



**EVALUASI EFEKTIVITAS SEDIAAN GEL *IN SITU* NYSTATIN
BERBASIS POLIMER CMS TERHADAP INFEKSI *Candida*
albicans PADA VAGINA TIKUS *Rattus norvegicus*
DENGAN ANALISIS MIKROBIOLOGI
DAN HISTOPATOLOGI**

SKRIPSI

**AIRA
G70122013**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS TADULAKO**

NOVEMBER 2025



**EVALUASI EFEKTIVITAS SEDIAAN GEL *IN SITU* NYSTATIN
BERBASIS POLIMER CMS TERHADAP INFEKSI *Candida*
albicans PADA VAGINA TIKUS *Rattus norvegicus*
DENGAN ANALISIS MIKROBIOLOGI
DAN HISTOPATOLOGI**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan
Program Sarjana Strata Satu (S1)**

**Aira
G70122013**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS TADULAKO**

NOVEMBER 2025

LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Evaluasi Efektivitas Sediaan Gel *In situ* Nystatin Berbasis Polimer CMS Terhadap Infeksi *Candida albicans* pada Vagina Tikus *Rattus norvegicus* dengan Analisis Mikrobiologi dan Histopatologi

Nama : Aira

NIM : G70122013

Palu, 28 Oktober 2025

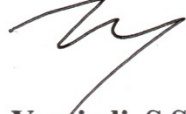
Telah diperiksa dan disetujui

Pembimbing Utama


apt. Armini Syamsidi, S.Si., M.Si.

NIP. 198706032012122003

Pembimbing Pendamping


apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.

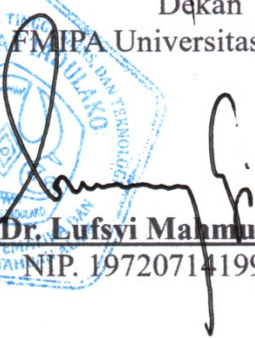
NIP. 198007242005011003

Mengetahui,
Koordinator Program Studi S1-Farmasi
FMIPA Universitas Tadulako

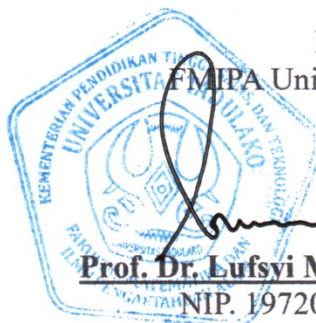

Dr. apt. Evi Sulastri, S.Si., M.Si.

NIP. 198306032008122001

Dekan
FMIPA Universitas Tadulako


Prof. Dr. Lufsyi Mahmuddin, S.Si., M.Si.

NIP. 197207141998031001



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tugas akhir ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Palu, 28 November 2025

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Aira', with a stylized flourish at the end.

(Aira)

NIM. G70122013

ABSTRAK

Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) merupakan infeksi jamur yang umumnya disebabkan oleh *Candida albicans*. *Nystatin* memiliki aktivitas antijamur yang baik terhadap *C. albicans*, namun membutuhkan pemberian berulang untuk mencapai efek terapeutik yang optimal karena waktu kontak dengan mukosa yang singkat sehingga berpotensi menurunkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Oleh karena itu, gel *in situ nystatin* berbasis CMS dikembangkan agar waktu kontak dengan mukosa lebih lama sehingga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas gel *in situ nystatin* berbasis CMS dalam menurunkan jumlah koloni *C. albicans* dan memperbaiki kondisi histopatologi vagina tikus yang diinduksi *C. albicans*. Sebanyak 54 ekor tikus betina *Rattus norvegicus* dibagi ke dalam sembilan kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, kelompok gel *in situ nystatin* berbasis HPMC, CMS dengan variasi konsentrasi asam monokloroasetat 15, 18, 21, serta kelompok kontrol positif. Evaluasi melalui analisis mikrobiologi dengan metode *swab* vagina yang diinokulasi pada media PDA dan PDB, serta pemeriksaan histopatologi jaringan vagina menggunakan pewarnaan hematoksin-eosin (H&E). Hasil penelitian menunjukkan bahwa gel *in situ nystatin* berbasis CMS menurunkan jumlah koloni secara signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok CMS 15 dan CMS 18 serta memperbaiki struktur epitel vagina dibandingkan kontrol negatif. Gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS efektif menurunkan jumlah koloni *C. albicans* serta memperbaiki kondisi histopatologi jaringan vagina.

Kata Kunci: *Candida albicans*, *Carboxymethyl Starch* (CMS), Gel *in situ*, Kandidiasis vulvovaginalis, *Nystatin*

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a fungal infection commonly caused by Candida albicans. Nystatin has good antifungal activity against C. albicans, but requires repeated administration to achieve optimal therapeutic effects due to its short mucosal contact time, potentially reducing patient compliance with treatment. Therefore, a CMS-based nystatin in situ gel was developed to extend mucosal contact time, thereby increasing treatment effectiveness. This study aimed to evaluate the effectiveness of CMS-based nystatin in situ gel in reducing the number of C. albicans colonies and improving the vaginal histopathology of rats induced by C. albicans. A total of 54 female Rattus norvegicus rats were divided into nine groups: a normal control group, a negative control group, an HPMC-based nystatin in situ gel group, CMS with varying concentrations of monochloroacetic acid 15, 18, and 21, and a positive control group. Evaluation was conducted through microbiological analysis using vaginal swabs inoculated on PDA and PDB media, as well as histopathological examination of vaginal tissue using hematoxylin-eosin (H&E) staining. The results showed that CMS-based nystatin in situ gel significantly reduced the number of colonies ($p < 0.05$) in the CMS 15 and CMS 18 groups and improved the vaginal epithelial structure compared to the negative control. CMS polymer-based nystatin in situ gel effectively reduced the number of C. albicans colonies and improved the histopathological condition of vaginal tissue.

Keywords: Candida albicans, Candidiasis vulvovaginalis, carboxymethyl starch (CMS), Gel in situ, Nystatin

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Evaluasi Efektivitas Sediaan Gel *In situ* Nystatin Berbasis Polimer CMS Terhadap Infeksi *Candida albicans* pada Vagina Tikus *Rattus norvegicus* dengan Analisis Mikrobiologi dan Histopatologi" sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan dan memperoleh gelar sarjana Farmasi dalam program studi S1 Farmasi di jurusan Kimia Biologi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak yang terlibat terkhusus kepada kedua orang tua tercinta yaitu Bapak **Lahabang Lajalali** dan Ibu **Normah Hj. Campeang** semoga apa yang telah saya berikan saat ini bisa menjadi hal yang membanggakan bagi Papa dan Mama yang menjadi motivasi untuk segera menyelesaikan penelitian tepat pada waktunya dengan memberikan do'a, dukungan, pengorbanan, kasih sayang dan cintanya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dan pendidikan strata satu di jenjang perguruan tinggi.

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada ibu **apt. Armini Syamsidi, S.Si., M.Si.** selaku pembimbing utama dan bapak **apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.** selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dengan penuh kesabaran dan perhatian memberikan arahan, bimbingan, pengetahuan dan motivasi yang sangat berharga. Semoga Allah Subhanahu wa ta'ala memberikan kenormalan serta balasan yang melimpah atas semua kebaikan yang diberikan dosen pembimbing.

Palu, 28 November 2025



(Aira)

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada orang tua, kakak dan keluarga tercinta atas segala usaha dan pengorbanannya yang dilakukan demi penulis serta terima kasih atas kasih sayang yang diberikan selama ini. Terima kasih atas semangat dan motivasi yang diberikan kepada penulis. Semoga ini bisa jadi sesuatu yang membanggakan bagi papa, mama, kakak dan keluarga yang menjadi alasan skripsi ini selesai tepat waktu.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof Dr. Ir. Amar, S.T., M.T., IPU., Asean Eng selaku Rektor Universitas Tadulako
2. Bapak Prof. Dr. Lufsyi Mahmudin, S.Si., M.Si, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako.
3. Ibu apt. Yonelian Yuyun, S.Farm., M.Si. Ph.D, selaku Ketua Jurusan Kimia, Biologi, dan Farmasi Universitas Tadulako.
4. Ibu Dr. apt. Evi Sulastri, S.Si., M.Si, selaku Koordinator Prodi S1 Farmasi Universitas Tadulako.
5. Ibu apt. Sri Sulistiana Sulaiman, S.Farm., M.Si selaku dosen wali yang telah memberi banyak masukan selama menjalani proses perkuliahan hingga saat ini.
6. Bapak/Ibu dosen Program Studi S1 Farmasi FMIPA UNTAD yang telah membantu, mengajar, dan membekali penulis dengan berbagai ilmu pengetahuan selama perkuliahan.
7. Seluruh staf akademik FMIPA UNTAD yang telah memberikan pelayanan yang baik selama masa perkuliahan
8. Seluruh laboran di Laboratorium Jurusan Farmasi yaitu Kak Arman, Kak Ian, Kak Uni dan Kak Najib yang telah membantu penulis dalam kelancaran penelitian.
9. Penulis menyampaikan terima kasih kepada kakak-kakak tersayang, Kemal Hidayat, Herianti, dan Medi Afendi, yang selalu memberikan dukungan dan usaha terbaik kepada penulis selama menjalani pendidikan s1 farmasi.

10. Terima kasih untuk tim penelitian saya yaitu Apriani dan Nur Fadilah yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini dengan segenap hati.
11. Penulis menyampaikan terima kasih kepada Ainun Fakhirah. H, Sarida Asri, dan Erawati yang dengan tulus menemani serta membantu penulis selama proses penelitian. Meskipun mereka bukan bagian dari tim penelitian penulis, namun merekalah yang banyak memberikan bantuan hingga penelitian ini dapat terselesaikan.
12. Terima kasih kepada teman-teman terkhusus Afifah Islamia, Nur Haliza dan Nur Kurnia Ilahi yang ikut memberi semangat, kebersamaian, serta membantu penulis selama masa perkuliahan dan penyusunan tugas akhir ini.
13. Terima kasih untuk OurVit C (Ayic, Shara, Syahra, Ani, Nadpau, James, Azhar, Nadiah, Tisyah dan Eka) yang menjadi salah satu penyemangat penulis untuk tidak putus asa selama masa perkuliahan di S1 Farmasi.
14. Terima kasih untuk teman-teman angkatan Co22igens14 yang telah kebersamaian selama masa perkuliahan.
15. Terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Harapannya, kesuksesan selalu menyertai kalian semua.

Akhir kata, penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kepada semua pihak utamanya para pembaca yang budiman, penulis senantiasa mengharapkan saran dan kritiknya demi kesempurnaan skripsi ini.

Mudah-mudahan skripsi yang sederhana ini dapat bermanfaat bagi semua pihak Aamiin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Palu, 28 November 2025

Penulis,



Aira

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN	xv
DAFTAR ISTILAH	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	17
1.1 Latar Belakang	17
1.2 Rumusan Masalah	20
1.3 Tujuan Penelitian.....	20
1.4 Manfaat Penelitian	21
1.5 Hipotesis Penelitian.....	22
1.6 Batasan Masalah.....	22
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	23
2.1 Vagina.....	23
2.2 Kandidiasis Vulvovaginalis.....	26
2.3 <i>Nystatin</i>	28
2.4 Karboksimetilasi	28
2.5 Gel <i>In situ</i>	29
2.6 Uraian Hewan Model	30
2.6.1 Klasifikasi Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	30
2.6.2 Morfologi Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	31
2.7 Histopatologi	31
BAB III METODOLOGI	34

3.1 Lokasi, tempat, dan waktu penelitian.....	34
3.2 Kode Etik	34
3.3 Alat dan bahan.....	34
3.2.1 Alat	34
3.2.2 Bahan	34
3.4 Prosedur Penelitian.....	35
3.4.1 Kriteria hewan uji	35
3.4.2 Pemilihan Tikus	35
3.4.3 Pengelompokkan Tikus.....	36
3.4.4 Pemberian Perlakuan	36
3.4.5 Induksi Kandidiasis	37
3.4.6 Uji mikrobiologi	37
3.4.7 Analisis histopatologi	38
3.4.8 Analisis data.....	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Hasil Penelitian	40
4.1.1 Mikroskopis Fluorosensi.....	40
4.1.2 Analisis Jumlah Koloni <i>Candida albicans</i>	40
4.1.3 Analisis Histopatologi	44
4.2 Pembahasan.....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
5.1 Kesimpulan	51
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	59
RIWAYAT HIDUP	81
SURAT KETERANGAN PUBLIKASI.....	82
SURAT KEPUTUSAN PEMBIMBING.....	107

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Perbandingan jumlah Koloni <i>Candida albicans</i> secara makroskopis sebelum dan sesudah perlakuan	43
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Vagina	23
Gambar 2.2 Histologi vagina	24
Gambar 2.3 Kandidiasis vulvovaginalis	26
Gambar 2.4 Struktur <i>Nystatin</i>	28
Gambar 2.5 mekanisme gel <i>in situ</i>	29
Gambar 2.6 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	30
Gambar 4.1 Gambar mikroskopis <i>Candida albicans</i>	40
Gambar 4.2 Grafik perubahan rata-rata jumlah koloni setelah penginduksian	41
Gambar 4.3 Grafik perubahan rata-rata jumlah koloni setelah perlakuan	42
Gambar 4.4 Struktur histopatologi candidiasis vagina	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Kode Etik.....	59
Lampiran 2 Pembuatan Suspensi Jamur <i>Candida albicans</i>	60
Lampiran 3 Skema Kerja penginduksian Jamur Candida	61
Lampiran 4 Skema Kerja Pemerian Perlakuan	62
Lampiran 5 Skema Kerja Mikroskopi Fluoresensi	63
Lampiran 6 Skema Kerja Jumlah Koloni Pada Media Padat	64
Lampiran 7 Skema Kerja Jumlah Koloni Pada Media Cair	65
Lampiran 8 Skema Kerja Analisis Histopatologi.....	66
Lampiran 9 Perhitungan Dosis Pemberian Oral Suspensi <i>Nystatin</i>	67
Lampiran 10 Dokumentasi.....	70
Lampiran 11 Analisis Data <i>Repeated Measures</i>	78
Lampiran 12 Data Jumlah Koloni	80

DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

KVV	: kandidiasis vulvovaginalis
HIV	: <i>Human Immunodeficiency</i>
AIDS	: <i>Acquired Immuno-Deficiency Syndrome</i>
CMS	: <i>Carboxymethyl Starch</i>
H&E	: Hematoksilin dan Eosin
PMN	: Polimorfonuklear
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>

DAFTAR ISTILAH

Kandidiasis vulvovaginalis	: infeksi jamur pada area vulva dan vagina yang disebabkan oleh pertumbuhan berlebih jamur <i>Candida</i> .
Gel <i>in situ</i>	: Sediaan berbentuk larutan yang tetapi berubah menjadi gel ketika diaplikasikan ke lokasi target dalam tubuh
mukoadhesif	: Sifat atau bahan yang dapat melekat dan bertahan lama pada permukaan membran mukosa
Bioavailabilitas	: Persentase dosis obat yang diberikan yang memasuki sirkulasi sistemik
<i>Colony Forming Unit</i>	: Unit ukuran yang menunjukkan jumlah mikroorganisme hidup (seperti bakteri, jamur, atau khamir) dalam suatu sampel
Histopatologi	: Cabang dari histologi yang mempelajari jaringan yang tidak normal untuk mendiagnosis penyakit.
Histologi	: Cabang ilmu biologi dan kedokteran yang mempelajari struktur jaringan normal secara mikroskopis.
Dislokasi servikal	: Metode eutanasia pada hewan uji dengan cara memutus tulang leher (serviks) secara cepat menggunakan tarikan atau tekanan, sehingga memutuskan hubungan antara tulang belakang dengan otak.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kandidiasis adalah infeksi oleh spesies *Candida* yang cenderung menyerang saat pertahanan imun melemah yang dapat menginfeksi berbagai bagian tubuh termasuk organ reproduksi. Apabila tidak ditangani, infeksi ini dapat berkembang menjadi infeksi sistemik serius seperti sepsis (R & Rafiq, 2023). Kandidiasis umumnya terjadi pada perempuan, terutama pada usia reproduktif. Bentuk kandidiasis yang paling umum terjadi pada perempuan adalah infeksi pada mukosa vagina atau vaginitis, yang dapat menyebar ke area vulva dan dikenal sebagai kandidiasis vulvovaginalis (KVV) (Subedi *et al.*, 2024). Gejala khas KVV meliputi rasa gatal, sensasi terbakar dan keputihan, dengan *Candida albicans* sebagai penyebab utama pada lebih dari 90% kasus KVV (Jeanmonod *et al.*, 2024).

Secara global, sekitar 70-75% perempuan mengalami KVV minimal sekali seumur hidup dan sekitar 40-50% mengalami kekambuhan (Siregar *et al.*, 2023). Prevalensi KVV di Asia Tenggara diperkirakan mencapai 23,0 (Falcon *et al.*, 2024). Prevalensi KVV berulang di Indonesia diperkirakan 5 juta/tahun pada usia 15-50 tahun (Wahyuningsih *et al.*, 2021). Beberapa faktor risiko yang berkontribusi terhadap meningkatnya infeksi meliputi penggunaan antibiotik dan kontrasepsi, riwayat infeksi sebelumnya, diabetes tidak terkontrol, aktivitas seksual tinggi, serta kondisi immunosupresif seperti HIV/AIDS. Kehamilan menjadi faktor risiko utama, dengan prevalensi mencapai 91,0% di Nigeria, 90,4% di Kenya dan 76,0% di India. Kondisi ini disebabkan oleh peningkatan kadar hormon estrogen dan progesteron yang merangsang akumulasi glikogen di epitel vagina sehingga memberikan kondisi ideal untuk pertumbuhan *Candida albicans*. Selain itu, kedua hormon tersebut juga menurunkan imunitas lokal dan meningkatkan virulensi jamur melalui pembentukan hifa dan biofilm. Biofilm berperan dalam melindungi jamur dari terapi antijamur serta memfasilitasi terbentuknya sel persister yang diduga

menjadi penyebab utama kekambuhan infeksi pada ibu hamil (Gonçalves *et al.*, 2016; Duarte *et al.*, 2024).

Pengobatan KVV umumnya menggunakan antijamur dari golongan azol seperti klotrimazol, mikonazol dan flukonazol serta golongan poliena seperti *nystatin* (AbouSamra *et al.*, 2019). *Nystatin* merupakan terapi yang efektif pada kasus KVV berulang karena memiliki spektrum kerja yang luas terhadap spesies *Candida* (Manolea *et al.*, 2022). Sediaan *nystatin* tersedia dalam berbagai bentuk seperti tablet, suspensi, ovula, krim dan salep (Bathesda, 2020). Namun efektivitas klinisnya masih terbatas, terutama karena waktu kontak yang singkat dengan mukosa. Hal ini disebabkan oleh adanya cairan tubuh seperti saliva atau sekret vagina yang mempercepat pembersihan sediaan sehingga konsentrasi obat di lokasi infeksi menjadi tidak optimal (Samani *et al.*, 2020; Feuillolay *et al.*, 2025). Selain itu, *nystatin* memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan ukuran molekul besar, sehingga menyebabkan bioavailabilitas sistemik rendah. Oleh karena itu, dibutuhkan pemberian berulang untuk mencapai efek terapeutik yang optimal, namun hal ini berpotensi menurunkan tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Mustafa *et al.*, 2025).

Untuk meningkatkan efektivitas terapi dan kenyamanan penggunaan, diperlukan sistem penghantaran obat yang mampu memperpanjang waktu kontak dengan mukosa serta mengontrol laju pelepasan zat aktif. Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat digunakan adalah formulasi gel *in situ*, yaitu sediaan yang berbentuk cair saat penyimpanan dan pemberian, lalu berubah menjadi gel setelah terpapar kondisi fisiologis seperti perubahan suhu, pH, atau keberadaan ion. Mekanisme gelasi tersebut memungkinkan pelepasan obat yang lebih terkontrol, memperpanjang waktu kontak dengan mukosa, serta meningkatkan konsentrasi obat di lokasi target (Devasani *et al.*, 2016; Vigani *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian oleh Rajamanya *et al.* (2024) yang telah melakukan formulasi gel *in situ* termoresponsif berbasis Pluronic F-127 dan polimer mukoadhesi untuk penghantaran intravaginal posaconazole

menunjukkan peningkatan sifat mukoadhesi dan pelepasan obat secara terkontrol hingga 6–8 jam, yang menandakan peningkatan waktu tinggal obat di rongga vagina.

Komponen utama dalam formulasi sediaan gel *in situ* adalah polimer karena berperan sebagai agen pembentuk gel yang menentukan keberhasilan transisi sol–gel pada kondisi fisiologis tertentu serta mengontrol pelepasan zat aktif (Insan *et al.*, 2018). Poloxamer 407 (P407) merupakan salah satu polimer termoresponsif yang umumnya digunakan dalam gel *in situ* karena kemampuan gelasi termoreversibel pada suhu fisiologis, sifat biokompatibel, dan mampu mengenkapsulasi molekul hidrofilik maupun lipofilik. Namun, penggunaan P407 tunggal memiliki keterbatasan berupa kekuatan mekanik yang rendah, viskositas yang terbatas, serta laju erosi yang tinggi dalam lingkungan fisiologis, sehingga menurunkan waktu tinggal sediaan dan mempercepat pelepasan obat. Oleh karena itu, diperlukan kombinasi dengan polimer lain yang bersifat mukoadhesif untuk meningkatkan kekuatan mekanik, kestabilan viskoelastik, serta memperpanjang waktu retensi gel pada permukaan mukosa (Longo *et al.*, 2025). Salah satu polimer mukoadhesif yang dapat digunakan adalah *carboxymethyl starch* (CMS), yaitu pati modifikasi yang biokompatibel, biodegradable dan hidrofilik, serta mampu membentuk sistem gel yang stabil dengan kemampuan menyerap air (Pooresmaeil & Namazi, 2021). Berdasarkan penelitian oleh Ayunanada (2024) yang telah melakukan modifikasi dan karakterisasi CMS dengan variasi konsentrasi 15, 18 dan 21, menunjukkan bahwa CMS memiliki nilai derajat substitusi (DS) > 0,1. Nilai swelling power berhubungan dengan derajat substitusi (DS), di mana peningkatan DS dapat meningkatkan kelarutan dan kemampuan polimer menyerap air. Polimer dengan swelling power tinggi akan membentuk gel dengan viskositas lebih tinggi, struktur gel yang lebih stabil, serta memperlambat difusi obat sehingga profil pelepasannya menjadi lebih terkontrol (Rahman *et al.*, 2021). Dengan karakteristik tersebut, CMS berpotensi digunakan sebagai polimer mukoadhesif dalam kombinasi dengan Poloxamer 407 pada gel *in situ* dalam meningkatkan efektivitas terapi.

