suatu sediaan yang diformulasikan dalam bentuk nanogel, guna membantu mempercepat regenerasi sel pada luka ulkus diabetikum akibat infeksi biofilm *S.aureus*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Rotary Evaporator* (Heidolph-Hei-Vap, Germany), *Particle Size Analyzer* (Horiba, Japan), neraca analitik

(AB204-5, Switzerland), *Magnetic stirrer* (Bante, China), *microplate flat-bottom polystyrene 96 well* (Iwaki, Japan), *microtiter plate reader* (Optic Ivymen System 2100-C, Spain); pH meter (HACH HQ11d, As), vortex (N-Biotek Vortex Mixer NB-105V, Indonesia), dan pisau bedah (Osung SHF, South Korea). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah spons *Petrosia sp.*, mencit jantan, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; kristal violet, etanol, tween 80, karbopol 940, aloksan, aquadest, *Brain Heart Infusion* (BHI), metil paraben, Gliserin, PEG 400 dan VCO.

Preparasi dan Ekstraksi Sampel

Sebanyak 200 gr spons *Petrosia sp.* diekstraksi melalui metode maserasi. Sampel dipotong menjadi potongan kecil berukuran 1 cm dan direndam dengan larutan etanol 96% dan dibiarkan selama 24 jam. Hasil maserasi kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 50°C sehingga didapatkan ekstrak kental spons *Petrosia sp* (Nabillah *et al.*, 2022).

Uji Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*

S.aureus dikultur ke dalam media BHI dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Kepadatan bakteri diperiksa menggunakan spektrofotometer dan disesuaikan dengan standar McFarland 0,1(0,5-1,5x10⁸ CFU/ml-1) (Sormarie *et al.*, 2018).

Pembuatan Formula Nanogel Spons *Petrosia sp.*

Pembuatan sediaan nanogel dilakukan dengan inkorporasi nanoemulsi ke dalam basis gel. Nanoemulsi tersebut dibuat menggunakan teknik emulsifikasi spontan dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan PEG 400. Komposisi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Komposisi formula nanoemulsi

Bahan	Konsentrasi (%)
Ekstrak etanol <i>Petrosia sp.</i>	1
VCO	1
Tween 80	7
PEG 400	2
Aquadest	Ad 100

Tween 80 dan PEG 400 dihomogenkan menggunakan stirer selama 5 menit dan ditambahkan ekstrak etanol *Petrosia sp.* sedikit demi sedikit dan distirer dengan

kecepatan 400 rpm selama 30 menit (Norliani *et al.*, 2024).

Selanjutnya basis gel dibuat dengan mengembangkan karbopol 940 dalam aquadest panas, lalu diaduk pada suhu ruang kemudian ditambahkan campuran TEA, propilenglikol, gliserin dan metil paraben kemudian diaduk hingga homogen. Nanoemulsi ekstrak etanol spons *Petrosia sp.* yang telah dibuat

ditambahkan kedalam basis gel dengan variasi konsentrasi yang telah ditentukan sedikit demi sedikit dan diaduk hingga tercampur sempurna. Formula nanogel ekstrak spons *Petrosia sp.* dapat dilihat pada tabel 2.

Setelah semua campuran homogen lalu ditambahkan aquadest sampai volume gel menjadi 100 mL. Nanogel dibiarkan 24 jam sampai jernih dan dilakukan pengujian.

Tabel 2. Komposisi formula nanogel ekstrak spons *Petrosia sp.*

Bahan		Konsentrasi (%)		
Nanoemulsi spons <i>Petrosia sp.</i>	1	0.5	0.25	0.125
Karbopol 940	1	1	1	1
TEA	2	2	2	2
Propilenglikol	5	5	5	5
Gliserin	5	5	5	5
Metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Aquadest	Add 100	Add 100	Add 100	Add 100

Aktivitas Penghambatan Biofilm Formula Spons *Petrosia sp.* pada Fase Pertengahan (24 jam) dan Fase Pematangan (48 jam)

Sebanyak 200 µL media dimasukkan kedalam masing-masing sumuran microplate dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 dan 48 jam (Fradine, *et al.*, 2024). Setelah diinkubasi, plate dicuci dengan PBS. Media dengan variasi konsentrasi (1%, 0.5%, 0.25%, 0.125% b/v) ditambahkan ke seluruh sumuran.