Berdasarkan uraian di atas, formulasi gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS memiliki potensi dalam peningkatan efektivitas terapi infeksi *Candida albicans*. Menurut Nabeta *et al.* (2022), evaluasi efektivitas sediaan antikandidiasis dapat dilakukan dengan analisis mikrobiologi melalui perhitungan jumlah koloni (Cfu) dari *lavage* vagina serta analisis histopatologi untuk menilai perbaikan jaringan dan tingkat inflamasi. Oleh karena itu dilakukan penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas sediaan gel *in situ nystatin* berbasis CMS terhadap infeksi *Candida albicans* pada vagina tikus *Rattus norvegicus*. Evaluasi ini mencakup analisis mikrobiologi untuk mengukur aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans*, serta analisis histopatologi yang bertujuan untuk mengamati perbaikan jaringan mukosa vagina pasca pemberian sediaan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

- 1.2.1. Bagaimana efektivitas sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS ditinjau dari pengurangan jumlah koloni *Candida albicans* pada vagina tikus *Rattus norvegicus*?
- 1.2.2. Bagaimana efektivitas sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS dalam memperbaiki kondisi histopatologi jaringan mukosa vagina tikus *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *Candida albicans*?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu

- 1.3.1. Untuk mengetahui efektivitas sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS ditinjau dari pengurangan jumlah koloni *Candida albicans* pada vagina tikus *Rattus norvegicus*
- 1.3.2. Untuk mengetahui efektivitas sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS dalam memperbaiki kondisi histopatologi jaringan vagina tikus *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *Candida albicans*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat bagi institusi

1. Hasil penelitian ini bisa menjadi bahan pembelajaran di perguruan tinggi, khususnya untuk program studi farmasi, biomedis, dan kesehatan masyarakat.
2. Studi ini diharapkan dapat memotivasi mahasiswa untuk lebih aktif terlibat dalam penelitian bahan alami dan formulasi obat, sekaligus menumbuhkan minat mereka pada bidang riset kesehatan.
3. Penelitian ini menciptakan peluang luas untuk kolaborasi antara akademisi, peneliti, dan praktisi kesehatan dalam mengembangkan solusi inovatif untuk berbagai isu kesehatan.

1.4.2 Manfaat bagi Peneliti

1. Berkontribusi pada pengembangan obat baru yang efektif untuk infeksi *Candida*, khususnya dalam formulasi gel *in situ*. Bentuk ini menawarkan keunggulan melalui sifat mukoadhesif, yang dapat meningkatkan waktu tinggal obat di area target, sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas terapi.
2. Pemanfaatan bahan alami dalam farmasi: penelitian ini dapat mendorong pemanfaatan bahan alami dalam formulasi farmasi. Pendekatan ini diharapkan menghasilkan produk yang lebih aman dan ramah lingkungan dibandingkan bahan sintetis.
3. Meningkatkan pemahaman mengenai kandidiasis, baik dari sisi mekanisme infeksi *Candida* maupun efektivitas berbagai formulasi dalam penanganannya.

1.4.3 Manfaat bagi masyarakat

1. Penelitian ini berpotensi mengembangkan sediaan gel yang lebih efektif dan aman untuk pengobatan kandidiasis, yang pada akhirnya dapat meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita infeksi ini.

2. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan pemahaman masyarakat tentang infeksi kandidiasis, urgensi pengobatannya, serta potensi manfaat dari pemanfaatan bahan alami dalam formulasi farmasi.
3. Berkontribusi pada pengembangan terapi yang lebih unggul, penelitian ini secara tidak langsung dapat membantu menekan prevalensi infeksi jamur di kalangan masyarakat secara keseluruhan.

1.5 Hipotesis Penelitian

Sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS lebih efektif dalam mengatasi infeksi *Candida albicans* pada vagina tikus *Rattus norvegicus*, dibandingkan dengan sediaan komersial *nystatin*, berdasarkan hasil analisis mikrobiologi dan histopatologi.

1.6 Batasan Masalah

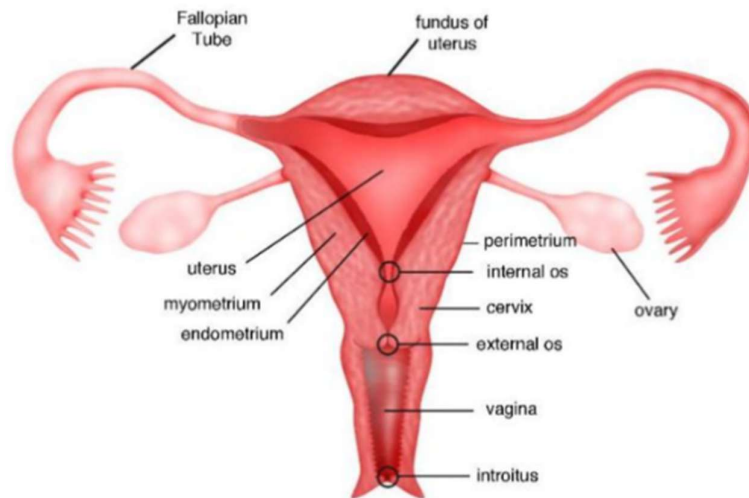
Batasan masalah dalam penelitian ini yaitu memfokuskan pada evaluasi efektivitas gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS terhadap infeksi *Candida albicans* pada vagina tikus *Rattus norvegicus*. Analisis utama meliputi penurunan jumlah koloni *Candida albicans* (mikrobiologi) dan perbaikan kondisi histopatologi jaringan vagina.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Vagina

2.1.1 Anatomi Vagina



Gambar 2.1 Anatomi Vagina

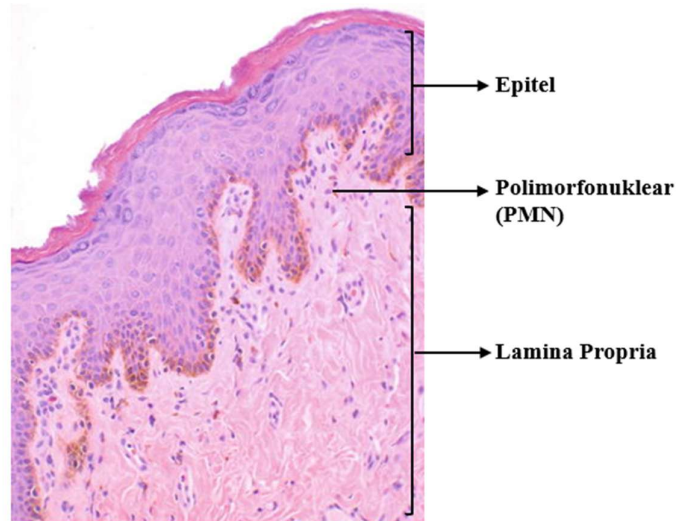
(Sumber: Surmayanti *et al.*, 2022)

Vagina adalah organ reproduksi wanita yang mengalami berbagai perubahan sepanjang kehidupan, dipengaruhi oleh perubahan hormonal pada masa pubertas, menstruasi, kehamilan, hingga menopause. Secara anatomi, vagina adalah tabung otot elastis sepanjang 7 hingga 10 cm yang membentang dari vulva (bagian luar alat kelamin wanita) hingga serviks (leher rahim). Ujungnya membentuk dua area yang disebut forniks anterior dan posterior. Kanal vagina terletak di antara uretra dan kandung kemih di bagian depan, serta rektum di bagian belakang. Bukaan vagina berada di belakang vestibula vulvar, tepat di bawah bukaan uretra. Area ini dikelilingi oleh labia minora di bagian dalam dan labia majora di bagian luar. Pintu masuk vagina sebagian tertutup oleh lapisan tipis yang disebut hymen, yang bervariasi bentuk dan tingkat perforasinya pada setiap individu. Dinding vagina memiliki tiga

lapisan utama: lapisan luar berupa jaringan ikat (adventisia), lapisan tengah terdiri dari otot polos, dan lapisan dalam berupa mukosa. Mukosa ini memiliki lipatan-lipatan melintang yang disebut rugae, yang memungkinkan dinding vagina meregang saat diperlukan, seperti selama hubungan seksual atau proses persalinan (Shrimanker & Gold, 2023).

Vagina memiliki banyak fungsi penting. Selama menstruasi, vagina berfungsi sebagai saluran keluarnya darah dan jaringan dari rahim. Vagina juga membantu melindungi tubuh dari infeksi dengan menjaga pH asam, yang didukung oleh keberadaan bakteri baik seperti *Lactobacillus*. Selain itu, vagina berperan dalam reproduksi sebagai tempat masuknya sperma selama hubungan seksual dan saluran lahir saat persalinan. Dengan peran penting ini, vagina menjadi bagian vital yang mendukung fungsi reproduksi, kesehatan, dan kesejahteraan wanita secara keseluruhan (Shrimanker & Gold, 2023).

2.1.2 Histologi Vagina

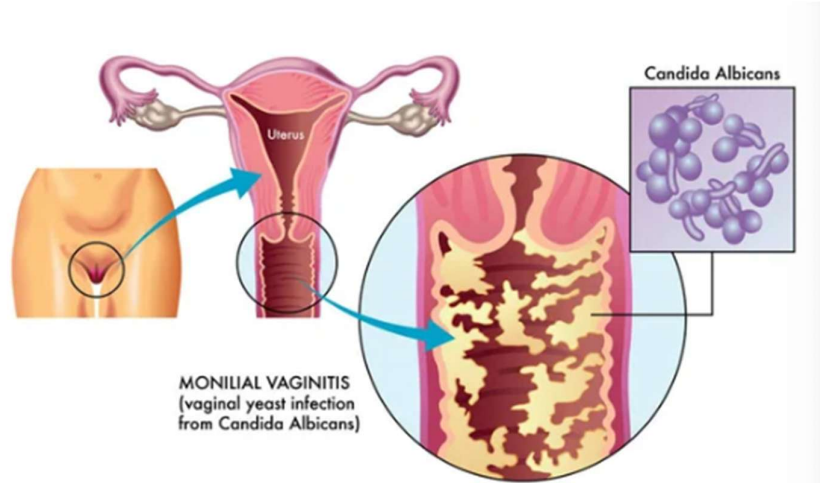


Gambar 2.2 Histologi vagina

(Sumber: <https://sl1nk.com/sJtCS>)

Histologi vagina terdiri dari empat lapisan utama, yaitu epitel, lamina propria, lapisan fibromuskular, dan adventisia. Lapisan epitel berada di bagian dalam, melapisi lumen vagina, dan terdiri dari epitel skuamosa berlapis tanpa keratin. Lapisan ini berfungsi melindungi vagina dari gesekan mekanis serta menjaga keseimbangan lingkungan asam melalui produksi glikogen. Glikogen ini dipecah oleh bakteri baik, seperti *Lactobacillus*, menjadi asam laktat, yang membantu mencegah infeksi. Di bawah epitel, terdapat lamina propria, yaitu lapisan jaringan ikat longgar yang kaya akan pembuluh darah kecil dan saraf. Lamina propria berperan memberikan dukungan struktural pada epitel dan elastisitas pada dinding vagina, berkat kandungan serat kolagen dan elastinnya. Lapisan berikutnya adalah lapisan fibromuskular, yang merupakan lapisan paling tebal pada dinding vagina. Lapisan ini terdiri dari serat otot polos yang tersusun melingkar dan longitudinal serta jaringan ikat. Fungsi utama lapisan ini adalah memberikan kemampuan peregangan pada vagina, terutama selama hubungan seksual atau proses melahirkan. Lapisan terluar dinding vagina adalah adventisia, yang terdiri dari jaringan ikat longgar dengan pembuluh darah besar, saraf, dan jaringan lemak. Lapisan ini membantu menghubungkan vagina dengan organ-organ sekitarnya, seperti uretra, kandung kemih, dan rektum. Vagina juga memiliki sistem vaskularisasi dan innervasi yang kompleks. Pembuluh darah dan saraf paling banyak ditemukan di lamina propria. Saraf-saraf ini berperan dalam sensitivitas vagina, yang penting untuk fungsi seksual dan pengendalian rasa sakit. Selain itu, secara embriologis, vagina terbagi menjadi dua bagian yaitu sepertiga bagian atas berasal dari saluran paramesonefrik, sementara duapertiga bagian bawah berasal dari sinus urogenital (Mazloomdoost *et al.*, 2017).

2.2 Kandidiasis Vulvovaginalis



Gambar 2.3 Kandidiasis vulvovaginalis

(Sumber: <https://sl1nk.com/jzL2n>)

Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) merupakan infeksi jamur yang umum terjadi pada organ genital wanita, dengan penyebab utama *Candida albicans* yang bertanggung jawab atas 90% kasus (Jeanmonod *et al.*, 2024). Patogenesis KVV dimulai dari adhesi sel jamur ke mukosa vagina, diikuti oleh invasi ke jaringan epitel, dan diakhiri dengan pembentukan biofilm yang menjadi faktor krusial dalam meningkatkan virulensi dan resistensi terhadap terapi. Biofilm ini terdiri atas komunitas sel jamur yang terlindungi oleh matriks ekstraseluler, yang mampu menghalangi kerja sistem imun maupun agen antijamur. Selain itu, kehadiran sel persister dalam biofilm berkontribusi besar terhadap kekambuhan infeksi karena toleransinya yang sangat tinggi terhadap obat antijamur konvensional (Wu *et al.*, 2020). Gejala klinis KVV meliputi rasa gatal, sensasi terbakar, kemerahan dan pembengkakan pada vulva maupun vagina, serta keputihan (Jeanmonod *et al.*, 2024).

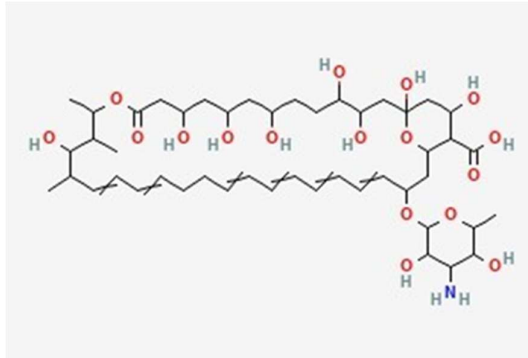
Secara epidemiologis, KVV merupakan infeksi yang sangat umum dengan sekitar 75% wanita mengalami setidaknya satu episode seumur hidup dan 5–8% di antaranya menderita KVV berulang (≥ 4 episode per tahun) (Jeanmonod *et al.*, 2024). Di Indonesia, prevalensi KVV pada wanita hamil dilaporkan sebesar 30,7%, dengan *Candida albicans* dan *Candida glabrata* sebagai

spesies yang paling banyak ditemukan (Sofvina *et al.*, 2024). Bila tidak ditangani secara tepat, KVV dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti kekambuhan berulang, infeksi kulit sekunder di area genital, hingga penyebaran sistemik (kandidemia) yang berpotensi menimbulkan sepsis, terutama pada individu dengan sistem imun yang sangat lemah (R & Rafiq, 2023).

Beberapa faktor risiko yang memicu perkembangan KVV antara lain penggunaan antibiotik spektrum luas yang mengganggu flora normal vagina, perubahan hormonal selama kehamilan, penggunaan kontrasepsi hormonal, serta kondisi imunodefisiensi seperti diabetes melitus yang tidak terkontrol atau infeksi HIV/AIDS (Jeanmonod *et al.*, 2024). Perubahan pH vagina akibat penggunaan produk pembersih yang berlebihan juga menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan *Candida* (Mustafa *et al.*, 2025).

Terapi KVV disesuaikan dengan spesies penyebab infeksi, lokasi kolonisasi, kondisi imunologis pasien, serta keberadaan penyakit penyerta. Terapi diawali dengan menghilangkan faktor predisposisi, seperti menjaga kebersihan area genital, menghindari penggunaan produk yang dapat mengganggu keseimbangan flora normal, serta pengendalian penyakit sistemik. Terapi farmakologis dapat diberikan melalui berbagai rute, yaitu intravaginal, oral, maupun sistemik. Obat-obatan yang umum digunakan berasal dari golongan antijamur seperti poliens (misalnya *nystatin*) dan azol (seperti klotrimazol, mikonazol, flukonazol, dan itrakonazol). Selain pengobatan farmakologis, dukungan psikologis juga berperan penting mengingat adanya keterkaitan antara infeksi rekuren dengan peningkatan risiko kecemasan dan penurunan kualitas hidup (Devi *et al.*, 2021).

2.3 *Nystatin*



Gambar 2.4 Struktur *Nystatin*

(Sumber: PubChem, 2025)

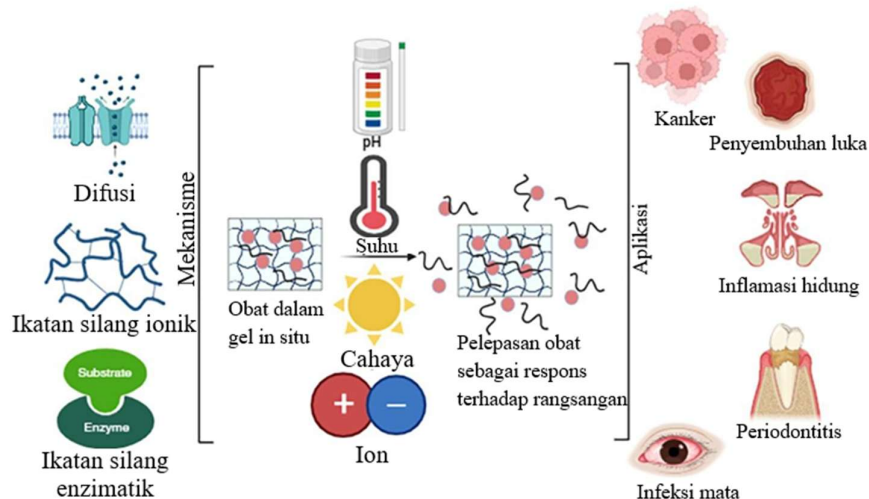
Nystatin adalah obat antijamur yang diisolasi dari *Streptomyces noursei*. Obat ini digunakan untuk mengatasi infeksi pada kulit, vagina, mulut dan saluran pencernaan. Pemberian *nystatin* tidak dapat diberikan secara parenteral karena dapat menyebabkan efek samping yang serius, sehingga saat ini hanya tersedia untuk penggunaan topikal dan oral (Maqsood *et al.*, 2019). *Nystatin* banyak digunakan untuk dalam pengobatan infeksi jamur pada berbagai jaringan tubuh, terutama infeksi yang disebabkan oleh spesies *Candida* (Macesic & Wingard, 2020). *Nystatin* bekerja dengan cara mengikat sterol pada membran plasma jamur, terutama ergosterol. Interaksi ini yang menyebabkan kerusakan struktur membran sel jamur, yang mengakibatkan kebocoran ion dan molekul kecil dari dalam sel. Proses ini mengganggu keseimbangan osmotik sel dan akhirnya menyebabkan kematian sel jamur. Efek samping yang umum dilaporkan berupa rasa tidak nyaman di mulut, mulut kering, kehilangan nafsu makan dan mual. Efek ini umumnya ringan dan bersifat sementara, sehingga jarang menyebabkan penghentian terapi (Bathesda, 2020).

2.4 Karboksimetilasi

Karboksimetilasi merupakan salah satu metode modifikasi kimia pada polisakarida melalui proses eterifikasi menggunakan natrium hidroksida (NaOH) dan asam monokloroasetat (MCA). Reaksi ini menggantikan gugus –OH pada pati dengan gugus –CH₂COONa membentuk turunan *carboxymethyl*

starch (CMS) (Liu *et al.*, 2023; Chakka & Zhou, 2020). Produk tersebut memiliki fungsi sebagai eksipien farmasi yaitu penghancur, pengikat dan emulsifier. Selain itu, CMS juga banyak dikembangkan sebagai komponen matriks dalam sistem penghantaran obat, karena sifatnya yang biokompatibel, biodegradable, dan bermuatan anionik (Amaraweera *et al.*, 2021). Metode karboksimetil akan menyebabkan banyaknya gugus hidroksil amilosa linear dan molekul amilopektin bercabang dari granula pati mengalami derivatisasi menjadi eter pati karboksimetil sehingga memiliki sifat pengental yang sangat baik dan dapat diaplikasikan di berbagai industri (Fika *et al.*, 2022). Proses modifikasi ini memiliki dua tahapan utama yaitu alkalisasi dan karboksimetilasi. Alkalisasi dilakukan dengan menggunakan larutan NaOH dengan tujuan untuk mengaktifkan gugus -OH pada molekul pati sehingga dapat memudahkan proses difusi untuk proses karboksimetilasi. Pada proses karboksimetilasi dilakukan dengan menggunakan natrium monokloroasetat atau asamnya yang akan menghasilkan senyawa CMS melalui reaksi substitusi (Putri *et al.*, 2020).

2.5 Gel *In situ*



Gambar 2.5 mekanisme gel *in situ*

(Sumber: Garg *et al.*, 2024)

Gel *in situ* adalah sistem koloid polimerik yang pada awalnya berada dalam bentuk larutan atau sol sebelum diberikan ke dalam atau pada tubuh. Setelah pemberian, sistem ini mengalami transisi sol–gel untuk membentuk gel *in situ*. Artinya, gel *in situ* merupakan larutan atau suspensi yang akan bertransformasi menjadi gel setelah mencapai area target akibat interaksi dengan cairan tubuh atau perubahan sifat fisikokimia, seperti suhu, pH, radiasi UV, konsentrasi ion, keberadaan molekul atau ion tertentu, serta faktor eksternal lainnya. Gel *in situ* memiliki keunggulan penting, seperti kemampuan menciptakan profil pelepasan obat yang konsisten dalam plasma untuk jangka waktu yang lebih lama. Gelasi pada formulasi *in situ* yang berbasis polimer dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk berat molekul polimer, arsitektur struktur molekulnya, suhu, dan sifat medium fisiologis tempat pemberian. Formulasi berbasis gel polimerik *in situ* menawarkan sejumlah manfaat yang signifikan, antara lain meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien karena kemudahan penggunaan, waktu keberadaan obat yang lebih lama di lokasi target, frekuensi pemberian obat yang lebih jarang, dosis obat yang lebih rendah untuk mencapai efek terapi, serta pengurangan efek samping baik secara lokal maupun sistemik (Garg *et al.*, 2024).

2.6 Uraian Hewan Model

2.6.1 Klasifikasi Tikus (*Rattus norvegicus*)



Gambar 2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

(Sumber: Data Primer Peneliti)

Menurut (Mitoriana & Darnoto, 2019) klasifikasi *Rattus norvegicus* sebagai berikut :

Kingdom	:	Animalia
Phylum	:	Chordata
Class	:	Mamalia
Order	:	Rodentia
Family	:	Muridae
Genus	:	Rattus
Spesies	:	<i>Rattus norvegicus</i>

2.6.2 Morfologi Tikus (*Rattus norvegicus*)

Hewan ini memiliki kepala, badan, leher, dan tubuh yang seluruhnya tertutup rambut. Kepalanya lebar dengan telinga yang Panjang, ekornya bersisik. Panjang tubuh dewasa, dihitung dari hidung hingga pangkal ekor, berkisar antara 7,5 hingga 10 cm, dengan panjang ekor sekitar 5-10 cm. Berat badan tikus betina dewasa umumnya mencapai 31-33 gram, sedangkan jantan sekitar 34-40 gram. Tikus ini mulai memasuki usia reproduktif pada berat sekitar 30 gram dan usia 40-45 hari (sekitar 6-7 minggu), dengan masa kebuntingan berlangsung selama 19-21 hari. Umur hidup rata-rata berkisar antara 1,5 hingga 2 tahun. Selain itu, tikus putih sering digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian biomedis karena kemudahan dalam pemeliharaan dan penanganannya (Rejeki *et al.*, 2018)

2.7 Histopatologi

Histopatologi merupakan cabang dari patologi anatomi yang berfokus pada studi perubahan morfologis jaringan akibat penyakit melalui pemeriksaan mikroskopis. Istilah ini berasal dari bahasa Yunani, yaitu *histos* (jaringan), *pathos* (penyakit) dan *logia* (ilmu), yang mencerminkan fokus utama dari bidang ini, yakni menganalisis jaringan dari spesimen biopsi atau bedah untuk mendeteksi kelainan struktural. Sebelum dianalisis, jaringan mengalami beberapa tahapan penting, seperti fiksasi (biasanya menggunakan formalin),

proses dehidrasi, *embedding* dalam parafin, pemotongan menjadi irisan tipis, dan pewarnaan (John, 2022).

Tujuan utama dari pemeriksaan histopatologi adalah untuk mengidentifikasi perubahan morfologis yang berkaitan dengan proses patologis. Pemeriksaan ini memberikan kontribusi penting dalam penegakan diagnosis, penilaian prognosis, evaluasi efektivitas terapi, serta pemahaman lebih lanjut terhadap mekanisme patogenesis penyakit pada level seluler dan jaringan. Proses pewarnaan jaringan menjadi aspek krusial karena struktur jaringan yang tidak diwarnai cenderung tampak homogen dan sulit dibedakan secara visual. Oleh karena itu, pewarnaan histologis berperan dalam meningkatkan visibilitas dan kontras antar struktur seluler, sehingga mempermudah visualisasi dan diferensiasi komponen jaringan di bawah mikroskop (Digambiro & Parwanto, 2024; Rahmawati *et al.*, 2023)

Pewarnaan dalam histopatologi dapat dibagi menjadi tiga kategori utama. Pertama, pewarnaan dasar dengan Hematoksilin dan Eosin (H&E), yang merupakan metode yang digunakan dalam diagnosis morfologi jaringan. Hematoksilin memberikan warna biru pada inti sel, sedangkan eosin mewarnai sitoplasma dan matriks ekstraseluler berwarna merah muda. Kombinasi ini menghasilkan kontras yang baik untuk menilai jaringan secara keseluruhan (Suvarna *et al.*, 2019). Kedua, pewarnaan khusus atau *special stains* digunakan untuk mengidentifikasi komponen spesifik dalam jaringan. Misalnya, pewarnaan *Periodic Acid-Schiff* (PAS) digunakan untuk mendeteksi karbohidrat dan glikoprotein, penting dalam diagnosis gangguan ginjal dan infeksi jamur. Ketiga, metode pewarnaan lanjutan seperti *Immunohistochemistry* (IHC) memanfaatkan antibodi spesifik untuk mendeteksi antigen dalam jaringan. Teknik ini penting dalam diagnosis penyakit yang melibatkan perubahan ekspresi protein, seperti kanker, infeksi, atau penyakit neurodegeneratif. IHC melibatkan langkah *antigen retrieval*, yaitu pemanasan atau alkalinisasi untuk membuka situs epitop yang tertutup

akibat fiksasi formalin dan *embedding* parafin, sehingga antibodi dapat mengenali target antigen secara spesifik (Rivenson *et al.*, 2019).

BAB III

METODOLOGI

3.1 Lokasi, tempat, dan waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2024 – Oktober 2025, penelitian bertempat di Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Penelitian Terpadu Jurusan Kimia, Biologi dan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam dan di Laboratorium Histologi Jurusan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

3.2 Kode Etik

Prosedur penelitian yang dilakukan telah mengikuti persetujuan etik (*ethical clearance*) yang diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako Nomor 7926/UN28.10/KL/2025. **(Lampiran 1).**

3.3 Alat dan bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi mikropipet, inkubator (Shel Lab[®]), cawan petri, tabung reaksi, mikroskop (Olympus CX-23), dispo 1 mL, oral sonde (ObsdiMedica[®]), gelas kimia, autoklaf (Eyela[®]), oven (Shel Lab[®]), *Laminar Air Flow* (LAF) (Streamline[®]), neraca analitik, sendok tanduk, bunsen, kaca preparat, jarum ose, rak tabung, spektrofotometri (Cecil Aquarius[®]) dan erlenmeyer.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sediaan dari modifikasi CMS pati umbi keladi (*Colocasia esculenta* L.), CMS 15, CMS 18, CMS 21, pati murni, HPMC, poloxamer 407, *nystatin*, benzalkonium klorida, salep *nystatin* (MYCO-Z OINT), suspensi *nystatin* (Enystin), Potato Dextrosa Agar (PDA) (Millipore[®]), Potato

Dextrosa Broth (PDB) (Millipore®), kertas perkamen, aquades (OneMed®), kapas (OneMed®), DMSO, kloramfenikol, tip mikropipet (OneMed®), methylen blue, spiritus, cotton bud steril, aluminium foil, plastik wrapping, tisu, NaCl 0,9%, alkohol 70% (OneMed®), alkohol 80%, alkohol 96%, alkohol 100% (absolut), xylol, parafin, hematoksin-eosin (H&E) dan jamur *Candida albicans*.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Kriteria hewan uji

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pengujian.

1. Inklusi

Penelitian ini menggunakan:

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar betina
- b. Rentang usia 2-3 bulan
- c. Berat badan antara 150 hingga 200 gram.
- d. Hewan uji harus menunjukkan kondisi kesehatan umum yang baik, aktif, dan bebas dari kelainan fisik yang teramati. Selain itu, tikus harus telah menjalani masa aklimatisasi selama 7 hari di lingkungan laboratorium, hewan uji menunjukkan tanda-tanda kandidiasis vaginitis yang terkonfirmasi setelah penginduksian.

2. Eksklusi

- a. Tikus yang mati
- b. Tikus status kehamilan atau menyusui
- c. Respon alergi terhadap bahan penelitian
- d. Mortalitas atau morbiditas signifikan selama penelitian, atau kegagalan menunjukkan gejala kandidiasis setelah induksi.

3.4.2 Pemilihan Tikus

Jumlah dan jenis tikus yang dipakai pada penelitian ini adalah berjumlah 54 ekor tikus dengan jenis tikus betina *Female White rats* (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang terbagi 9 kelompok perlakuan masing-masing terbagi 6 tikus/ kelompok.

3.4.3 Pengelompokan Tikus

Tikus dikelompokkan dalam 9 kelompok yaitu:

- Kelompok 1 (K1) : Kelompok kontrol sehat, kelompok tikus tidak diberikan perlakuan
- Kelompok 2 (K2) : Kelompok kontrol negatif, diinduksi jamur *Candida albicans* tapi tidak diberikan terapi
- Kelompok 3 (K3) : Kelompok uji 1, diberi gel *in situ nystatin* berbasis pati murni
- Kelompok 4 (K4) : Kelompok uji 1, diberi gel *in situ nystatin* berbasis CMS 18
- Kelompok 5 (K5) : Kelompok uji 2, diberi gel *in situ nystatin* berbasis CMS 15
- Kelompok 6 (K6) : Kelompok uji 3, diberi gel *in situ nystatin* berbasis CMS 21
- Kelompok 7 (K7) : Kelompok uji 5, diberi gel *in situ nystatin* berbasis HPMC
- Kelompok 8 (K8) : Kelompok uji, diberi sediaan salep *nystatin*
- Kelompok 9 (K9) : Kelompok uji, diberi sediaan *nystatin* suspensi oral

Keterangan: CMS 15: Modifikasi pati dengan 15 gram asam monokloroasetat

CMS 18: Modifikasi pati dengan 18 gram asam monokloroasetat

CMS 21: Modifikasi pati dengan 21 gram asam monokloroasetat

3.4.4 Pemberian Perlakuan

Hewan uji diadaptasi selama 7 hari sebelum dilakukan perlakuan. Tikus diinduksi dengan jamur *Candida albicans* secara intravaginal yaitu disuntikkan suspensi jamur *Candida albicans* sebanyak 0,1 mL dan dilakukan pengamatan mikroskopis fluoresensi untuk melihat

pertumbuhan *candida* pada hari ke-3. Perlakuan dilakukan pada kelompok uji dengan diberikan sediaan gel *in situ* dihari ke-6 kepada kelompok uji (K3-K9) dengan cara diolesi dengan dosis 100.000 IU 2 x sehari pagi dan sore hari menggunakan *cotton bud* steril pada bagian vaginitis yang terkena infeksi jamur. Pada K8 diberikan sediaan yang beredar dipasaran yaitu *nystatin* topikal dengan pemberian yang sama 2 x sehari pagi dan sore hari dan pada K9 diberikan sediaan komersial seperti suspensi *nystatin* dan dihitung dosis pemberiannya. Evaluasi efektivitas dilakukan analisis dengan mikrobiologi berdasarkan jumlah koloni menggunakan metode *swab* vagina tikus dengan *cotton bud* steril satu hari setelah pemberian terapi dan sebelum pemberian terapi pada hari berikutnya. Pemeriksaan histopatologi dilakukan setelah 5 hari terapi di Laboratorium Kedokteran (Zhang *et al.*, 2018).

Perhitungan dosis pemerian suspensi *nystatin* secara oral menggunakan rumus berikut:

$$Vp = \frac{KD \times BB_{Tikus} (g)}{Stok}$$

Keterangan :

KD : Konversi Dosis (mg/gBB)

Stok : Jumlah obat yang tersedia (mg/ml)

Vp : Jumlah volume larutan yang diberikan (mL)

3.4.5 Induksi Kandidiasis

Induksi kandidiasis dilakukan melalui rute intravaginal dengan cara disuntikkan suspensi jamur *Candida albicans* sebanyak 0,1 ml (Zhang *et al.*, 2018).

3.4.6 Uji mikrobiologi

a. Mikroskopi fluoresensi

Mikroskopi fluoresensi dilakukan dengan sterilisasi jarum ose menggunakan bunsen. Diambil 1-2 ose jamur *Candida albicans* dan diaplikasikan pada kaca objek yang telah ditetesi aquades, difiksasi serta ditetesi larutan *methylen blue* secara merata selama

1 menit. Preparat kemudian dibilas dengan akuades, dikeringkan dan difiksasi ulang. Minyak imersi ditambahkan sebelum dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 1000× (Faikar *et al.*, 2024).

b. Jumlah Koloni

Sebanyak tiga ekor tikus dari setiap kelompok dipilih secara acak untuk pengambilan sampel. Prosedur pengambilan dilakukan melalui metode *swab* vagina menggunakan *cotton bud* steril yang sebelumnya dibasahi dengan larutan NaCl 0,9% guna mencegah terjadinya iritasi pada mukosa. Sampel yang diperoleh kemudian diinokulasikan ke dalam media *Potato Dextrose Agar* (PDA) dan *Potato Dextrose Broth* (PDB), lalu diinkubasi pada suhu 27°C selama 72 jam. Selanjutnya, jumlah koloni diamati pada media PDA, sedangkan pada media PDB dianalisis nilai absorbansinya dan dibandingkan dengan standar McFarland 0,5 (Guo *et al.*, 2022).

3.4.7 Analisis histopatologi

Tikus diterminasi dengan dilakukan dislokasi servikal, vagina dinekropsi dan difiksasi dalam formalin selama 24 jam. Organ vagina didehidrasi bertahap dengan larutan alkohol 70%, alkohol 80% selama 1,5 jam, alkohol 90% selama 2 jam, alkohol absolut I selama 2 jam, alkohol absolut II selama 1 jam, alkohol absolut III selama 2 jam, xylol I, xylol II dan xylol III masing-masing selama 2 jam, parafin I dan parafin II masing-masing selama 1 jam. Organ vagina yang telah didehidrasi ditanam di dalam parafin dan dipotong dengan ketebalan 5µm dengan mikrotom. Sediaan vagina diwarnai dengan hematoksilin-eosin (H&E). Pengamatan menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* CX-23 pada 5 lapangan pandang tidak secara tumpang tindih dengan pembasaran 400x secara *double blind* (Kirici *et al.*, 2021).

3.4.8 Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan *Repeated Measures* dengan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,05$), jika hasil *Repeated Measures* menunjukkan perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji lanjut Post Hoc Tukey untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok.

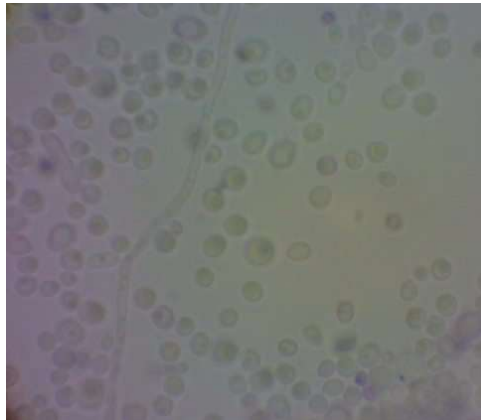
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Mikroskopis Fluoresensi

Hasil Pengamatan mikroskopis dengan metode fluoresensi menunjukkan adanya morfologi *Candida albicans* berupa hifa dan spora. Pada **Gambar 4.1** ditunjukkan struktur hifa (A) berbentuk memanjang menyerupai filamen dan spora (B) berbentuk bulat. Hasil ini mewakili kondisi tikus lain pada kelompok terinduksi.

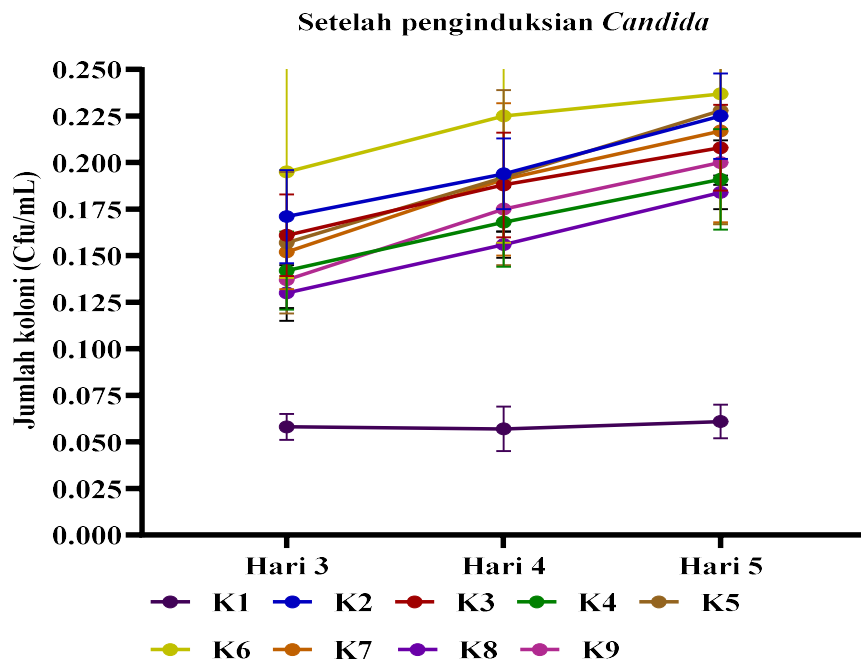


Gambar 4.1 Gambar mikroskopis *Candida albicans*. (A) Hifa dan B (Spora)

4.1.2 Analisis Jumlah Koloni *Candida albicans*

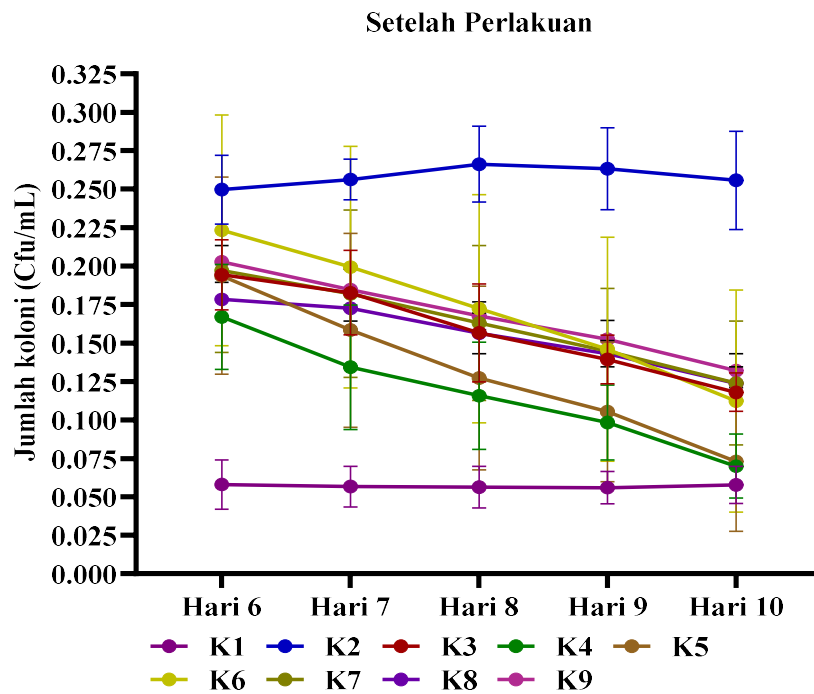
a. Hasil Jumlah Koloni Pada Media Cair

Berdasarkan hasil rata-rata jumlah koloni dari hari ke-3 sampai hari ke-5 pada kelompok kontrol normal (K1) tidak mengalami perubahan jumlah koloni, pada kelompok uji (K3-K7), kelompok kontrol positif (K8 dan K9) dan kelompok negatif (K2) mengalami kenaikan jumlah koloni setelah diinduksi. Hal ini dapat dilihat pada **Gambar 4.2**. Hasil tersebut dibandingkan dengan standar McFarland 0,5 (absorbansi 0,074).



Gambar 4.2 Grafik perubahan rata-rata jumlah koloni setelah penginduksian

Berdasarkan hasil rata-rata jumlah koloni setelah perlakuan dari hari-7 sampai hari ke-10 pada kelompok kontrol sehat jumlah koloni yang masih tetap, pada kontrol positif terdapat data jumlah koloni yang mengalami penurunan yang signifikan, pada kelompok positif mengalami penurunan jumlah koloni setelah diberikan pengobatan hal ini dapat dilihat pada **Tabel 4.3.** hasil tersebut dibandingkan dengan standar McFarland 0,5 (absorbansi 0,074).

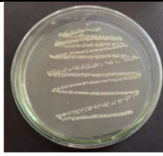
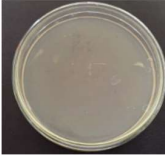
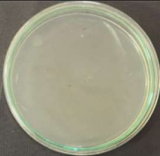
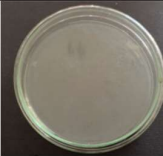
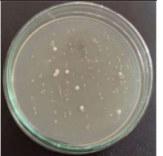
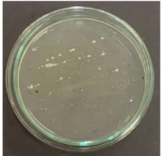


Gambar 4.3 Grafik perubahan rata-rata jumlah koloni setelah perlakuan

b. Hasil Jumlah Koloni Pada Media Padat

Hasil pengamatan pertumbuhan koloni pada media padat (PDA) menunjukkan bahwa pada hari ke-5 seluruh kelompok uji (kecuali kontrol normal) tampak ditumbuhi koloni *Candida albicans*. Setelah perlakuan hingga hari ke-10, terlihat perbedaan antar kelompok yang dapat dilihat pada **Tabel 4.1**

Tabel 4.1 Perbandingan jumlah Koloni *Candida albicans* secara makroskopis sebelum dan sesudah perlakuan

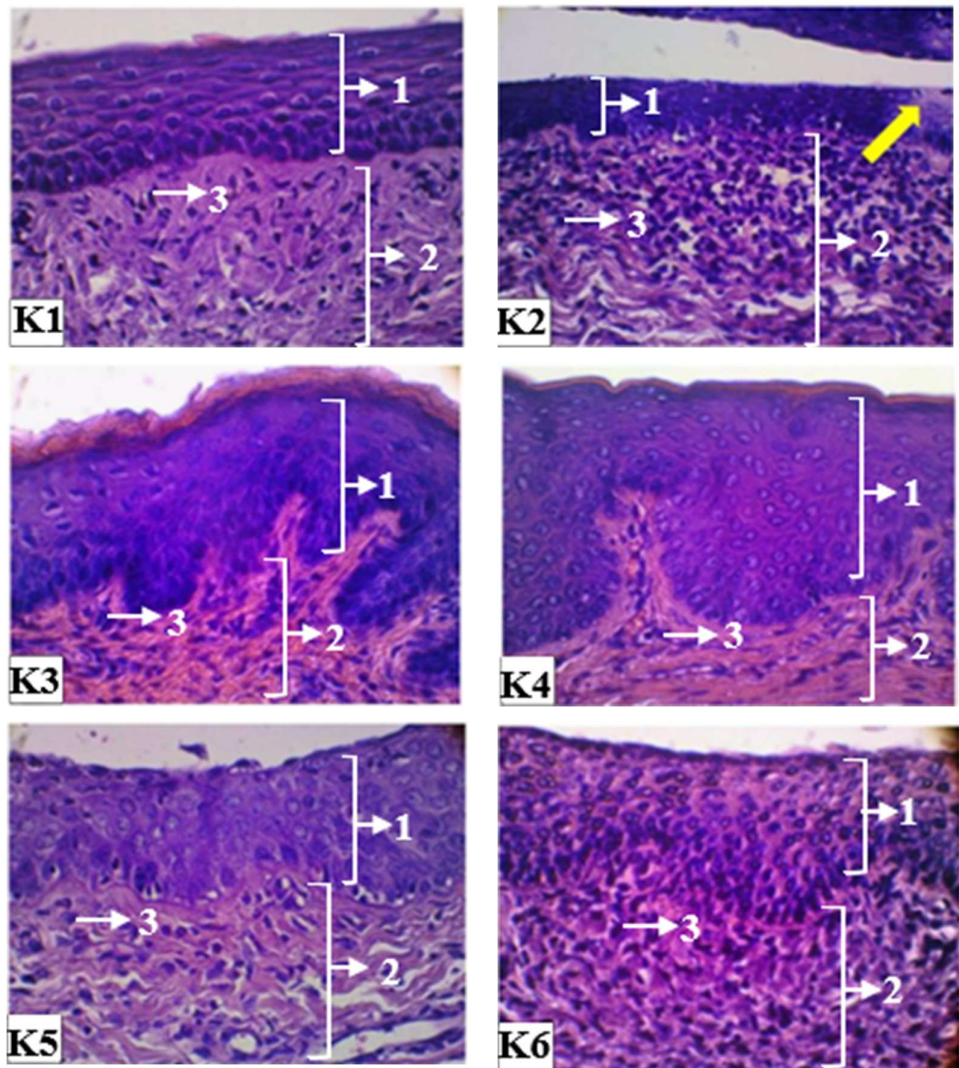
Perlakuan	K1 (Normal)	K2 (Negatif)	K3 (Pati Murni)	K4 (CMS 18)	K5 (CMS 15)	K6 (CMS 21)	K7 (HPMC)	K8 (Salep <i>Nystatin</i>)	K9 (Suspensi <i>Nystatin</i>)
Hari ke-5									
Hari ke-10									

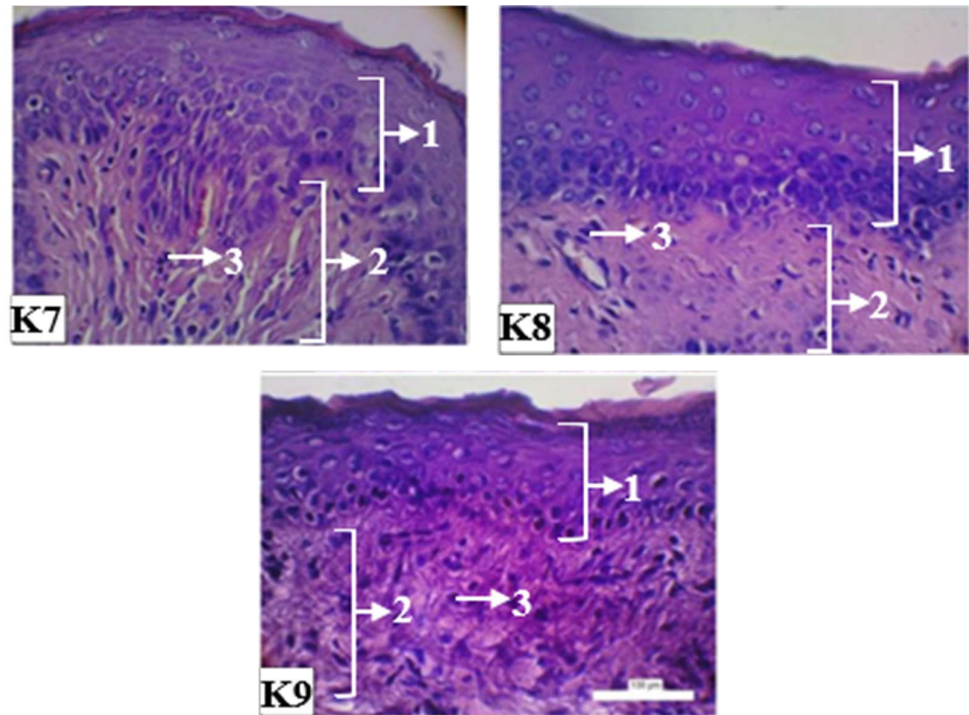
Keterangan : Hari ke-5 : hari ke-5 setelah penginduksian

Hari ke-10 : hari ke-5 setelah perlakuan

4.1.3 Analisis Histopatologi

Hasil pengamatan histopatologi dapat dilihat pada **Gambar 4.4** menunjukkan bahwa jaringan vagina tikus kontrol normal (K1) memiliki epitel utuh dan tanpa inflamasi sedangkan kontrol negatif (K2) mengalami kerusakan epitel dengan infiltrasi sel radang. Kelompok uji (K3, K4, K6 dan K9) menunjukkan adanya struktur epitel dan kondisi peradangan vagina yang lebih baik dibandingkan kelompok negatif (K2). Pada kelompok uji (K5, K7, K8 dan K9) gambaran histopatologi vagina menunjukkan struktur epitel yang lebih baik mendekati kelompok normal (K1).