Suspensi mikroba yang sebelumnya digunakan sebagai antijamur dan antibakteri (gentamisin 1% b/v) digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan media tanpa pertumbuhan mikroba digunakan sebagai media kontrol. Pelat kemudian diinkubasi pada suhu 37°C pada 24 jam dan 48 jam. Larutan kristal violet 1% sebanyak 125uL pada masing-masing lubang, lalu diinkubasi pada suhu ruang selama 15 menit. Setelah inkubasi, microplate dicuci dengan

PBS dan ditambahkan 200uL etanol 96% pada setiap lubang untuk mengencerkan biofilm yang terbentuk. Pemeriksaan Optical Density (OD) dilakukan dengan microplate reader pada panjang gelombang 620 nm (Hamzah, et al., 2022).

Uji Particle Size Analyzer (PSA)

Uji PSA digunakan untuk mengukur ukuran partikel sediaan. Pengukuran PSA dapat dilakukan pada sampel yang telah diubah ukurannya menggunakan sonikator dan disiapkan dalam larutan PBS (Nurfitriyawatie, et al., 2023).

Uji Karakteristik

Pengujian karakteristik sediaan gel mencakup uji organoleptic, uji homogenitas, uji pH, dan uji viskositas (Halipah, et al., 2021).

Uji In vivo

Hewan uji terlebih dahulu dipuasakan selama 8-12 jam, kemudian diinduksi dengan *alloxan* (Sigma-Aldrich 98%) pada dosis 200 mg/Kg BB. Setelah induksi, kadar gula diukur menggunakan *Accu-chek* (Instant) dan hewan uji dianggap menderita diabetes jika kadar gula

darahnya >200 mg/dL. Hewan yang terindikasi diabetes dicukur bulunya dan diolesi lidokain krim (2%), kemudian dilakukan pembuatan luka sayat sesuai dengan yang ditentukan, yaitu kelompok positif yang diberikan gentamisin dan kelompok uji diberikan sediaan uji (nanogel ekstrak spons *Petrosia sp.*) (Halipah, et al., 2021).

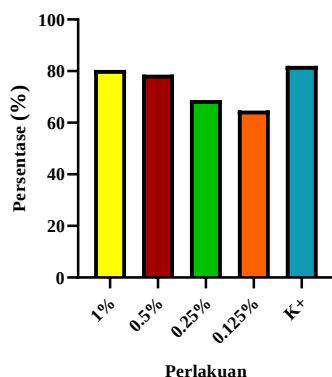
HASIL DAN PEMBAHASAN

Efek Antibakteri ekstrak spons *Petrosia sp.* terhadap *Staphylococcus aureus*

Ketika mikrodilusi dilakukan dalam pengujian antibakteri, ditemukan bahwa spons *Petrosia sp.* memiliki aktivitas penghambatan sebesar 80,43% $\pm$ 0,01 terhadap *Staphylococcus aureus*. Sebagai Perbandingan, gentamisin memiliki aktivitas kontrol sebesar 82,00% $\pm$ 0,01 (Gambar 1).

Hasil tersebut menunjukkan aktivitas antibakteri ekstrak spons *Petrosia sp.* 1% tidak jauh berbeda dengan kontrol obat gentamisin dan potensial sebagai kandidat antibiofilm. Efektivitas ekstrak tergantung pada konsentrasinya

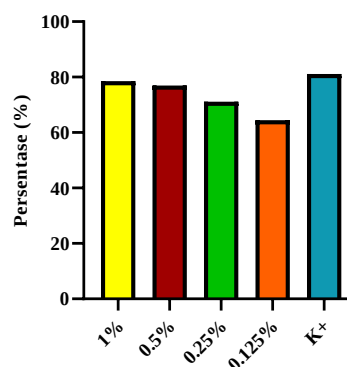
berdasarkan analisis data, dengan konsentrasi yang lebih tinggi menghasilkan penghambatan *Staphylococcus aureus* yang lebih besar dari pertumbuhan.