Gambar 4.4 Struktur histopatologi candidiasis vagina (Pewarnaan: HE; Perbesaran: 400x).

Keterangan: 1: epitel
 2: lamina propria
 3: polimrofonuklear (PMN)
 panah kuning: destruksi sel epitel

4.2 Pembahasan

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS dalam menurunkan jumlah koloni dan perbaikan jaringan vagina tikus yang diinduksi dengan *C. albicans*. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 54 ekor tikus putih betina dengan rentang usia 2-3 bulan dan bobot badan antara 150-200 gram. Selain itu, Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki bulu putih pendek dan mata merah, telinga cukup besar dan ekor dengan sedikit rambut, panjang tubuh dewasa (hidung hingga pangkal ekor) adalah 7,5–10 cm dan panjang ekor sekitar 5–10 cm, berat badan dewasa 31-

33 gram (betina), 34- 40 gram (jantan), ukuran pembiakan 30 gram, usia berkembang biak 40-45 hari (6-7 minggu) rentan kehamilan pada tikus 19-21 hari, dan umur rata-rata 1,5-2 tahun (Irena *et al.*, 2016).

Hasil pengamatan mikroskopis fluoresensi pada swab vagina tikus setelah induksi *C. albicans* pada Gambar 4.1, terlihat adanya dua bentuk morfologi utama, yaitu spora berbentuk bulat serta struktur filamen panjang berupa hifa. Keberadaan kedua bentuk tersebut merupakan indikasi keberhasilan induksi infeksi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Guo *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa keberhasilan infeksi kandidiasis dapat ditandai dengan ditemukannya hifa pada pemeriksaan mikroskopis.

Hasil pengamatan jumlah koloni pada media PDB dilakukan dengan metode turbidimetri untuk menilai pertumbuhan *C. albicans* melalui pengukuran nilai absorbansi yang dibandingkan dengan McFarland 0,5. Pada Gambar 4.2 menunjukkan bahwa setelah induksi, semua kelompok (K2-K9) adanya peningkatan nilai rata-rata absorbansi pada hari ke-3 hingga hari ke-5, yang menandakan pertumbuhan koloni aktif. Berdasarkan hasil pada uji statistik diperoleh hasil rata-rata jumlah koloni setelah penginduksian *C. albicans* dengan nilai ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Kelompok normal (K1) memiliki perbedaan rata-rata jumlah koloni yang signifikan dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini mengindikasikan bahwa kontrol normal K1 tidak terinfeksi *C. albicans*. Sebaliknya, pada kelompok (K2-K9) tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Setelah perlakuan terlihat hasil pada Gambar 4.3, kelompok CMS menunjukkan penurunan nilai rata-rata absorbansi yang lebih cepat dibandingkan kelompok lain. Penurunan paling signifikan terjadi pada kelompok CMS 18 (K4) dan CMS 15 (K5), nilai absorbansi kelompok tersebut mendekati kontrol normal pada hari terakhir pengamatan, menunjukkan efektivitas tinggi dalam menekan pertumbuhan jamur. Kelompok pati murni (K3), CMS 21 (K6), HPMC (K7), salep *nystatin* (K8) dan suspensi *nystatin* (K9) juga mengalami penurunan, tetapi dengan laju yang lebih lambat.

Sebaliknya, kelompok kontrol negatif (K2) tetap memperlihatkan nilai absorbansi tinggi hingga akhir pengamatan, menandakan infeksi berlangsung tanpa perbaikan. Hasil ini sesuai dengan Guo *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa adanya penurunan koloni *C. albicans* setelah pemberian terapi.

Analisis mikrobiologi secara makroskopis pada media PDA dapat dilihat pada Tabel 4.1 yang menunjukkan pertumbuhan koloni *C. albicans* yang padat pada semua kelompok uji terinduksi (K2–K9) pada hari ke-5, sedangkan kelompok kontrol normal (K1) tidak menunjukkan pertumbuhan koloni. Setelah enam hari perlakuan, kelompok CMS 18 (K5) dan CMS 15 (K6) menunjukkan tidak adanya koloni, diikuti oleh kelompok CMS 21 (K4). Pada kelompok HPMC (K7), salep (K8), dan suspensi *nystatin* (K9) memperlihatkan penurunan koloni meskipun jumlahnya masih lebih tinggi dibandingkan kelompok CMS. Sementara itu, kelompok kontrol negatif (K2) tetap memperlihatkan koloni padat dan kelompok pati murni (K3) hanya mengalami sedikit penurunan. Penurunan jumlah koloni yang belum maksimal pada kelompok komersial disebabkan oleh durasi perlakuan hanya 5 hari, sedangkan sediaan komersial tersebut diperlukan pemerian selama 7-14 hari untuk memberikan hasil yang maksimal (Macesic & Wingard, 2020).

Penurunan koloni lebih cepat pada kelompok uji yang diberikan sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS 15 dan CMS 18 karena kemungkinan terjadinya peningkatan mucoadhesi/retensi sediaan pada mukosa sehingga luas kontak dan waktu tinggal obat di lokasi infeksi bertambah. Hal ini sejalan dengan literatur menurut Kolawole & Cook (2023) gel *in situ* diberikan dalam fase sol yang mudah menyebar, kemudian mengalami transisi sol–gel saat terpapar kondisi fisiologis seperti suhu tubuh, setelah bergelasi sediaan menjadi lebih retentif dan tidak mudah tercuci oleh cairan tubuh. Secara mekanistik, Poloxamer 407 (P407) merupakan kopolimer triblok nonionik yang terdiri dari poli etilena oksida, poli propilena oksida, poli etilen oksida (PEO–PPO–PEO). Pada suhu ruang (25°C), segmen PPO masih relatif terhidrasi sehingga pembentukan misel belum optimal dan sediaan gel *in situ*

tetap dalam bentuk sol. Ketika suhu naik mendekati 37°C, segmen PPO menjadi lebih hidrofob membentuk misel berinti PPO (hidrofob) berselubung PEO (hidrofil), jika fraksi misel memadai, misel tersusun rapat menjadi jaringan gel berstruktur *face-centered cubic* yang menahan air dalam matriks tiga dimensi, sehingga viskositas naik pada suhu tubuh dibanding suhu ruang (Silva *et al.*, 2020). Penambahan polimer hidrofilik seperti CMS menstabilkan jaringan gel P407 melalui interaksi non-kovalen dengan segmen PEO yang meningkatkan modulus elastis (G') dan kestabilan viskoelastik, serta kemampuan mengikat air mengurangi air bebas di sekitar rantai P407 sehingga struktur tiga dimensi lebih stabil dan erosi gel menurun (Silva *et al.*, 2020). Dengan demikian, gel terbentuk langsung di lokasi aplikasi, meningkatkan retensi dan ketahanannya terhadap pencucian oleh cairan tubuh (Garg *et al.*, 2024). Pemilihan CMS mendukung mekanisme tersebut karena CMS memiliki sifat yang *swelling* dan viskoelastisitas matriks memfasilitasi pelepasan *nystatin* yang terkontrol, sehingga konsentrasi lokal dapat dipertahankan (Lee & Hwang, 2023).

Analisis histopatologi vagina tikus dapat dilihat pada Gambar 4.4 menunjukkan bahwa kelompok normal (K1) menunjukkan struktur epitel, lamina propria disertai beberapa sel polimorfonuklear (PMN) yang secara normal ditemukan pada lamina propria. PMN adalah sel imun yang berperan sebagai garis pertahanan pertama melalui fagositosis patogen serta berkontribusi dalam respon inflamasi (Qu *et al.*, 2019). Pada kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan tampak adanya destruksi sel-sel epitel serta bentuk sel-sel epitel tampak tidak beraturan, kondisi ini juga digambarkan dengan sebaran sel-sel PMN yang luas di lamina propria maupun epitel. Kondisi ini mengindikasikan *C. albicans* telah menginfeksi kulit dan memicu aktivasi peradangan sehingga infiltrasi sel-sel PMN tampak mendominasi di lamina propria. Kelompok perlakuan (K3, K4, K9) menunjukkan adanya struktur epitel dan kondisi peradangan vagina pasca terapi modifikasi gel pati yang lebih baik dibandingkan kelompok negatif (K2). Gambaran histopatologi pada kelompok CMS 21 (K6) menunjukkan infiltrasi sel-sel PMN tampak masih

mendominasi di lamina propria. Pada kelompok perlakuan (K5, K7, K8) gambaran histopatologi vagina menunjukkan struktur epitel yang lebih baik mendekati kelompok normal (K1) serta sebaran sel-sel PMN yang lebih sedikit dibanding kelompok negatif (K2). Pemberian sediaan gel *in situ nystatin* berbasis pati murni, pati modifikasi, HPMC dan sediaan komersial mampu memperbaiki kondisi peradangan pasca infeksi candida. Kondisi ini ditandai dengan perbaikan visual struktur epitel dan sel-sel PMN yang tidak banyak tersebar. Hal ini sesuai dengan penelitian Guo *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa terjadi perbaikan jaringan vagina tikus setelah diberi terapi.

Penurunan jumlah koloni pada hasil analisis mikrobiologi, kelompok CMS 18 (K4) dan kelompok CMS 15 (K5) menunjukkan penurunan jumlah koloni *C. albicans* lebih cepat dibandingkan kelompok positif (K8). Namun, hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan bahwa jaringan epitel vagina pada K4 masih tampak mengalami infiltrasi sel radang, sedangkan K5 dan K8 menunjukkan perbaikan struktur epitel yang lebih baik dan mendekati kondisi normal. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan tersebut berkaitan dengan respons imun inang, selain kemampuan antijamur dalam menekan pertumbuhan koloni. Berdasarkan literatur dari Rodriguez *et al.* (2025) menjelaskan bahwa sistem imun memiliki peran penting dalam proses perbaikan jaringan pasca infeksi. Respon imun yang berbeda pada tiap individu hewan, dapat intensitas peradangan, pengendalian kolonisasi jamur, serta proses regenerasi jaringan yang rusak. Perbedaan respon imun ini menyebabkan variasi dalam kemampuan tubuh memperbaiki jaringan yang terinfeksi, sehingga sistem imun secara umum berperan ganda, yakni sebagai mekanisme pertahanan sekaligus sebagai pengatur proses pemulihan jaringan pasca infeksi.

Berdasarkan hasil perhitungan statistik dengan menggunakan uji *Repeated Measures* yang dilanjutkan dengan *post hoc Tukey* diperoleh hasil rata-rata jumlah koloni *C. albicans* setelah perlakuan dengan nilai ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan. K4

(CMS 18) dan K5 (CMS 15) memiliki perbedaan rata-rata jumlah koloni yang signifikan dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini mengindikasikan bahwa pada kedua kelompok ini mampu mengurangi jamur *C. albicans*. Sebaliknya, pada K3 (Pati murni), K6 (CMS 21), K7 (HPMC), K8 (Salep *nystatin*) dan K9 (Suspensi *nystatin*) tidak ada perbedaan rata-rata jumlah koloni yang signifikan secara statistik.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat ditarik

Kesimpulan sebagai berikut:

1. Sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS efektif dalam menurunkan jumlah koloni *C. albicans* pada vagina tikus *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *C. albicans*. Pemberian gel *in situ* dengan konsentrasi CMS 18 (K4) dan CMS 15 (K5) secara signifikan mengurangi jumlah koloni *C. albicans*.
2. Sediaan gel *in situ nystatin* berbasis polimer CMS efektif dalam memperbaiki kondisi histopatologi jaringan vagina tikus *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *C. albicans*. Pemberian gel *in situ* dengan konsentrasi CMS 15 (K5) secara signifikan memperbaiki kondisi histopatologi jaringan vagina tikus.

5.2 Saran

Adapun saran yang dapat peneliti berikan yaitu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan variasi konsentrasi pati yang lebih beragam untuk menentukan konsentrasi optimal yang memberikan efek antikandidiasis paling efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- AbouSamra, M. M., Basha, M., Awad, G. E. A., & Mansy, S. S. (2019). A promising nystatin nanocapsular hydrogel as an antifungal polymeric carrier for the treatment of topical candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 365–374. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2018.12.014>
- Amaraweera, S. M., Gunathilake, C., Gunawardene, O. H. P., Fernando, N. M. L., Wanninayaka, D. B., Dassanayake, R. S., Rajapaksha, S. M., Manamperi, A., Fernando, C. A. N., Kulatunga, A. K., & Manipura, A. (2021). Development of starch-based materials using current modification techniques and their applications: A review. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 22). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules26226880>
- Ayunanada, N. P. R. (2024). *Sintesis, Karakterisasi Pati Karboksimetil Umbi Keladi (Colocasia esculenta) Sebagai Bahan Tambahan Dalam Sediaan Farmasi* [Thesis]. Universitas Tadulako.
- Bathesda. (2020). *Nystatin*. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548581/>
- Chakka, V. P., & Zhou, T. (2020). Carboxymethylation of polysaccharides: Synthesis and bioactivities. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 165, pp. 2425–2431). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.178>
- da Silva, J. B., Cook, M. T., & Bruschi, M. L. (2020). Thermoresponsive systems composed of poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol-gel transition analysis. *Carbohydrate Polymers*, 240. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116268>
- Devasani, S. R., Dev, A., Rathod, S., & Deshmukh, G. (2016). An overview of in situ gelling systems. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, 3(1), 60–69. www.onlinepbe.com
- Devi, M., Ismunandar, H., & Hadibrata, E. (2021). Kandidiasis Vulvovaginal. In *Anisa Nuraisa | Kandidiasis Vulvovaginal Medula* | (Vol. 12).
- Digambiro, A. R., & Parwanto, E. (2024). *Pewarnaan Jaringan Dalam Histopatologi* (Andriyanto, Ed.). Penerbit Lakeisha.

- Duarte, G., Linhares, I. M., Kreitchmann, R., Tristão, A. da R., Traina, E., Canti, I., Takimura, M., & Andrade, J. Q. (2024). Vulvovaginitis in pregnant women. In *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* (Vol. 46). <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024FPS03>
- Falcon, R. M. G., Alcazar, R. M. U., Guda, J. V., & Tantengco, O. A. G. (2024). A systematic review and meta-analysis on the prevalence of vulvovaginal candidiasis in Southeast Asian countries. *SciEnggJ*, 17, 341–355. <https://doi.org/10.54645/202417SupPYD-19>
- Feuillolay, C., Salvatico, S., Escola, J., Quioc-Salomon, B., Carrois, F., & Roques, C. (2025). In Vitro Bactericidal Activity of a Neomycin-Polymyxin B-Nystatin Combination Compared to Metronidazole and Clindamycin Against the Main Bacteria Involved in Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Pharmaceuticals*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ph18030340>
- Fika Ibrahim, S., Olusola, A., Okafor, D. C., Saidu Fika, I., Adeyanju, O., Dirikebamor, S. T., Dalyop, G. M., Okafor, D., & Asaju, S. O. (2022). Carboxymethylation, Characterization and Potential Application of Sorghum (Bicolor) Starch in Pharmaceutical Formulations. *J. Pharm. Appl. Chem*, 8(3), 31–38. <https://doi.org/10.18576/jpac>
- Garg, A., Agrawal, R., Singh Chauhan, C., & Deshmukh, R. (2024). In-situ gel: A smart carrier for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 652, 123819. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2024.123819>
- Gonçalves, B., Ferreira, C., Alves, C. T., Henriques, M., Azeredo, J., & Silva, S. (2016). Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*, 42(6), 905–927. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805>
- Guo, X., Jing, T., Li, X., Liu, Z., Chen, Y., Li, Y., Xu, Y., & Gao, H. (2022). Effects of Boric Acid Gel on Vaginal Candida albicans Infections and the Local Immune System in Mice. *Frontiers in Immunology*, 13, 950215. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.950215/BIBTEX>

- Insan, S. K., Iyan, S., Wahyu, A. A., Nuraini, H., Fikri, D. A., & Anggun, N. (2018). Preformed Gel Vs In Situ Gel: A Review. *International Research Journal Of Pharmacy*, 9(8), 1–5. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.098155>
- Irena, Z., Irena, R., Rajna, M., Katarina, M., Iva, A., Jasminka, K., & Vladimir, P. (2016). Characterization of Intor:swiss albino mice adopted in the institute of virology, vaccines and sera - Torlak, Belgrade in the early twentieth century. In *Acta Veterinaria* (Vol. 66, Issue 3, pp. 279–293). Walter de Gruyter GmbH. <https://doi.org/10.1515/acve-2016-0025>
- Jeanmonod, R., Chippa, V., & Jeanmonod, D. (2024). Vaginal Candidiasis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- John, B. (2022). Note on Histopathology and Its Diagnostic Methods. *Journal of Interdisciplinary Histopathology*, 10(6), 2022.
- Kirici, P., Kaplan, S., Turk, B. A., & Annac, E. (2021). Histopathological Examination of the Mucosal Effects of Obstetric Gel on Vaginal Wound Healing in an Incision-Inflicted Rat Model. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.18254>
- Kolawole, O. M., & Cook, M. T. (2023). In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Vol. 184, pp. 36–49). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.01.007>
- Lee, C. S., & Hwang, H. S. (2023). Starch-Based Hydrogels as a Drug Delivery System in Biomedical Applications. *Gels*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/gels9120951>
- Liu, X., Guo, Q., Wei, C., Chang, J., Guo, J., Ren, S., & Shen, B. (2023). Preparation and Kinetics of Thermal Analysis of Inorganic–Organic Composite Modified Carboxymethyl Starch and Its Applicability as Flocculant for Oily Wastewater Treatment. *Journal of Polymers and the Environment*, 31(5), 1839–1852. <https://doi.org/10.1007/S10924-022-02713-W/METRICS>
- Longo, E., Giuliano, E., Gagliardi, A., Gaetano, V., Frisina, M., Verdiglione, M., & Cosco, D. (2025). In Situ Forming Poloxamer-Based Thermo-Sensitive Hydrogels for Ocular Application: A Focus on the Derivatives 407 and 188.

- In *Gels* (Vol. 11, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/gels11090752>
- Macesic, N., & Wingard, J. R. (2020). Nystatin. *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*, 2646–2652. <https://doi.org/10.1201/9781315152110>
- Manolea, M. M., Istrate-Ofițeru, A. M., Săndulescu, M. S., Camen, I. V., Piciu, I. A., Dijmărescu, A. L., Vrabie, S. C., Neamțu, S. D., Obleagă, C. V., & Siminel, M. A. (2022). Clinical and morphopathological assay in vulvovaginal candidiasis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 63(3), 511–520. <https://doi.org/10.47162/RJME.63.3.05>
- Maqsood, I., Awais Nawaz, H., Shahzadi, I., Pharm Sci, P. J., Irfan Masood, M., & Arslan, N. (2019). *Formulation, characterization and in vitro evaluation of antifungal activity of Nystatin microemulsion for topical application* (Vol. 32, Issue 4). <https://www.researchgate.net/publication/334784290>
- Mazloomdoost, D., Westermann, L. B., Mutema, G., Crisp, C. C., Kleeman, S. D., & Pauls, R. N. (2017). Histologic Anatomy of the Anterior Vagina and Urethra. *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*, 23(5), 329–335. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000387>
- Mustafa, M. A., Fahad, M., Mughal, M., Rasheed, N., Alqahtani, S. S., & Iqbal, M. Z. (2025). Development and Evaluation of Nystatin-Loaded Novasomal Gel for the Treatment of Candida albicans Infection: In Vitro Microbiological and Skin Compatibility Study. *Gels*, 11(10), 774. <https://doi.org/10.3390/gels11100774>
- Nabeta, H. W., Lasnik, A. B., Fuqua, J. L., Wang, L., Rohan, L. C., & Palmer, K. E. (2022). Antiviral lectin Q-Griffithsin suppresses fungal infection in murine models of vaginal candidiasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.976033>
- National Center for Biotechnology Information. (2025, January 9). *PubChem Compound Summary for CID 4568*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nystatin>
- Pooresmaeil, M., & Namazi, H. (2021). Developments on carboxymethyl starch-based smart systems as promising drug carriers: A review. In *Carbohydrate*

- Polymers* (Vol. 258). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117654>
- Mitoriana, & Darnoto, S. (2019). *Pengendalian Vektor Penyakit*. Muhammadiyah University Press.
https://www.google.co.id/books/edition/PENGENDALIAN_VEKTOR_PENYAKIT/0s7qEAAQBAJ?hl=ban&gbpv=1&dq=taksonomi+rattus+norvegicus&pg=PA128&printsec=frontcover
- Putri, R. D. A., Bintang, C. A., Pangestu, D. B., & Handayani, P. A. (2020). Modification of carboxymethyl cellulose from water hyacinth (*Eichornia crassipes*) using the succinic acid crosslinking method. *Journal of Physics: Conference Series*, 1444(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1444/1/012009>
- Qu, S., Chen, L., Tian, H., Wang, Z., Wang, F., Wang, L., Li, J., Ji, H., Xi, L., Feng, Z., Tian, J., & Feng, Z. (2019). Effect of perillaldehyde on prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in a murine model. *Frontiers in Microbiology*, 10(JUL). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01466>
- R, A. N., & Rafiq, N. B. (2023). Candidiasis. In *European Handbook of Dermatological Treatment*. StatPearls Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_12
- Rahman, M. S., Hasan, M. S., Nitai, A. S., Nam, S., Karmakar, A. K., Ahsan, M. S., Shiddiky, M. J. A., & Ahmed, M. B. (2021). Recent developments of carboxymethyl cellulose. In *Polymers* (Vol. 13, Issue 8). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/polym13081345>
- Rahmawati, F., Purwaning Sari, K., Huda, N., & Rousdy, D. W. (2023). Ekstrak Biji Kesumba Keling (*Bixa orellana* L.) sebagai Pewarna Alami Sediaan Jaringan Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*). *Jurnal Bios Logos*, 13(3), 233–242.
<https://doi.org/10.35799/jbl.v13i3.51905>
- Rajamanya, T. M., Thorat, Y. S., Hosmani, A. H., Digge, V. G., Trupti, M., & Rajamanya, M. (2024). Development and Characterization of Pluronic Based Thermosensitive In Situ Gel Containing Posaconazole for Vaginal Application. *Obstetrics and Gynaecology Forum*, 34.

- Rejeki, S. P., Putri, C. A. E., & Prasetya, E. R. (2018). *Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit* (L. N. Pratiwi, Ed.). Airlangga University Press.
- Rivenson, Y., Wang, H., Wei, Z., de Haan, K., Zhang, Y., Wu, Y., Günaydın, H., Zuckerman, J. E., Chong, T., Sisk, A. E., Westbrook, L. M., Wallace, W. D., & Ozcan, A. (2019). Virtual histological staining of unlabelled tissue-autofluorescence images via deep learning. *Nature Biomedical Engineering*, 3(6), 466–477. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0362-y>
- Rodriguez, E., Savid-Frontera, C., Angiolini, S. C., Hernández-Sánchez, M. L., Miró, M. S., Viano, M. E., Icely, P. A., Stempin, C. C., Rodriguez-Galan, M. C., Gil, C., & Sotomayor, C. E. (2025). Type-I interferons in Vulvovaginal Candidiasis: Mechanism of epithelial early defense and immune regulation against *Candida albicans*. *Mucosal Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2025.07.001>
- Samani, M., Karimaddini, & Ahmadi. (2020). Mucoadhesive gel of nystatin for oral mucosal delivery. *European Pharmaceutical Journal*, 67(2), 15–21.
- Shrimanker, I., & Gold, M. J. (2023). *Physiology, Vaginal*. National Library Of Medicine https://id.elsevier.com/as/By8oiNPGKs/resume/as/authorization.ping?acwCookieCreated=true&client_id=BRX-CLIENT-V2&state=RtX7azTm1-WsZyYeTG4beZDqyMMFFPRV6CLEkat_mmA%3D
- Siregar, S., Busman, H., Kunci, K., & albicans Kandidiasis Kandidiasis Vulvovaginalis, C. (2023). Analisis Faktor Resiko Dan Identifikasi Spesies *Candida* Pada Kandidiasis Vulvovaginalis (KVV) Pasien Tuberkulosis PARU. *Indonesian Journal for Health Sciences*, 7(1), 14–21.
- Sofvina, W., Amalia, N., Adawiyah, R., & Wahdini, S. (2024). *Laporan Kasus Kandidiasis Vulvovaginalis dalam Kehamilan Gemeli*. 18(2). <https://doi.org/10.26891/JIK.v18i2.2024>
- Sousa, F., Nascimento, C., Ferreira, D., Reis, S., & Costa, P. (2023). Reviving the interest in the versatile drug nystatin: A multitude of strategies to increase its potential as an effective and safe antifungal agent. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 199). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114969>

- Subedi, A., Upreti, M. K., Rana, J. C., Sapkota, R. P., & Thapa Shrestha, U. (2024). Vulvovaginal Candidiasis, an Increasing Burden to Women in The Tropical Regions Attending Bharatpur Hospital, Chitwan. *Journal of Medical Mycology*, 34(4), 101509. <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2024.101509>
- Surmayanti, Sainah, & Sofyan, M. (2022). *Buku Ajar Keperawatan Maternitas* (M. Hidayat, Sainah, & M. Sofyan, Eds.). PAI. https://www.google.co.id/books/edition/Buku_Ajar_Keperawatan_Maternitas/hryjEAAAQBAJ?hl=id&gbpv=0
- Suvarna, S. K., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2019). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques* (Eight). Elsevier.
- Vigani, B., Rossi, S., Sandri, G., Bonferoni, M. C., Caramella, C. M., & Ferrari, F. (2020). Recent advances in the development of in situ gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics*, 12(9), 1–29. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090859>
- Wahyuningsih, R., Adawiyah, R., Sjam, R., Prihartono, J., Ayu Tri Wulandari, E., Rozaliyani, A., Ronny, R., Imran, D., Tugiran, M., Siagian, F. E., & Denning, D. W. (2021). Serious fungal disease incidence and prevalence in Indonesia. *Mycoses*, 64(10), 1203–1212. <https://doi.org/10.1111/myc.13304>
- Wu, X., Zhang, S., Li, H., Shen, L., Dong, C., Sun, Y., Chen, H., Xu, B., Zhuang, W., Deighton, M., & Qu, Y. (2020). Biofilm Formation of *Candida albicans* Facilitates Fungal Infiltration and Persister Cell Formation in Vaginal Candidiasis. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01117>
- Zhang, X., Li, T., Chen, X., Wang, S., & Liu, Z. (2018). Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. *BMC Microbiology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1316-3>

LAMPIRAN

Lampiran 1 Kode Etik



KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TADULAKO

Jalan Soekarno Hatta Km. 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119
Surel : fk@untad.ac.id Laman : <https://fk.untad.ac.id>

PERNYATAAN KOMITE ETIK

Nomor : **7926** / UN28.10 / KL / 2025

Judul penelitian : Evaluasi Efektivitas Sediaan Gel *In Situ* Nystatin Berbasis Polimer CMS Terhadap Infeksi *Candida albicans* pada Vagina Tikus *Rattus norvegicus* dengan Analisis Mikrobiologi dan Histopatologi.

Peneliti Utama : Aira

No. Stambuk : G.701 22 013

Anggota peneliti (bisa lebih dari 1) : -

Tanggal disetujui : 21 Juli 2025

Nama Supervisor : apt. Armini Syamsidi, S. Si., M. Si

Lokasi Penelitian (bisa lebih dari 1): Lab. Mikrobiologi Farmasi dan Histologi FK Untad Palu.

Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako menyatakan bahwa protokol penelitian yang diajukan oleh peneliti telah sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian menurut prinsip etik dari Deklarasi Helsinki Tahun 2008.

Komite Etik Penelitian memiliki hak melakukan monitoring dan evaluasi atas segala aktivitas penelitian pada waktu yang telah ditentukan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

Kewajiban Peneliti kepada Komite Etik sebagai berikut :

- Melaporkan perkembangan penelitian secara berkala.
- Melaporkan apabila terjadi kejadian serius atau fatal pada saat penelitian
- Membuat dan mengumpulkan laporan lengkap penelitian ke komite etik penelitian.

Demikian persetujuan etik penelitian ini dibuat, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

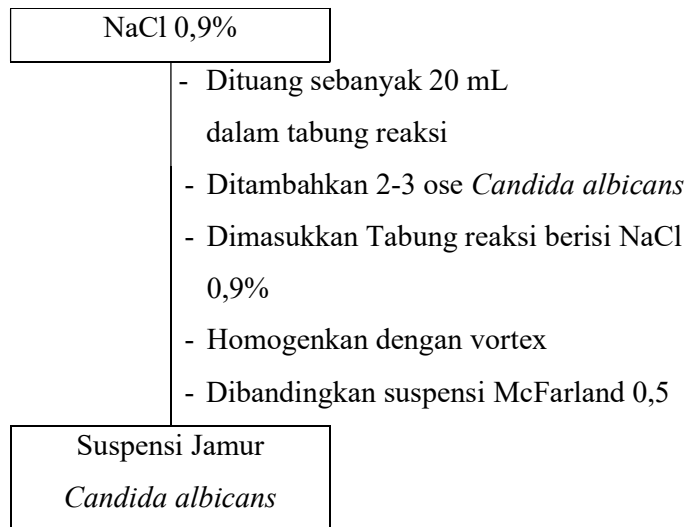
Ketua

Dr. dr. Muh. Ardi Munir, M.Kes., Sp.OT., FICS., M.H
NIP.197803102010121001

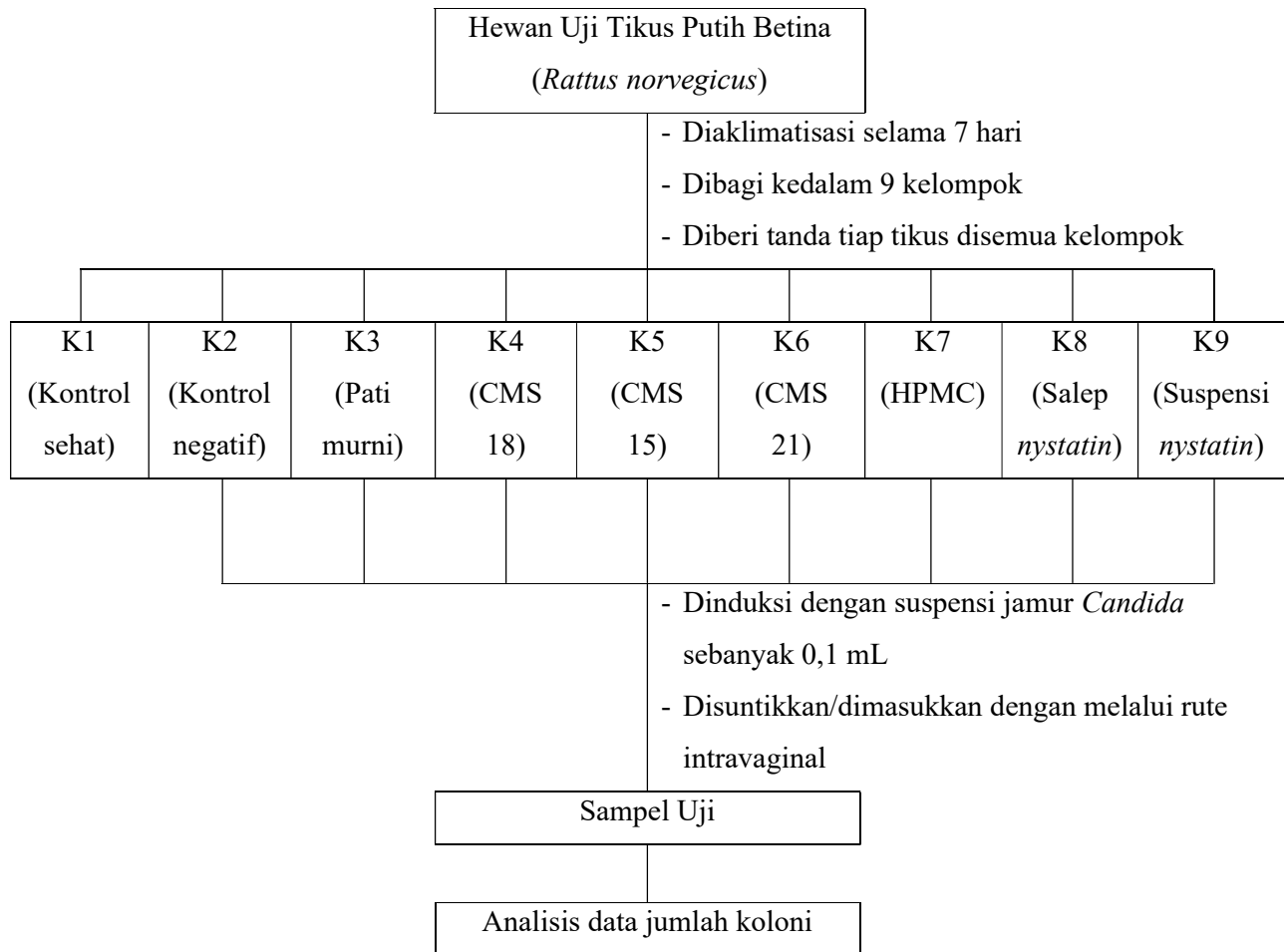
Palu, 21 Juli 2025
Sekretaris

Dr. drg. Tri Setyawati, M.Sc
NIP.198111172008012006

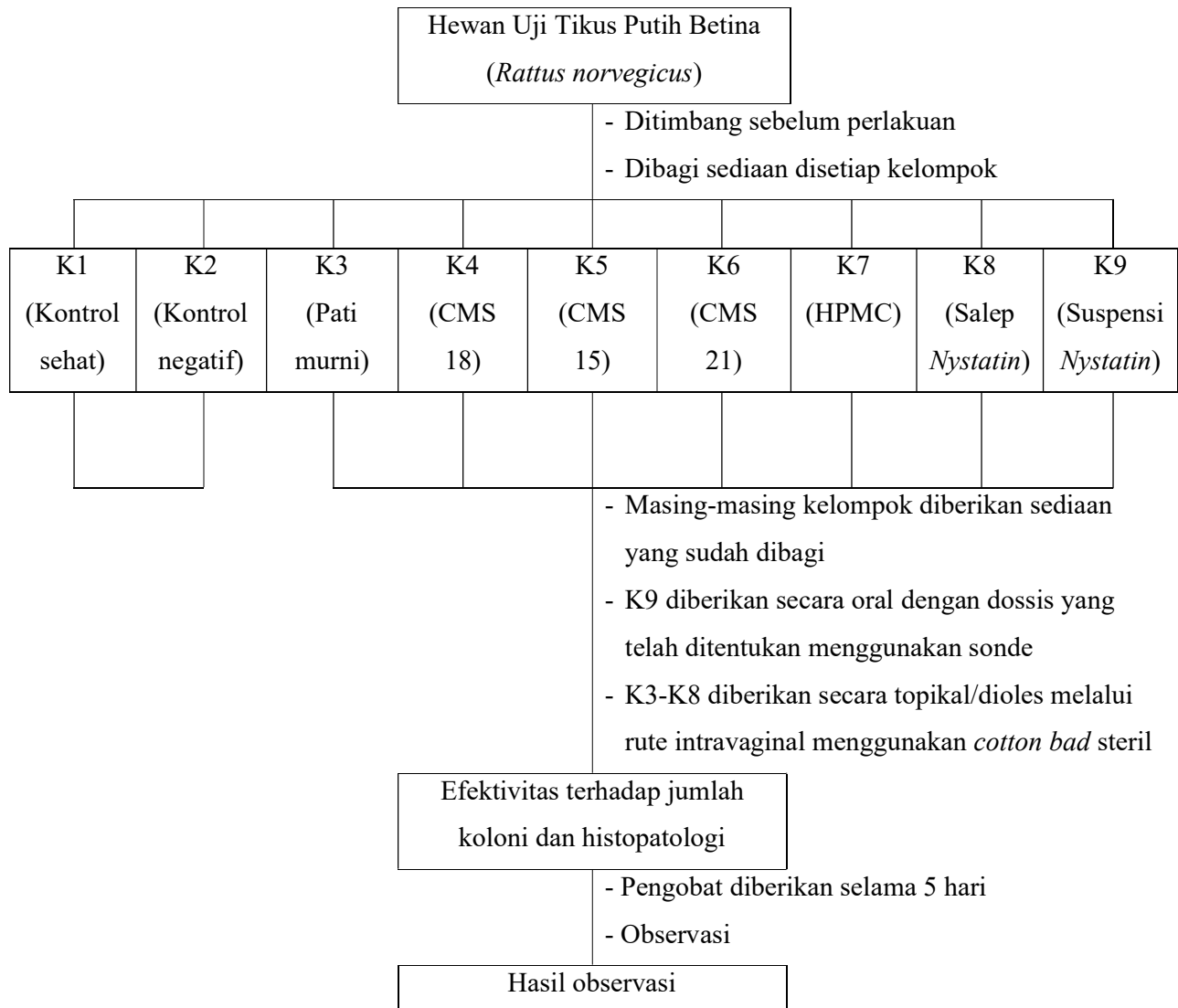
Lampiran 2 Pembuatan Suspensi Jamur *Candida albicans*



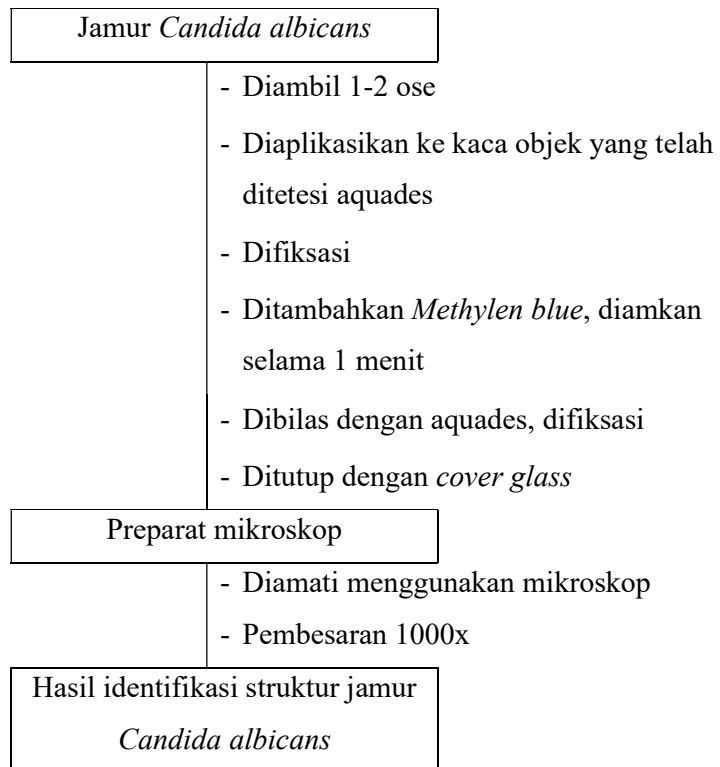
Lampiran 3 Skema Kerja penginduksian Jamur *Candida*



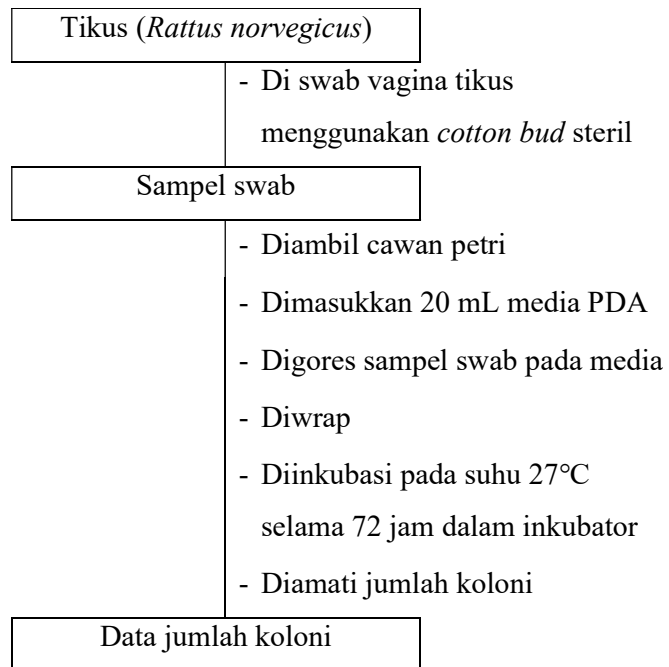
Lampiran 4 Skema Kerja Pemerian Perlakuan



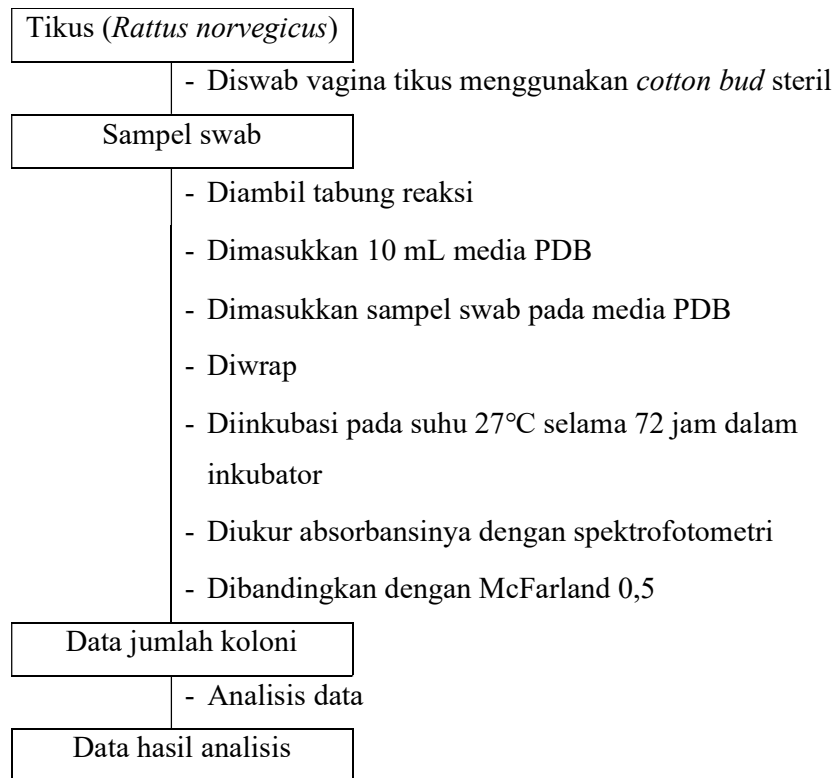
Lampiran 5 Skema Kerja Mikroskopi Fluoresensi