Gambar 1. Aktivitas Penghambatan Antibakteri Ekstrak Spons *Petrosia sp.*
Aktivitas Penghambatan biofilm Formula Spons *Petrosia sp.* pada fase pertengahan (24 jam) dan fase pematangan (48 jam)

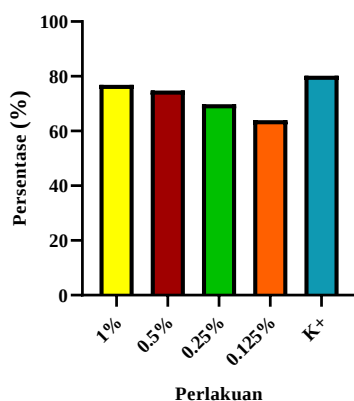
Formula Spons *Petrosia sp.* konsentrasi 1% b/v menunjukkan aktivitas antibiofilm yang kuat terhadap *Staphylococcus aureus* pada fase pertengahan, dengan nilai $78.04\% \pm 0.01$. Gentamisin dengan konsentrasi 1% b/v memiliki nilai perbandingan $81.81\% \pm 0.01$ (Gambar 2). Efektivitas penghambatan biofilm ini dapat dihubungkan dengan pemberian senyawa formula nanogel spons *Petrosia sp.* 1% b.v yang

menyebabkan penurunan jumlah kepadatan sel yang ditandai dengan sel mengalami perpecahan, berubah bentuk dan terjadi kebocoran sel (Hamzah, et al., 2023). Hal ini disebabkan karena senyawa formula nanogel spons *Petrosia sp.* mampu merusak *Extracellular Polymeric Substance* (EPS) yang merupakan biofilm pelindung.



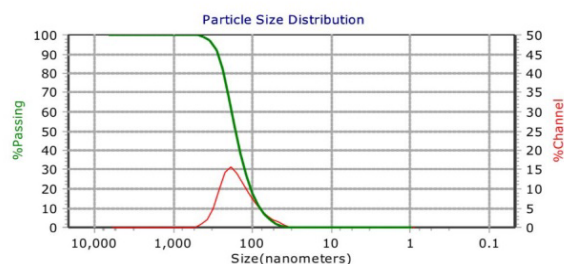
Gambar 2. Aktivitas Penghambatan Formula Spons *Petrosia sp.* terhadap biofilm *S.aureus* fase pertengahan (24 jam)

Formula spons *Petrosia sp.* berhasil mencegah pembentukan biofilm dalam waktu 48 jam pada konsentrasi 1% b/v, menghambat hingga $76,88\% \pm 0.01$. Gentamisin menunjukkan aktivitas penghambatan yang lebih tinggi ($80.17\% \pm 0.01$) pada konsentrasi yang sama seperti yang ditunjukkan pada (gambar 3).



Gambar 3. Aktivitas Penghambatan Ekstrak Spons *Petrosia sp.* terhadap biofilm *S.aureus* fase pematangan (48 jam)
Pada fase ini senyawa formula Spons *Petrosia sp.* lebih sulit menembus pertahanan biofilm *S.aureus* karena struktur matriks biofilm yang terbentuk pada fase ini lebih banyak, kompleks dan sangat kuat, serta pengendalian kontrol obat gentamisin mengalami penurunan aktivitas penghambatan dibandingkan dengan fase 24 jam, karena struktur biofilm pada fase ini membentuk komunikasi komunitas dan sel yang disebut *quorum sensing* (Hamzah, *et al.*, 2022).