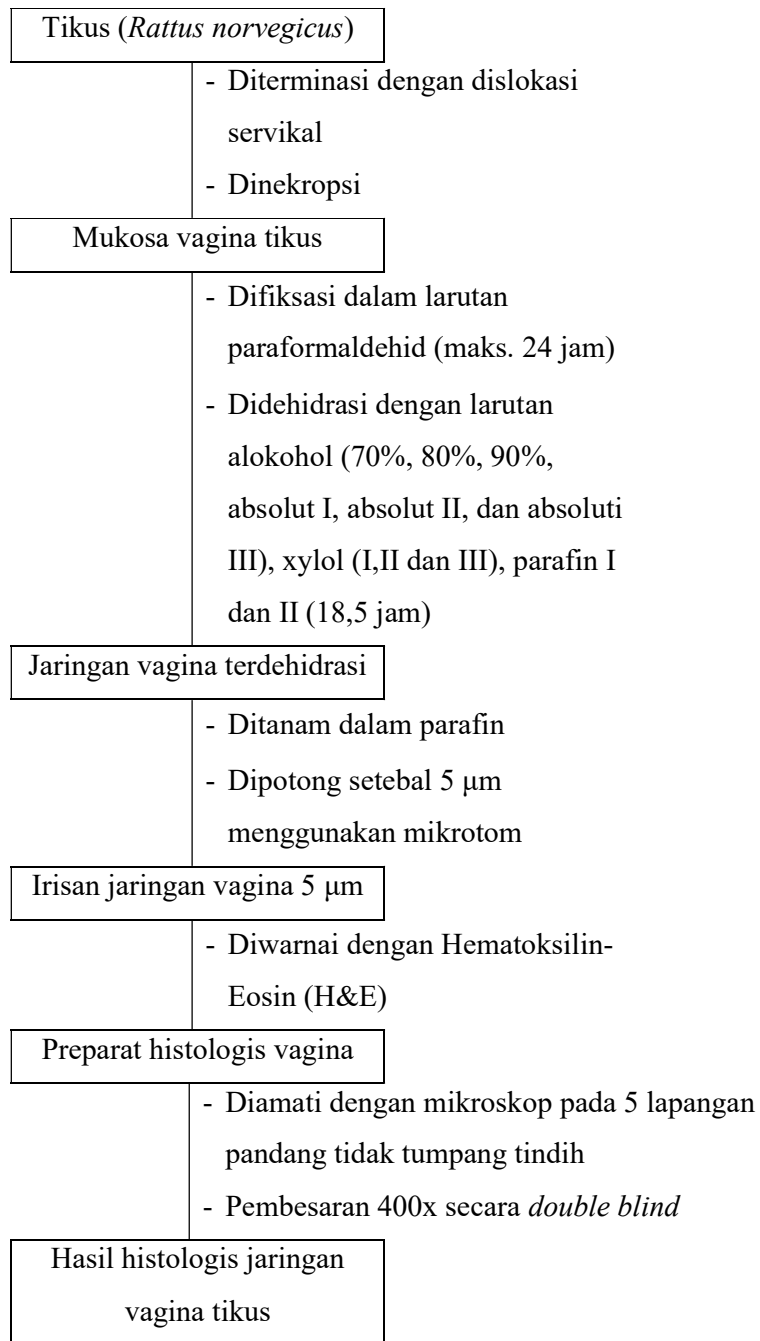
Lampiran 6 Skema Kerja Jumlah Koloni Pada Media Padat



Lampiran 7 Skema Kerja Jumlah Koloni Pada Media Cair



Lampiran 8 Skema Kerja Analisis Histopatologi



Lampiran 9 Perhitungan Dosis Pemberian Oral Suspensi *Nystatin*

1. Hari ke-1

$$\begin{aligned} 1 \text{ Botol} &= 12 \text{ ml} \\ 1 \text{ mL} &= 100.000 \text{ IU atau } 20 \text{ mg} \\ \text{Konversi Dosis} &= 100 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 1,8 \text{ mg}/200\text{KgBB} \\ \text{Stok} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \times 183 \text{ Kg}}{0,5 \times 5 \text{ ml}} \\ &= \frac{1,647}{2,5} \\ &= 0,6588 \text{ mg/ml} \\ \text{Volume Pemberian 1} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 183 \text{ g}}{0,6588 \text{ mg/ml}} = 2,5 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 2} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 155 \text{ g}}{0,6588 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 3} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 162 \text{ g}}{0,6588 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 4} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 180 \text{ g}}{0,6588 \text{ mg/ml}} = 2,4 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 5} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 152 \text{ g}}{0,6588 \text{ mg/ml}} = 2,0 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 6} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 166 \text{ g}}{0,6588 \text{ mg/ml}} = 2,3 \text{ ml} \end{aligned}$$

2. Hari ke-2

$$\begin{aligned} 1 \text{ Botol} &= 12 \text{ ml} \\ 1 \text{ mL} &= 100.000 \text{ IU atau } 20 \text{ mg} \\ \text{Konversi Dosis} &= 100 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 1,8 \text{ mg}/200\text{KgBB} \\ \text{Stok} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \times 185 \text{ Kg}}{0,5 \times 5 \text{ ml}} \\ &= \frac{1,665}{2,5} \\ &= 0,666 \text{ mg/ml} \\ \text{Volume Pemberian 1} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 185 \text{ g}}{0,666 \text{ mg/ml}} = 2,5 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 2} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 156 \text{ g}}{0,666 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 3} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 163 \text{ g}}{0,666 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Volume Pemberian 4} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 181 \text{ g}}{0,666 \text{ mg/ml}} = 2,4 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 5} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 148 \text{ g}}{0,666 \text{ mg/ml}} = 2 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 6} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 166 \text{ g}}{0,666 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml}\end{aligned}$$

3. Hari ke-3

$$\begin{aligned}\text{1 Botol} &= 12 \text{ ml} \\ \text{1 mL} &= 100.000 \text{ IU atau } 20 \text{ mg} \\ \text{Konversi Dosis} &= 100 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \\ \text{Stok} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \times 184 \text{ Kg}}{0,5 \times 5 \text{ ml}} \\ &= \frac{1,656}{2,5} \\ &= 0,6624 \text{ mg/ml} \\ \text{Volume Pemberian 1} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 184 \text{ g}}{0,6624 \text{ mg/ml}} = 2,5 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 2} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 155 \text{ g}}{0,6624 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 3} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 163 \text{ g}}{0,6624 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 4} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 182 \text{ g}}{0,6624 \text{ mg/ml}} = 2,4 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 5} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 147 \text{ g}}{0,6624 \text{ mg/ml}} = 1,9 \text{ ml} \\ \text{Volume Pemberian 6} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 163 \text{ g}}{0,6624 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml}\end{aligned}$$

4. Hari ke-4

$$\begin{aligned}\text{1 Botol} &= 12 \text{ ml} \\ \text{1 mL} &= 100.000 \text{ IU atau } 20 \text{ mg} \\ \text{Konversi Dosis} &= 100 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \\ \text{Stok} &= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \times 186 \text{ Kg}}{0,5 \times 5 \text{ ml}} \\ &= \frac{1,674}{2,5} \\ &= 0,6696 \text{ mg/ml}\end{aligned}$$

Volume Pemberian 1	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 186 \text{ g}}{0,6696 \text{ mg/ml}} = 2,5 \text{ ml}$
Volume Pemberian 2	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 153 \text{ g}}{0,6696 \text{ mg/ml}} = 2,0 \text{ ml}$
Volume Pemberian 3	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 162 \text{ g}}{0,6696 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml}$
Volume Pemberian 4	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 181 \text{ g}}{0,6696 \text{ mg/ml}} = 2,4 \text{ ml}$
Volume Pemberian 5	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 165 \text{ g}}{0,6696 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml}$
Volume Pemberian 6	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 163 \text{ g}}{0,6696 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml}$

5. Hari ke-5

1 Botol	$= 12 \text{ ml}$
1 mL	$= 100.000 \text{ IU atau } 20 \text{ mg}$
Konversi Dosis	$= 100 \text{ mg} \times 0,018$ $= 1,8 \text{ mg}/200 \text{ KgBB}$
Stok	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ Kg BB} \times 188 \text{ Kg}}{0,5 \times 5 \text{ ml}}$ $= \frac{1,692}{2,5}$ $= 0,6768 \text{ mg/ml}$
Volume Pemberian 1	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 188 \text{ g}}{0,6768 \text{ mg/ml}} = 2,5 \text{ ml}$
Volume Pemberian 2	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 153 \text{ g}}{0,6768 \text{ mg/ml}} = 2,0 \text{ ml}$
Volume Pemberian 3	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 162 \text{ g}}{0,6768 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml}$
Volume Pemberian 4	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 180 \text{ g}}{0,6768 \text{ mg/ml}} = 2,3 \text{ ml}$
Volume Pemberian 5	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 145 \text{ g}}{0,6768 \text{ mg/ml}} = 1,9 \text{ ml}$
Volume Pemberian 6	$= \frac{1,8 \text{ mg}/200 \text{ g} \times 166 \text{ g}}{0,6768 \text{ mg/ml}} = 2,2 \text{ ml}$

Lampiran 10 Dokumentasi

1. Penyiapan Hewan Uji

Keterangan	Gambar
Pemilihan hewan uji	
Pembagian kelompok	
Pemberian tanda atau penomoran pada hewan uji	

2. Tahap Persiapan Suspensi Jamur *Candida albicans*

Keterangan	Gambar
Penyiapan alat bahan dan biakan jamur <i>Candida albicans</i>	
Pembuatan Suspensi Jamur	
Suspensi Jamur <i>Candida albicans</i>	

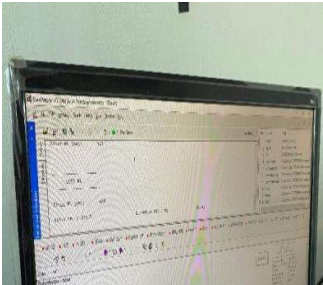
3. Penginduksian Jamur *Candida albicans*

Keterangan	Gambar
Penyiapan alat	
Penginduksian jamur <i>Candida albicans</i>	

4. Pengujian Efektivitas Sediaan Gel *in situ*

Keterangan	Gambar
Penyiapan alat bahan dan sampel	
Penimbangan berat badan hewan uji	
Pemberian sediaan topikal	
Pemberian sediaan oral	

5. Penyiapan McFarland 0,5

Keterangan	Gambar
Penyiapan alat dan bahan	
Pembuatan McFarland 0,5	
Absorbansi McFarland 0,5	

6. Mikroskopis Fluorosensi

Keterangan	Gambar
Penyiapan alat dan bahan	
Pembuatan preparat	
Pengamatan preparat dengan mikroskop	

7. Analisis Mikrobiologi

Keterangan	Gambar
Pembuatan media	
<i>Swab</i> vagina tikus	
Inokulasi ke media PDA	
Inokulasi ke media PDB	
Inkubasi media	

Pengamatan media PDA	
Pengamatan media PDB	

8. Analisis Histopatologi

Keterangan	Gambar
Proses terminasi tikus dengan dislokasi servikal	
Nekropsi organ vagina	
Vagina tikus putih	

--	--

Lampiran 11 Analisis Data *Repeated Measures*

1. Setelah Penginduksian *Candida albicans*

Tests of Between-Subjects Effects						
Measure: MEASURE_1						
Transformed Variable: Average						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	2,350	1	2,350	709,198	,000	,975
Kelompok	,150	8	,019	5,672	,001	,716
Error	,060	18	,003			

Homogeneous Subsets

Jumlah Koloni

Tukey HSD^{a,b}

Kelompok	N	Subset	
		1	2
Sehat	3	,05867	
Salep Nystatin	3		,15678
Pati 18%	3		,16689
Suspensi Nystatin	3		,17067
Pati Murni	3		,18544
HPMC	3		,18667
Pati 15%	3		,19211
Negatif	3		,19667
Pati 21%	3		,21911
Sig.		1,000	,392

2. Setelah Perlakuan

Tests of Between-Subjects Effects						
Measure: MEASURE_1						
Transformed Variable: Average						
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	3,162	1	3,162	433,480	,000	,960
kelompok	,341	8	,043	5,836	,001	,722
Error	,131	18	,007			

Homogeneous Subsets

Jumlah Koloni				
Tukey HSD ^{a,b}				
kelompok	N	Subset		
		1	2	3
1	3	,05693		
4	3	,11707	,11707	
5	3	,13153	,13153	
8	3	,15480	,15480	,15480
3	3	,15820	,15820	,15820
7	3	,16213	,16213	,16213
9	3		,16787	,16787
6	3		,17067	,17067
2	3			,25827
Sig.		,064	,729	,072

Lampiran 12 Data Jumlah Koloni

1. Setelah Penginduksian

Penginduksian	Kelompok								
	1 (Sehat)	2 (Negatif)	3 (Pati Murni)	4 (Pati 18%)	5 (Pati 15%)	6 (Pati 21%)	7 (HPMC)	8 (Salep)	9 (Suspensi)
Hari Ke-3	0,055	0,194	0,179	0,167	0,189	0,197	0,161	0,119	0,151
	0,066	0,143	0,167	0,131	0,167	0,252	0,129	0,123	0,139
	0,053	0,177	0,136	0,129	0,114	0,137	0,166	0,147	0,121
rata-rata	0,058	0,171	0,161	0,142	0,157	0,195	0,152	0,130	0,137
Hari Ke-4	0,052	0,214	0,215	0,192	0,243	0,236	0,185	0,158	0,188
	0,071	0,175	0,191	0,167	0,185	0,288	0,153	0,148	0,163
	0,048	0,193	0,158	0,144	0,148	0,152	0,236	0,163	0,174
rata-rata	0,057	0,194	0,188	0,168	0,192	0,225	0,191	0,156	0,175
Hari Ke-5	0,057	0,251	0,217	0,217	0,295	0,223	0,201	0,189	0,211
	0,072	0,207	0,225	0,193	0,213	0,316	0,177	0,173	0,187
	0,054	0,216	0,181	0,162	0,175	0,171	0,272	0,191	0,202
rata-rata	0,061	0,225	0,208	0,191	0,228	0,237	0,217	0,184	0,200

2. Setelah Perlakuan

Perlakuan	Kelompok								
	1 (Sehat)	2 (Negatif)	3 (Pati Murni)	4 (Pati 18%)	5 (Pati 15%)	6 (Pati 21%)	7 (HPMC)	8 (Salep)	9 (Suspensi)
Hari Ke-6	0,045	0,275	0,201	0,205	0,266	0,213	0,185	0,182	0,215
	0,076	0,233	0,213	0,157	0,171	0,303	0,151	0,166	0,196
	0,053	0,241	0,169	0,139	0,144	0,154	0,255	0,187	0,197
Rata-Rata	0,058	0,250	0,194	0,167	0,194	0,223	0,197	0,178	0,203
Hari ke-7	0,048	0,271	0,196	0,181	0,227	0,182	0,168	0,176	0,199
	0,072	0,245	0,201	0,112	0,145	0,285	0,136	0,163	0,182
	0,05	0,253	0,151	0,11	0,103	0,131	0,242	0,179	0,173
Rata-rata	0,057	0,256	0,183	0,134	0,158	0,199	0,182	0,173	0,185
Hari Ke-8	0,048	0,292	0,175	0,155	0,195	0,157	0,144	0,165	0,177
	0,072	0,264	0,175	0,103	0,105	0,253	0,125	0,141	0,167
	0,049	0,243	0,12	0,089	0,082	0,107	0,22	0,163	0,159
Rata-Rata	0,056	0,266	0,157	0,116	0,127	0,172	0,163	0,156	0,168
Hari Ke-9	0,046	0,294	0,153	0,126	0,157	0,121	0,136	0,152	0,158
	0,067	0,245	0,143	0,088	0,087	0,228	0,109	0,135	0,138
	0,055	0,251	0,122	0,081	0,072	0,089	0,189	0,142	0,161
Rata-Rata	0,056	0,263	0,139	0,098	0,105	0,146	0,145	0,143	0,152
Hari Ke-10	0,046	0,291	0,119	0,093	0,125	0,094	0,118	0,133	0,132
	0,07	0,229	0,13	0,064	0,053	0,192	0,087	0,112	0,121
	0,057	0,247	0,105	0,053	0,041	0,051	0,167	0,126	0,143
Rata-Rata	0,058	0,256	0,118	0,070	0,073	0,112	0,124	0,124	0,132

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Aira, Tempat tanggal lahir yakni di Ogoamas kab. Donggala pada tanggal 12 November 2004, merupakan anak ke empat dari pasangan Habang dan Hj. Normah Hj. Campeang. Saat ini penulis bertempat tinggal di Jln. Sosiologi , Tondo, Palu Sulawesi Tengah. Penulis memulai pendidikannya di SDN 7 Sojol Utara, Kemudian melanjutkan pendidikannya di SMP NEGERI 1 Sojol Utara. Setelah lulus pada tahun 2019, penulis masuk di SMA NEGERI 1 Dampal Selatan. Lulus SMA pada tahun 2022, penulis melanjutkan pendidikannya di perguruan tinggi negeri yaitu Universitas Tadulako Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Jurusan Farmasi.

SURAT KETERANGAN PUBLIKASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Pembimbing Utama

Nama : apt. Armini Syamsidi, S.Si., M.Si
Jabatan : Dosen Farmasi FMIPA Universitas Tadulako

Pembimbing Pendamping

Nama : apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.
Jabatan : Dosen Farmasi FMIPA Universitas Tadulako

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa

Nama : Aira
Stambuk : G70122013
Minat : Sains & Teknologi Farmasi
Judul : Evaluasi Efektivitas Sediaan Gel *In Situ Nystatin* Berbasis Polimer CMS Terhadap Infeksi *Candida albicans* pada Vagina Tikus *Rattus norvegicus* dengan Analisis Mikrobiologi dan Histopatologi

Hasil Penelitian ini akan dipublikasikan secepatnya di Jurnal Nasional terakreditasi.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan semestinya.

Palu, 3 November 2025

Pembimbing Utama


apt. Armini Syamsidi, S.Si., M.Si
NIP. 198706032012122003

Pembimbing Pendamping


apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.
NIP. 198007242005011003

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Farmasi
FMIPA Universitas Tadulako


Dr. apt. Evi Sulastri, S.Si., M.Si
NIP. 198306032008122001

Enhancing Nystatin Delivery through Mucoadhesive Polymer-Based Vaginal Systems: Development and Characterization of Carboxymethyl Starch In Situ Gel

Armini Syamsidi¹, Nurul Putri Ramadhani Ayunanda¹, Apriani¹, Aira¹, Niswa Hardianti¹, Agustinus Widodo¹, Nela Sharon¹, David Pakaya², Yusriadi¹

Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is the most common opportunistic fungal infection caused by *Candida albicans*. Nystatin is an effective antifungal agent, but its limited contact time with the vaginal mucosa necessitates repeated administration, which reduces patient compliance. To address this, this study aims to develop an in situ nystatin gel formulation based on carboxymethyl starch (CMS) synthesized from taro tuber starch (*Colocasia esculenta* L.) as an intravaginal mucoadhesive drug delivery system to increase contact time with the mucosa and provide controlled drug release. The resulting CMS has a degree of substitution of 0.40–0.46, moisture content $\leq 10\%$, a purity of 99.8%, and the highest swelling power was observed in CMS 18. FTIR analysis indicated successful substitution of the carboxymethyl group at the absorption band 1586–1589 cm^{-1} , while XRD patterns showed increased crystallinity. TGA and DSC results indicate an increase in thermal stability with an endothermic temperature shift toward 289–293 $^{\circ}\text{C}$, and SEM analysis shows changes in granule morphology becoming more porous and amorphous. The in situ gel formulation based on CMS has a pH of 4.6–5.1, a gelation temperature of 33.6–37.2 $^{\circ}\text{C}$, viscosity of 56–152 cP, and mucoadhesive strength of 3.852–6.357 dyne/cm². In vivo tests on female rats (*Rattus norvegicus*) infected with *C. albicans* showed a significant reduction in colony counts ($p < 0.001$) and better improvement of the vaginal epithelium. The CMS 15 formulation provides the most optimal physical characteristics and biological responses, making it a potential effective intravaginal mucoadhesive delivery system for VVC therapy.

Keyword: Carboxymethyl starch, *Colocasia esculenta* L., Candidiasis vaginitis, Nystatin

² Department of Histology, Faculty of Medicine, Tadulako University, Palu, Indonesia.

Introduction

Vulvovaginal candidiasis (Vc) is a form of opportunistic infection due to the overgrowth of *Candida species*, which is normally an endogenous flora in the

oral cavity, gastrointestinal tract, and genital tract. This infection generally appears when there is a disturbance of normal flora balance or a decrease in the body's immune system [1]. Vc is the most common form of candidiasis in women, especially at reproductive age. This infection is characterized by

✉ Yusriadi
yusriadifarmasi@gmail.com

¹ Department of Pharmaceutical Science and Technology, Faculty of Pharmacy, Tadulako University, Palu, Indonesia

symptoms such as itching, burning sensation, redness, as well as abnormal odorless vaginal discharge, with the prevalence of the main cause in more than 90% of cases caused by *Candida albicans* [2][3]. Globally, the prevalence of VC is estimated to range from 5–15% and about 70–75% of women will experience at least one episode of this infection in their lifetime, with 10–15% of cases being asymptomatic [4][5]. Risk factors that contribute to the occurrence of VC include the use of antibiotics and hormonal contraceptives, a history of previous infections, uncontrolled diabetes mellitus, high sexual activity, and immunosuppressive conditions such as HIV/AIDS. Pregnancy is also an important risk factor, caused by increased estrogen levels, glycogen accumulation in the vaginal mucosa, as well as decreased cellular immunity during pregnancy, thereby increasing *Candida* colonization [6][7]. Although VC is not a life-threatening disease, it can cause a significant decrease in quality of life, including physical, psychological, social, and sexual aspects of life [8].

VC treatment generally uses antifungals from the azol group such as clotrimazole, myconazole and fluconazole as well as polyene groups such as nystatin [9] [10]. Nystatin is an effective therapy in recurrent VC cases because it has a broad spectrum of action against *Candida species* [11]. The drug works by binding to ergosterol in the fungal cell membrane, then forming a channel that damages the membrane and causes cell death [12]. Despite its good effectiveness, conventional preparations of nystatin often have limitations, especially regarding low bioavailability

and patient comfort [12]. One of the causes of such low effectiveness is the short contact time of the drug with the infected area. This is due to the presence of body fluids such as saliva or vaginal secretions that accelerate the cleaning of preparations thereby reducing the duration of action of nystatin on lesions [13][14]. In addition, nystatin has a low solubility in water and a large molecular size thus leading to low systemic bioavailability. Therefore, repeated administration is required to achieve optimal therapeutic effects, but this has the potential to lower the patient's level of adherence to treatment [15].

To increase the effectiveness of therapy and the convenience of use, a drug delivery system is needed that is able to extend the time of contact with the mucosa and release active substances in a controlled manner. One of the drug delivery systems that can be used is the formulation of *gel in situ*, which is a liquid preparation during storage and administration, then turns into a gel after exposure to physiological conditions such as changes in temperature, pH, or the presence of ions [16][17]. This *in situ gelation process* allows for more controlled drug release, prolongs contact time with the mucosa, and increases drug concentrations at the target site [18][19].

In the development of *in situ* gels, polymer selection plays an important role in determining the viscosity, adhesion, and release characteristics of the drug. Combinations of bioadhesive polymers such as hyaluronic acid, sodium alginate, chitosan, and starch have been widely used to produce preparations with ideal characteristics, including suitable viscosity, controlled release, and good

adhesion ability [18]. Poloxamer 407 (P407) is one of the thermoresponsive polymers commonly used in *in situ* gels due to its thermoreversible gelation ability at physiological temperatures, biocompatible properties, and capacity to encapsulate both hydrophilic and lipophilic molecules. However, the use of P407 alone has limitations, such as low mechanical strength, limited viscosity, and a high erosion rate in physiological environments, which reduces the formulation's residence time and accelerates drug release. Therefore, it is necessary to combine it with other mucoadhesive polymers to improve mechanical strength, viscoelastic stability, and prolong gel retention time on mucosal surfaces. Different types of mucoadhesive polymers have been used in pharmaceutical preparations, one of which is starch, which is a natural polymer that is inexpensive, biodegradable, and has the ability to form a film [20]. Starch is one of the natural carbohydrates that are widely contained in plants such as seeds, fruits, tubers or roots [21]. Yam (*Colocasia esculenta* L.) has the potential to be a source of starch with a starch content of up to 85% of dry weight [20]. Yam plants contain high carbohydrates, especially in the tubers [22]. However, in its natural form, starch has limitations because it contains only neutral hydroxyl groups that limit interactions with charged drugs, hygroscopic, tend to result in uncontrolled release of drugs, as well as low mechanical properties that limit its ability to form a stable gel matrix [23] [24]. Therefore, chemical modifications are needed to improve its functionality as a drug delivery polymer.

One commonly used modification method is carboxymethylation, the process of adding carboxymethyl groups ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) to polymer chains. This modification makes the polymer structure more hydrophilic, increasing water solubility, viscosity, and stable gel-forming ability [25][26].

In this study, nystatin was formulated into a *carboxymethyl starch-based in situ gel* synthesized from yam tuber starch (*C. esculenta* L.) which is biocompatible and biodegradable with high viscosity characteristics and mucoadhesive ability. Modification of natural starch into CMS can improve the expandability, water solubility, as well as the interaction of hydrogen bonds with the mucosal surface, thereby strengthening the gel structure and extending the retention time of the drug at the site of infection. When applied intravaginally, this *in situ* gel preparation undergoes a sol-gel transition in response to physiological conditions based on temperature that allow for controlled and localized release of the drug [18][17].

This study is an initial effort in developing a *CMS polymer-based in situ gel* preparation for the therapy of *Candida albicans* infection in vulvovaginal candidiasis. By integrating mucoadhesive polymer technology and an *in situ* gelation mechanism, the formulation is expected to increase the bioavailability of nystatin, extend retention time in the vaginal mucosa, and maintain therapeutic concentrations at the site of infection. This approach has the potential to be an innovative alternative to commercial preparations with better antifungal effectiveness, increased comfort, and patient adherence

in the management of vulvovaginal candidiasis [20].

Materials and Methodology

Material

Taro tubers (*C. esculenta* L.), HPMC, poloxamer, NaOH 30%, isopropanol, monochloroacetic acid, glacial acetic acid 50%, hydrochloric acid, ethanol 70%; 80%; 96%; and 100%, methanol, phosphate buffer pH 4.5, glucose, NaCl 0.9%, lactic acid, urea, Ca(OH)₂, glycerol, silver nitrate, potassium chromate indicator, phenolphthalein, DMSO, chloramphenicol, methylen blue, nystatin ointment (MYCO-Z OINT), nystatin suspense (Enystin), PDA, PDB, aquadest, paraffin, xylol, hematoxylin-eosin (H&E) and the fungus *Candida albicans*.

Extraction and Extraction of Yam Tuber Starch

Yam tubers (*C. esculenta* L.) is pureed, filtered with an 80 mesh sieve, left for 24 hours at 15 °C, then the sediment is dried at 50 °C for 6 hours, pureed, and sifted using a 100 mesh sieve

Manufacture of Carboxymethyl Starch of Yam Tubers

A total of 15 g of yam tuber starch (*C. esculenta* L.) was reacted with NaOH 30% b/v in isopropanol and monochloroacetic acid (15, 18, 21 g) was added and incubated at 65 °C for 3 hours. The product is filtered, suspended in methanol, neutralized, washed 70% ethanol, and dried at 60°C for 24 hours [27]

The characteristic comes from the Paw Carboxymethylate (CMS)

Organoleptic tests are performed to compare the physical properties between natural starch and CMS, including color, odor, and texture [28]. The solubility test of natural starch and CMS is carried out at 2 different temperatures, namely 70 and 80 °C. The mixture is centrifuged at a speed of 4000 rpm for 15 minutes. 5ml of supernatant is evaporated at 105°C and weighed. The solubility is calculated by the ratio of the mass (g) of the starch dried from the supernatant to the initial mass (g) of the dried starch [21]. The pH test uses a pH meter. The viscosity is determined with a Brookfield viscometer. Natural starch suspension and CMS 1% b/v tested with spindle no. RV-02 at speeds of 50 and 100 rpm at 25 °C [29].

Structural and Thermal Characterization of Functional Clusters

Thermogravimetric Analysis (TGA) pada suhu 30–550 °C dengan laju pemanasan 15 °C/menit di bawah atmosfer nitrogen, serta *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dengan kisaran suhu 30–550 °C dan laju pemanasan 15 °C/menit . Analisis X-ray Diffraction (XRD) dianalisis dengan difraktometer, sampel dipanaskan mengeksposnya pada sinar-X dengan panjang gelombang sekitar 10^{-10} – 5×10^{-10} nm, frekuensi 10^{17} – 10^{20} Hz, dan energi 10^3 – 10^6 eV [27].

Rasio amilosa/amylopectin

The amylose level is determined by the method according to Kowisk *et al* (2018) with slight modifications. A total of 100 mg of native starch and CMS were dispersed in 9 mL of 90% DMSO, homogenized, heated at 85 °C for 15

minutes and diluted to 25 mL with aqueducts. A total of 5 mL of solution is added 1 mL of acetic acid 1 M and 5 mL of iodine solution, diluted to the boundary mark with aqueducts [28]. The mixture is homogenized and left for 20 minutes until a color forms. Absorbance was measured at a wavelength of 620 nm using a UV-Vis spectrophotometer [32]. The amylose level (%) is calculated using the following equation:

$$\text{Amylose content (\%)} = 20 \times 3,06 \times AR$$

Moisture content testing

A total of 1 g of native starch and CMS is put in a pre-weighed porcelain cup (A), heated for 3 hours at 105 °C, cooled in a desiccator, and then weighed again in a porcelain cup (B) [33]. The moisture content is calculated using the equation:

$$\text{Water Content} = \frac{A+B}{BS} \times 100\%$$

Determination of the degree of substitution

The degree of CMS substitution is determined by the reverse titration method. 0.5 g CMS dissolved in 0.2 M NaOH, titrated with 0.05 M HCl using phenolphthalein as an indicator [34]. the value of DS is calculated by the equation:

$$\% \text{ CMS} = \frac{[(V_0 - V)m \times 0,059 \times 100]}{m}$$

Determination of CMS purity

The determination of CMS purity is carried out by the method reported by ASTM (1994) can be calculated in the following equation:

$$\text{CMS purity} = 100\% - \% \text{NaCl}$$

Where, the % NaCl of 0.125 g of CMS was dissolved in 25 ml of aquades and titrated with AgNO₃ 0.3 N using a 5% K₂CrO₄ indicator. The NaCl level is calculated by equation:

NaCl concentration (%):

$$\frac{N \text{ titran} \times V \text{ titran} \times BE \text{ NaCl (58,5)}}{\text{Berat sampel kering (mg)}}$$

Swelling power testing

A total of 0.2 g of CMS is suspended in 20 mL of aqueducts, heated at 85 °C for 30 minutes. The gel formed is centrifuged at a speed of 2200 rpm for 15 minutes. Swelling power is calculated by the following equation:

$$\text{Swelling power} = \frac{\text{Sediment Weight(g)}}{\text{Dry sample weight (g)}}$$

CMS Polymer-Based In Situ Gel Formulation

The gel *formulation in situ* is made aseptically by the *freeze drying* method. Nystatin is dissolved in DMSO and added to a saline phosphate buffer of pH 4.5, mixed with poloxamer. Starch and CMS 15, 18 and 21 are added with a concentration of 2%, gellan gum and benzalkonium chloride. As a polymer comparator, the same formula is made using carbopol, chitosan, and HPMC polymers [35].

Tabel 1 CMS polymer-based in situ Gel formulation Nystatin (100,000 IU/mL)

Material	Native starch	CMS 15	CMS 18	CMS 21	HPMC	Carbopol	Chitosan
Nystatin	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Natural starch	2%	-	-	-	-	-	-
CMS 15	-	2%	-	-	-	-	-
CMS 18	-	-	2%	-	-	-	-
CMS 21	-	-	-	2%	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	2%	-	-
Carbopol	-	-	-	-	-	2%	-
Chitosan	-	-	-	-	-	-	2%
Gellan gum	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Poloxamer 407	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Benzalkonium chlorida	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Aquadest	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s

Characterization of the gel in situ using carboxymethyl starch polymer

The characterization of the gel *in situ* includes organoleptic tests, pH, viscosity, temperature and gelation time, and dispersion [17]. pH values were measured with calibrated pH meters (pH buffers 4 and 7), viscosity using a Brookfield LVDV-E viscometer at >40 °C, and temperature and gelation time were determined by the thermostat method [36]. The dispersion power test was carried out at a temperature of 37 °C using a glass slide with an angle of 120° and the gel dispersion distance was measured before gelation occurred [36].

Mucoadhesive Strength Test

Mucoadhesive strength test using the vaginal mucosa of female Wistar rats (*Rattus norvegicus*). The test was carried out using a modified scale method at a temperature of 37

°C. A total of 1 g of gel is placed between two pieces of mucosa attached to the upper and lower vials, then the load is gradually added (1 g every 30 seconds) to both vials [37] [38]. The strength of mucoadhesive is calculated using the equation:

$$\text{Mucoadhesive strength (dyne/cm}^2\text{)} = \frac{m \times g}{A}$$

Effectiveness evaluation

Animals

Female Wistar rat (average weight: 167.37±21.02) were used in this study and acclimated under standar condition and in the environment. The protocol of this study was reviewed and approved by Ethical Commitee, Faculty of Medicine, Tadulako University Indonesia (approval number: 7926/UN28.10/KL/2025).

Induction of candidiasis

A total of 1-2 ose colonies of *Candida albicans* were suspended in 0.9% NaCl and adjusted to McFarland's standard [39]. The infection was induced intravaginally with 0.1 mL of C suspension. *Albicans* [12] . After 3x24 hours, the rat's vagina was swabbed, inoculated on PDA and colonies stained with *methylen blue* for 1 minute. The preparations were observed using a microscope with a magnification of 1000× to confirm infection [40].

In vivo study

A total of 54 female rats of Wistar A total of 54 female rats of the Wistar strain (*Rattus norvegicus*) were divided into 9 groups (n=6); healthy, negative, test and positive groups. After inducing *C. albicans*, the administration of *in situ* gel nystatin (100,000 IU) is carried out twice a day from day 6. Group 8 was given nystatin ointment while group 9 was given nystatin suspension [41] . Evaluations were carried out through clinical monitoring, weight weighing, observation of signs of decreased inflammation in the vaginitis area and

colony count in PDA and PDB with compared to McFarland standard of 0.5 [40].

Histopathological analysis

The mice were terminated by cervical dislocation, the vagina was necroped and fixed in paraformaldehyde for ≤24 hours, processed in paraffin and cut to a thickness of 5µm. The vaginal preparation was stained with *hematoxilin-eosin* (H&E) and was observed using an *Olympus CX-23* light microscope in 5 different fields of view with 400x magnification in *double blind* [42].

Data analysis

The results of this study are presented in the form of an average ± standard deviation (SD). Statistical analysis of the data was carried out using IBM® SPSS Statistics software version 25.0. Graphs and charts are created using GraphPad Prism® version 10.6.0. The difference is considered statistically significant if the p value < 0.05.

Results and Discussion

Preparation of Yam Tuber Starch (*C. esculenta*)

The results of the extraction of taro tubers (*C. esculenta*) were 516.43 g of starch flour weight from 4.6 kg of fresh sample weight with a yield value of 11.22%. The extraction process in making starch is a factor that greatly affects the quality of the starch yield produced. Starch yield is closely related to the level of starch contained in the tubers [43] . The higher the yield value, the higher the content of the substance attracted to a sample [44].

Carboxymethyl part *C. esculenta* L.

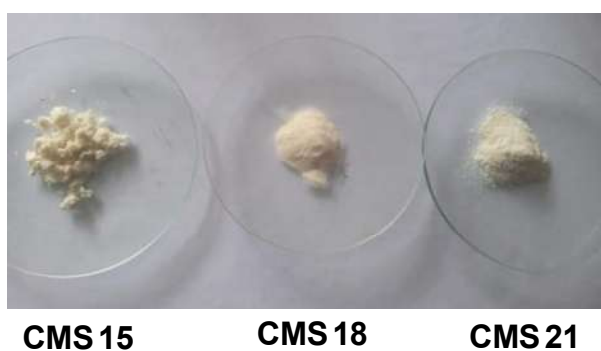
The process of synthesis of yam tuber CMS has 2 stages, namely alkalization and carboxymethylation. In the alkalization stage, the starch is dispersed into an isopropanol solution and added with NaOH to create an alkaline environment that allows for the substitution of the etherifying group [27]. At the carboxymethylation stage, monochloroacetic acid with weight variations (15 g, 18 g, 21 g) produces CMS products marked CMS 15, 18 and 21. Monochloroacetic acid in the alkaline

atmosphere can penetrate the expanding starch structure so that the substitution of hydroxyl groups from anhydrous glucose units becomes easier [29]. Increased concentrations of monochloroacetic acid accelerate hydroxyl group substitution, but excess reagents can result in byproducts such as glycolic acid [27].

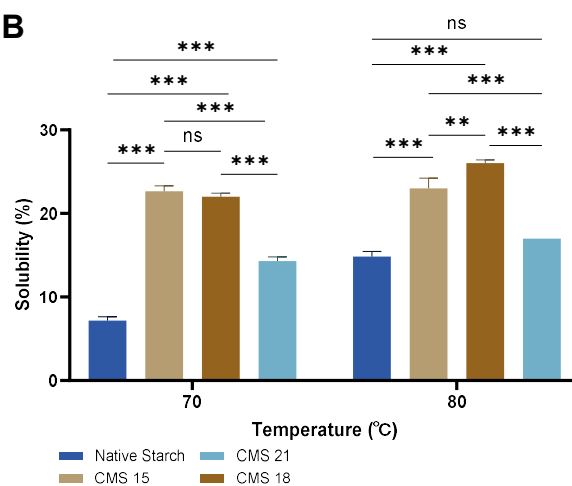
Physicochemical characteristics of native starch and CMS of *C. esculenta* L.

Physicochemical characterizations including organoleptic properties,

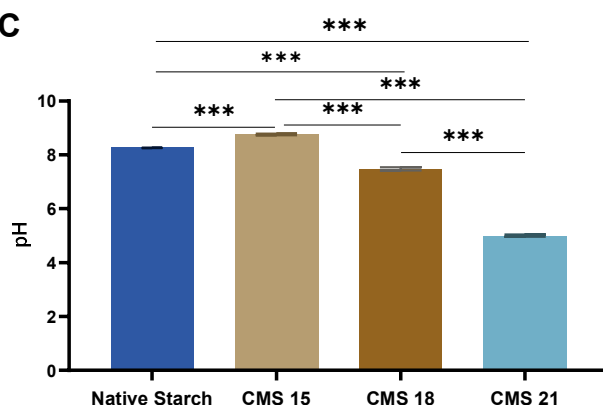
A



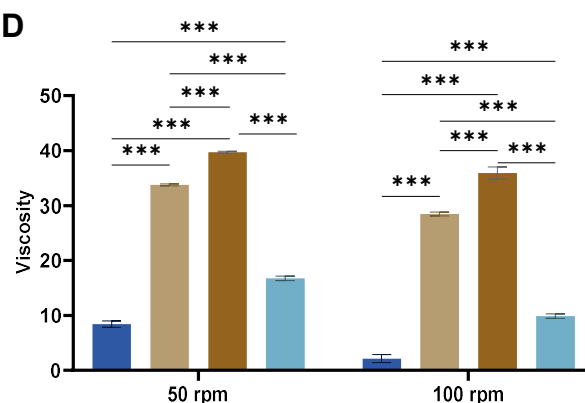
B



C



D



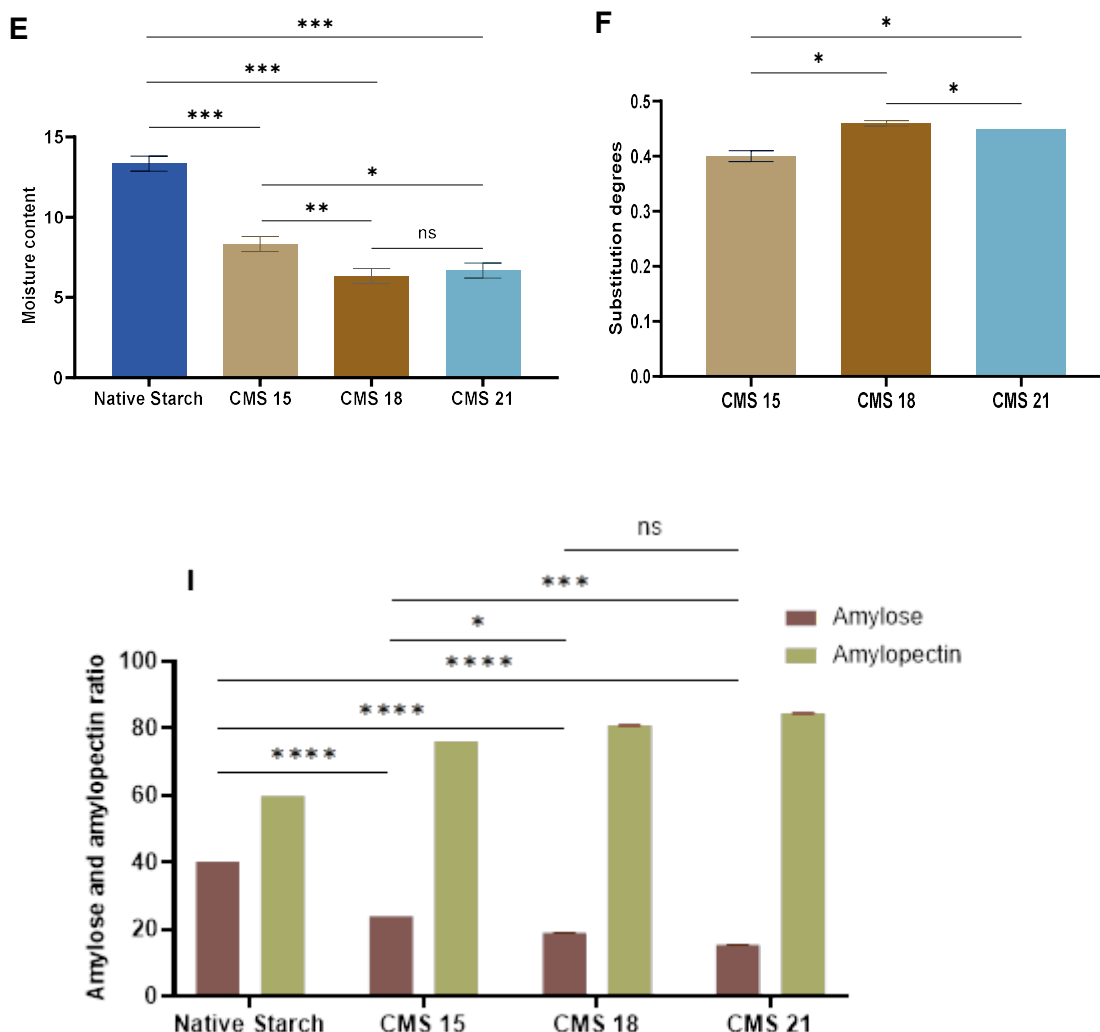


Figure 2. (A) CMS yam tubers with heavy variations of monochloroacetic acid; (b) solubility test results; (c) pH test results; (d) Viscosity Test Results; (e) Moisture content test results; (f) Results of the Substitution Degree Test (DS); (g) purity test results; (h) Swelling Power Test Results; (I) Ratio of amylose and amylopectin

solubility, pH, viscosity, moisture content, degree of substitution, purity, and *swelling power* can be seen in **Figure 2**. The results of organoleptic tests show that natural starch is white, odorless and has a smooth texture. CMS 15,18 and show a change to yellowish white with a distinctive small and a smooth texture. This change in color and smell indicates the occurrence of chemical modifications due to the carboxymethylation process which was also reported by previous studies.

Increased solubility is followed by increased viscosity as a higher number of free hydroxyl groups is able to bind water and increase the thickness of the dispersion system. Water that was previously free to move outside the granules becomes trapped inside the polymer tissue, causing the system to become thicker. This relationship between solubility and viscosity is an indicator of the success of carboxymethylation modifications that improve the hydration ability of polymers [45][46].

The pH test results showed significant differences ($p < 0.05$) between samples. CMS 21 has a lower pH than CMS 15 and 18 but is still within the CMS standard range (pH 4–12) [46]. Low pH values can limit the gelatinization and swelling process of granules, thereby lowering viscosity. This condition is advantageous because CMS with slightly acidic characteristics is more suitable for use as an excipient in oral formulations, because it does not cause irritation or damage to the digestive tract [45].

Viscosity testing shows that CMS has a higher viscosity than natural starches. This improvement shows that the carboxymethylation process successfully changes the internal structure of starch through the addition of carboxymethyl groups that weaken the bonds between the amylose and amylopectin chains, resulting in a more flexible and easily expandable system in water. This is in line with the finding that an increase in the degree of substitution is directly proportional to an increase in viscosity due to the greater ability of hydrogen bonds between polymer chains.

The moisture content showed a significantly decreased value after modification ($p < 0.05$). The decrease in moisture content indicates that CMS has better storage stability because the low moisture content reduces the risk of microorganism growth and enzymatic degradation [47].

The results of the substitution degree (DS), purity, and swelling power tests showed that the modification of yam tuber starch into a CMS successfully improved its functional characteristics

for pharmaceutical applications. The DS CMS values 15, 18, and 21 were 0.40 ± 0.01 respectively; 0.46 ± 0.005 ; and 0.45 ± 0.00 ($p < 0.05$). The range meets the CMS standard for pharmaceutical additives ($DS > 0.1$), which indicates the success of the carboxymethylation process in replacing hydroxyl groups with carboxymethyl groups in polysaccharide chains. Higher DS values have a direct effect on improved solubility, water absorption, and CMS swelling, according to previous reports [29].

The purity test showed excellent results with CMS purity values of 15, 18, and 21 of $99.80 \pm 0.02\%$, $99.81 \pm 0.02\%$, and $99.80 \pm 0.02\%$ respectively ($p > 0.05$). This result meets the SNI standard $\geq 99.5\%$ [43], which shows that the washing and purification process successfully removes byproducts such as glycolic acid and NaCl produced during synthesis [41]. With a high level of purity, the resulting CMS is safe to use in the pharmaceutical, food, and cosmetic industries.

The swelling power value of CMS 18 was higher than that of CMS 15 and 21 ($p < 0.05$), in line with the higher DS value. The increase in DS increases the ability of granules to bind water due to the increase in hydrophilic groups, thereby increasing the swelling power. This shows that CMS 18 has the highest hydration capacity among the three [49].