Hasil pengujian *Particle Size Analyzer* (PSA)



Gambar 4. Hasil uji PSA Formula Nanogel

Nanopartikel adalah struktur koloid yang memiliki ukuran antara 10-1000 nm. Pada hasil uji *Particle Size Analyzer* (PSA) formula nanogel memiliki ukuran yakni 175.3 nm dengan nilai PDI yakni 0.1870 yang dikategorikan baik. Saat nilai PDI diatas 0.3 maka ukuran rata-rata partikel tidak dapat digunakan (Composix, 2012). Artinya formula nanogel telah memenuhi syarat dan kriteria dari Nanopartikel.

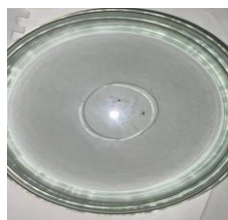
Hasil Uji Karakteristik

Tabel 3. Hasil Uji Karakteristik Fisik Nanogel Spons *Petrosia sp.*

Evaluasi	Hasil
Organoleptis	Gel
- Tekstur	Halus
- Konsistensi	Homogen
- Warna	Bening
- Bau	Khas spons
pH	5
Homogenitas	Homogen
Viskositas	3123 cPs

Hasil uji karakteristik nanogel dengan ekstrak spons *Petrosia sp.* menunjukkan bahwa formulasi

tersebut stabil dan homogen (tidak memisah) selama penyimpanan pada suhu kamar selama periode 7 hari pengamatan, sebagaimana ditampilkan pada tabel 1. Secara umum, formulasi ini tetap mempertahankan stabilitasnya dari segi tekstur, konsistensi, warna dan aroma. Pada sediaan topical, pH yang diinginkan diatur agar sesuai dengan pH kulit berdasarkan SNI nomor 16-4399-1996 yaitu 4,5 -8,0. Hasil pengujian formula nanogel berada di nilai 5 yang menunjukkan telah memenuhi persyaratan karakteristik dan sesuai untuk digunakan secara topical. Pengujian homogenitas formulasi sediaan ekstrak etanol 96% spons *Petrosia sp.* menunjukkan hasil yang homogen ketika diaplikasikan pada kaca objek, sebagaimana ditampilkan pada (Gambar 5)



Gambar 5. Uji Homogenitas

Pengujian viskositas dilakukan dengan menggunakan jarum spindle nomor 6 dan diperoleh hasil sebesar 3123 cps. Hasil ini menunjukkan

viskositas yang baik dan memenuhi kriteria nanogel dengan rentan nilai 3000 cps – 50.000 cps (Nabillah *et al.*, 2022).

Uji In vivo

Hasil pengujian penyembuhan luka pada sediaan yang mengandung ekstrak spons *Petrosia sp.* 1% memberikan persentase penyembuhan luka ulkus diabetikum akibat infeksi biofilm *S.aureus* yang tidak jauh signifikan dengan kontrol obat gentamisin dengan menghasilkan persentase 78.04% $\pm$ 0.01 (Gambar 2) dan didapatkan formula nanogel ekstrak spons *Petrosia sp.* efektif menunjukkan penyembuhan luka ulkus diabetikum akibat infeksi biofilm *S.aureus* (Tabel 4).

Efektifitas penyembuhan luka ulkus diabetikum pada kelompok uji disebabkan oleh kandungan senyawa bioaktif >50% yang berfungsi sebagai antibakteri. Senyawa aktif ini berkerja dengan memengaruhi permeabilitas dinding sel bakteri yang mengakibatkan berkurangnya asupan nutrisi bagi bakteri dan akhirnya menyebabkan lisis (Hamzah, *et al.*, 2022).

Tabel 4. Uji Penghambatan biofilm *S.aureus* luka ulkus diabetikum pada mencit

Tahapan Luka		
Hari	F1%	K+
1	●*	●●
2	●*	●*
3	●*+	●*+
4	●+	●+
5	●+	●+
6	●+	++
7	●+	++
8	++	✓
9	++	
10	✓	

Keterangan:

- Eritema, fase pertengahan (24 jam)
- * Penyebaran luka, terdapat cairan (pigmen kuning), fase pematangan (48 jam)
- + Luka mulai kering, fase penghambatan Luka menutup dan kering

✓ Luka menutup dan kering

Persentase hasil penghambatan pembentukan biofilm dalam penelitian ini dapat memperkaya pengetahuan serta menjadi referensi bagi penelitian di masa depan yang berkaitan dengan topik luka ulkus diabetikum akibat infeksi bakteri yang diperparah dengan adanya biofilm *S.aureus*.

KESIMPULAN

Nanogel ekstrak spons *Petrosia* sp. 1% efektif dalam meningkatkan kecepatan penyembuhan luka ulkus diabetikum yang disebabkan oleh infeksi biofilm *S.aureus* serta

berpotensi untuk dijadikan produk komersial.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih banyak kepada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur dan Pusat Kolaborasi Riset (PKR) Biofilm atas dukungan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Apriyandi, R. A. & Hadisaputri, Y. E., 2019, Artikel Ulasan: Aktivitas Kandungan Senyawa dan Karakteristik Spons Laut Genus *Petrosia*, *Farmaka*, 17(2):285-295.
- Chossy, F., Ismi, R., Opstaria S., 2024, Aktivitas Antibiofilm Dan Antibakteri Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap *Pseudomonas Aeruginosa*, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS)*, 8(3):46–56.
- Halipah, N., Rahmiyani, I. & Sukmawan, Y. P., 2021, Kombinasi Gel Ekstrak Etanol *A. Conyzoides*, *C. Asiatica*, *C. Ternatea*, dan *Astaxanthin* Efektif untuk Penyembuhan Luka Diabetes: Model Hewan. *Majalah Farmasetika*, 6(1): 108-115.
- Hamzah, H., Pratiwi, S. U. T., Asriullah, J., & Nandini, E., 2022, Efficacy of Bajakah *Tampala* Ethanol Extract, A Typical Plant of Kalimantan Island (Borneo), Against

- Candida albicans* Biofilm. *Eur Chem Bull*, 11(5):59-63.
- Nurfitriyawatie., Ana, I., Rizal,M,R. , 2023, Karakteristik Enkapsulasi Liposom Ekstrak Superoksida Dismutase (Sod) *Bacillus Altitudinis*, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 8(1):21–30.
- Nugroho, A. A., Adianto, C. & Patria, Y., 2020, Nano-Androcerum: Inovasi Wound Healing Gel dari Nanopartikel Daun Binahong dan Kayu Manis pada Luka Kronis, *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 7(1):26-42.
- Oktorina, R., Wahyuni, A. & Harahap, E. Y., 2019, Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus. *Real in Nursing Journal (RNJ)* ,2(3) :108-117.
- Rahma, N., Noval., Melviani, 2024, Studi Stabilitas Formulasi Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) Ekstrak Daun Serunai Sebagai Anti Diabetes Dengan Variasi Konsentrasi Asam Oleat, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS)*, 8(3):13–24.
- Sormarie, Y.B., Handayani, F.,&Annisa, E.N., 2018, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Selutui Puka (*Tabernaemontana macrocarpa* Jack) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(2):266–274.
- Syafira Nabillah, Noval, N.H, 2022, Formulasi Dan Evaluasi Nano Hidrogel Ekstrak Daun Serunai (*Chromolaena Odorata* L.) Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Carbopol 980, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 7(2):340–349.
- Wang, L., Yang, J., Yang X., Hou, Q., Liu, S., Zheng, W., Long, Y., Jiang, X., 2020, Mercaptophenylboronic Acid-Activated Gold Nanoparticles as Nanoantibiotics against Multidrug-Resistant Bacteria. *ACS Appl Mater Interfaces*,12(46): 51148-51159.
- Waworuntu, P. J., Porotuo, J. & Homenta, H., 2017, Pola Bakteri Aerob pada Pasien Ulkus Diabetikum di RSUP Prof. dr. R. D. KANDOU MANADO. *Jurnal Kedokteran Kinik (JKK)*, 1(2):53-57.