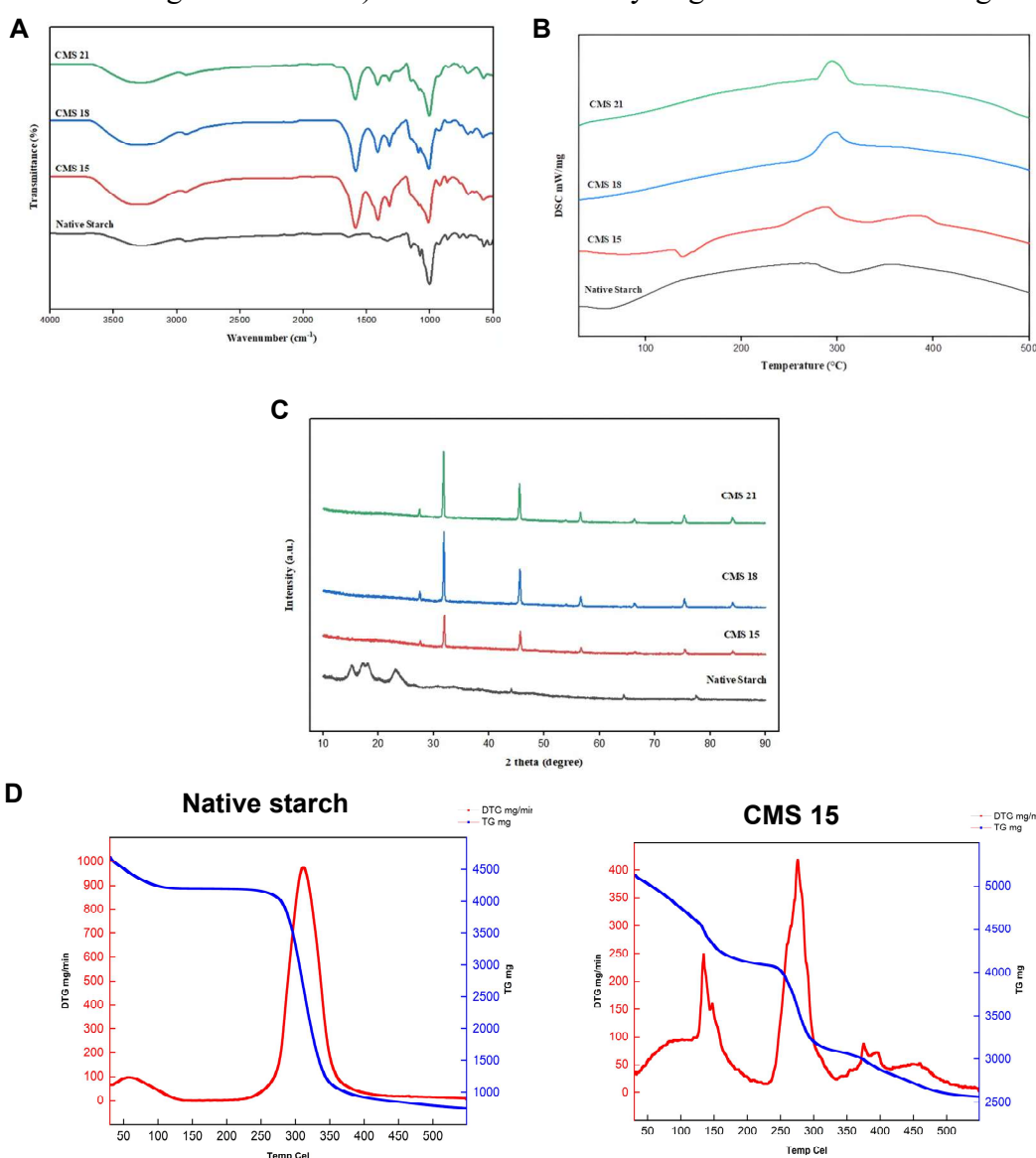
Structural and Thermal Characterization of CMS function groups

FTIR analysis was performed to identify functional group changes between natural starch and CMS

monochloroacetic acid concentrations of 15 g, 18 g, and 21 g. The results of the FTIR spectrum (Figure 3A) show the presence of a strong absorption band in the area of 3800–3200 cm^{-1} which represents the strain vibration of the –OH group, indicating the presence of hydrogen bonds between polysaccharide chains [21]. Peaks at 2920–2932 cm^{-1} indicate C–H vibrations of the –CH₂ group [50], while uptake at 997–1009 cm^{-1} indicate the presence of C–O–C glycosidic groups related to the structure of amylose and amylopectin (Manickavasagan *et al* 2014). The main

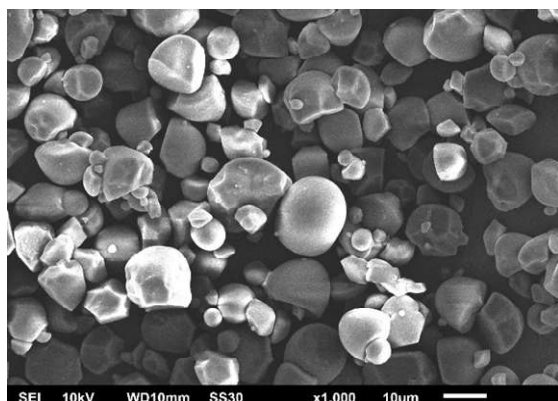
difference between natural starch and CMS is indicated by the appearance of new bands at 1586–1589 cm^{-1} and 1414 cm^{-1} indicating the presence of carboxylate groups (–COO[–]), the result of the substitution of hydroxyl groups with carboxymethyl groups during the modification process. This shift and formation of new absorption bands is an indicator of the success of the carboxymethylation reaction [51][52].

The carboxymethyl group plays a role in strengthening intermolecular bonds through the formation of additional hydrogen bonds and reducing the

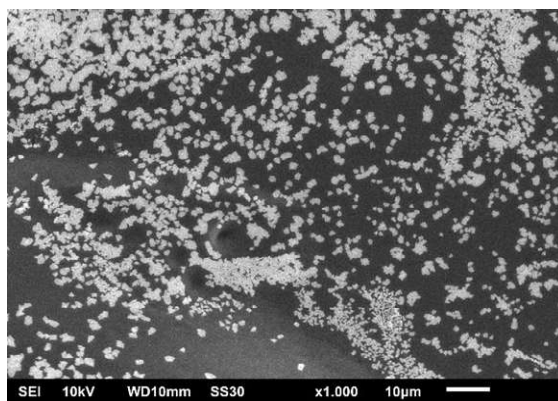


E

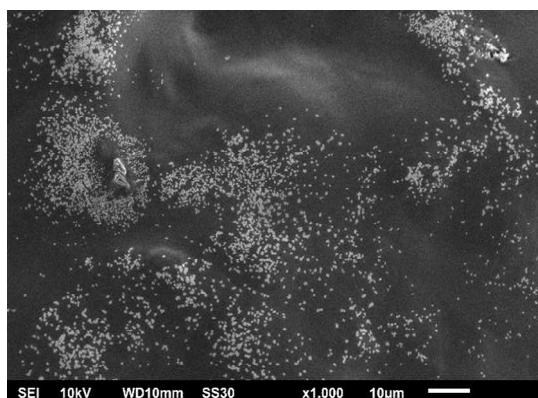
Native Starch



CMS 15



CMS 18



CMS 21

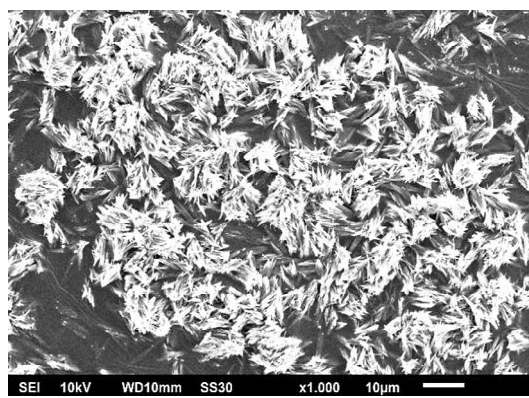


Figure 3. (A) Graph of FTIR results; (B) XRD yield chart; (C) DSC result graph; (D) TGA and DTA results graph; (E) Scanning Electron Microscope

volatility of water molecules in the early stages of heating. A more gradual degradation pattern of the CMS also indicates an increase in activation energy, making the CMS more resistant to heating [30]. These results are in line with the research of Kaczmarska *et al.* (2019) which reported that chemical modification of starch increases resistance to thermal degradation [53].

The DSC results (Figure 3D) reinforce the TGA results, where natural starch shows two endothermic peaks at 43 °C and 308 °C with high enthalpy values, while the CMS shows a peak shift to higher temperatures accompanied

by a decrease in enthalpy. CMS 18 and 21 show only exothermic peaks at 289–293 °C, indicating irreversible structural changes due to carboxymethyl group substitution [53]. This change signifies an increase in activation energy required for decomposition, so CMS has better thermal stability than natural starch [54].

The results of morphological analysis using SEM (Figure 3E) show that natural starch has oval to rounded granules with smooth surfaces, indicating a structure that is still intact and homogeneous. Once modified, the surface of the granules undergoes significant morphological changes. CMS 15 shows

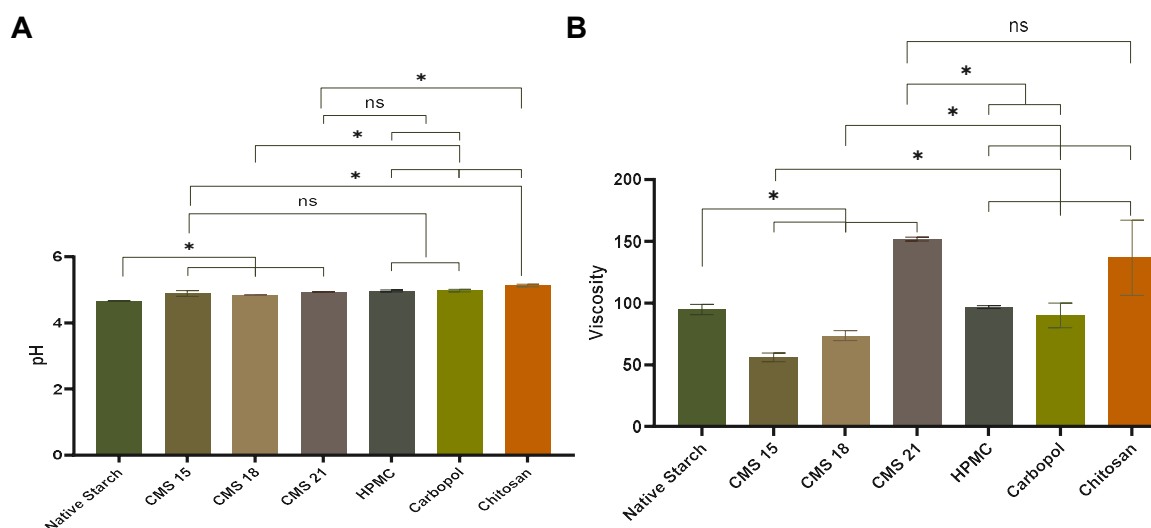
partial erosion of the granule, CMS 18 shows a smoother, fused surface due to the degradation of the granule wall, while CMS 21 shows a structure resembling crystals or stiffer needle flakes. These changes suggest that the higher the concentration of monochloroacetic acid, the more intensive the substitution reaction occurs, leading to the disintegration of the granule surface and the formation of new, more regular phases[55].

The XRD results (Figure 3C) show that the diffraction pattern of natural starch shows mixed crystal types A–B with peaks at 2θ of about 15° , 17° , 18° , and 23° . After modification, the peak intensity increases as the concentration of the reagent increases, signaling an increase in the degree of crystallinity. In CMS 21, the diffraction pattern shows sharper and more intense peaks, indicating the recrystallization of part of the amorphous structure due to chemical substitution. This increase in crystallinity

correlates with SEM results which show the formation of new solid structures on the surface of the granules. This phenomenon suggests that carboxymethylation not only changes the amorphous structure, but also forms a new semi-crystalline configuration, as reported by [55][56]

Characterization of in situ gel based on carboxymethyl starch polymer

Organoleptically, the entire formula (F1–F7) is yellow, distinctive, and clear, indicating a homogeneous mixing process and no degradation of the active ingredient [13]. The pH value is in the range of 4.66–5.13 and is still in accordance with the physiological pH of the vagina (3.8–4.5) [57]. The pH difference is influenced by the variation in the degree of substitution of CMS which is pH-responsive, able to maintain gel stability and nystatin activity in weak acidic conditions [58][59].



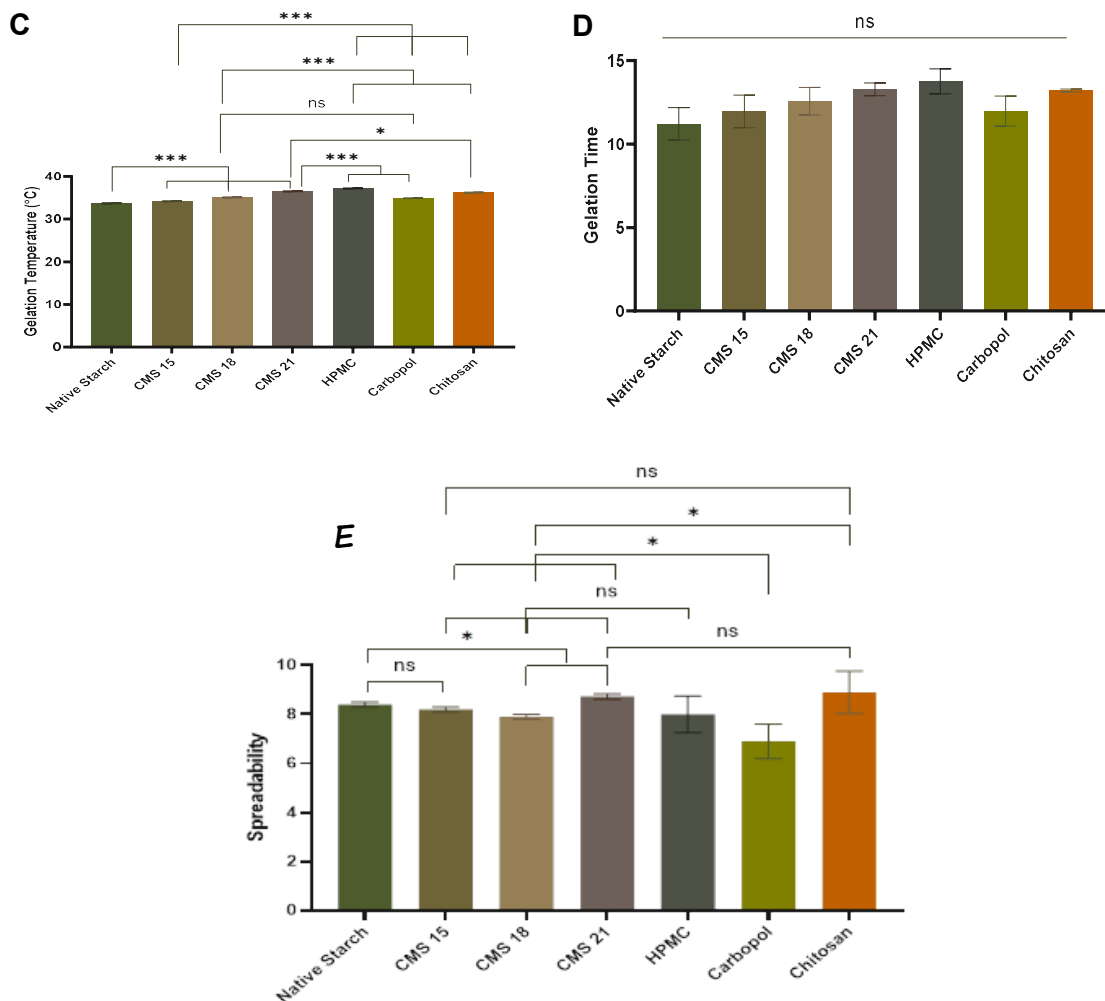


Figure 4. (A) pH test results; (B) Viscosity test results; (C) Gelation temperature test results; (D) Gelation time test results; (E) Dispersion test results.

The pH value is in the range of 4.66–5.13 and is still in accordance with the physiological pH of the vagina (3,8–4,5) [57]. The pH difference is influenced by the variation in the degree of substitution of CMS which is pH-responsive, able to maintain gel stability and nystatin activity in weak acidic conditions [58][59]. The viscosity value ranges from 56–152 cP ($p < 0.05$); increased CMS concentrations strengthen hydrogen bonds between polymer chains thereby increasing viscosity [60]. A gelation temperature of 33.67–37.20 °C and a gelation time of 11–14 minutes indicate the ability of the system to form a gel at

body temperature, where formulas with faster gelation times have a more amorphous and easily hydrated polymer structure [61]. The dispersion capacity of 4.10–5.23 cm is inversely proportional to viscosity; Low-viscosity formulas are easier to spread and provide convenient application [62]. Increased CMS substitution degrees increase viscosity but decrease dispersibility, while slightly acidic pH favors gelation and system stability. Formulas with a pH of 4.6–5.1, medium viscosity, gelation temperature close to body temperature, and moderate dispersibility are considered most optimal for intravaginal application as a

stable, effective, and safe nystatin delivery system.

Mucoadhesive strength test

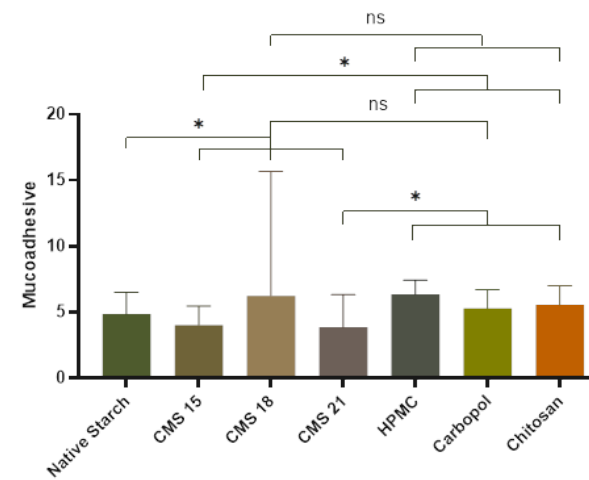


Figure 5. Mucoadhesive strength test results

Mucoadhesive test data were conducted to evaluate the gel's ability to adhere to the mucosal surface. Based on the test results, the gel's mucoadhesive strength was in the range of 3,862–6,357 dyne/cm² ($p < 0.05$). Further Mann–Whitney tests showed that some formulas were not significantly different, but there were significant differences between formulas with high and low adhesion values, where F5 had the highest mucoadhesive strength (6,357±1.06 dyne/cm²) and F4 the lowest (3,862±2.45 dyne/cm²). This difference was influenced by the chemical nature and amount of polymer used, because polymers with hydroxyl or carboxyl groups can form hydrogen bonds and electrostatic interactions with the mucosa,

thereby increasing adhesion. The mucoadhesion process involves the stages of wetting, adsorption, and interpenetration of polymer chains with mucosal tissue [64], increasing the viscosity of the preparation can extend the contact time of the gel with the mucosal surface and strengthen the adhesion force [65]. Thus, formula F5 can be considered as the best formulation because it has high enough mucoadhesive strength to maintain contact with the mucosa.

In vivo testing

Microscopic observations showed the successful induction of infection with the discovery of two typical morphologies of *C. albicans*, namely spherical spores and long hyphae, which indicate active colonization of the vaginal mucosa [63]. Significant weight loss in the infected group ($p < 0.05$) reinforced the success of the infection model, according to the report of Qu *et al.* (2019) that the inflammatory response due to fungal colonization could reduce the weight of the test animals. After administration of the preparation, the treatment group that received the CMS-based in situ gel showed significant weight gain, signaling physiological recovery and improvement of infection. The CMS 15 (K5) formula provides the best effect, showing that the degree of CMS substitution affects the mucoadhesive properties and release of nystatin thereby increasing the effectiveness of therapy [64].

Table 4 Results of Clinical Manifestations

Clinical	Normal	Negative	Native	CMS	CMS	CMS	HPMC	Nystatin	Nystatin
----------	--------	----------	--------	-----	-----	-----	------	----------	----------

manifestation			starch	15	18	21		ointment	suspension
Swelling									
Vulva	-	+	+	-	+	-	-	-	+
Redness	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Vaginal									
secretions	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Increased									
vaginal fluid	-	-	-	+	-	+	-	-	+

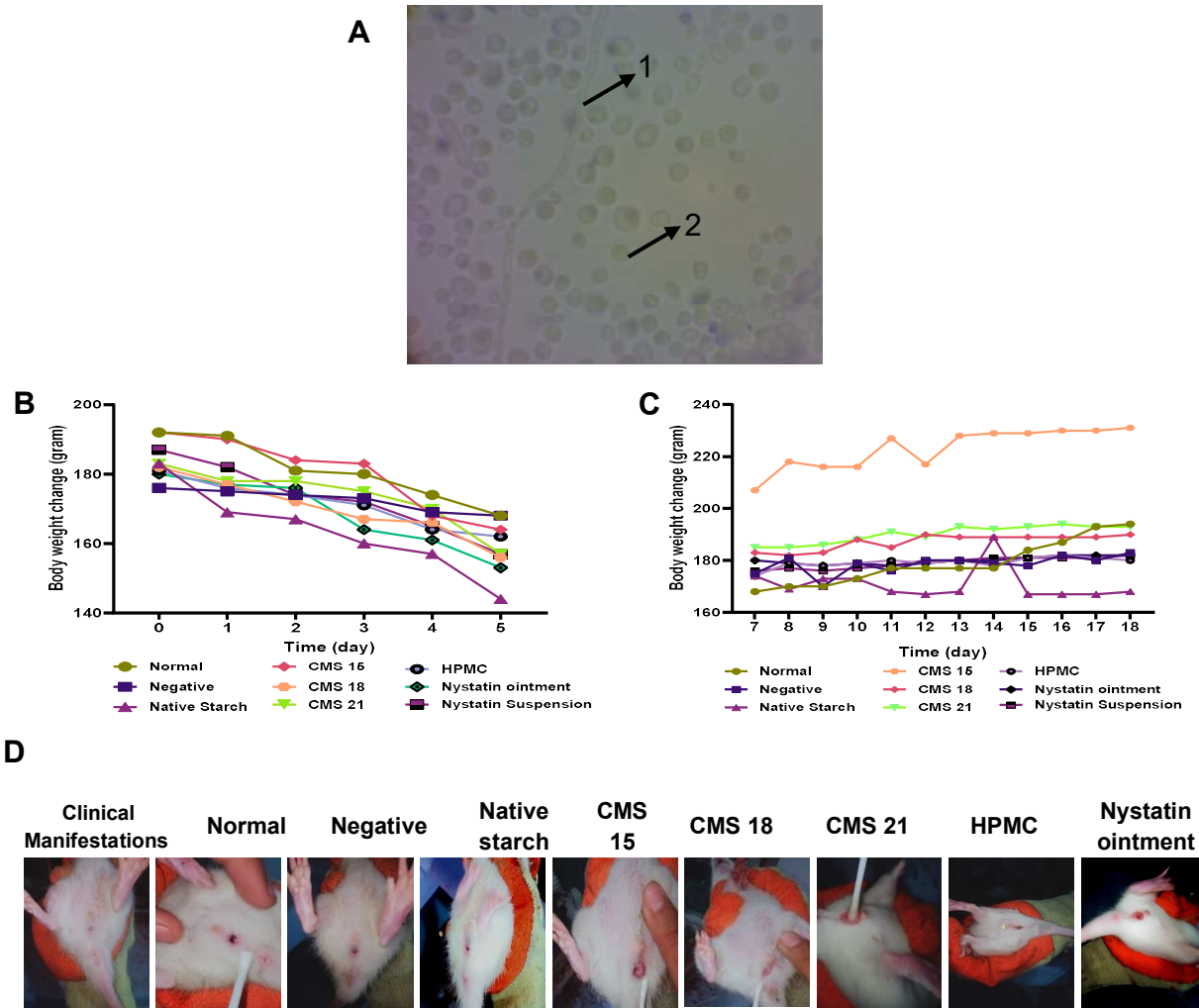


Figure 4. (A) Microscopic image of *Candida albicans*. Description (1) Hypha, (2) Spores; (B) Average body weight (BB) graph after induction of *Candida albicans*; (C) Average body weight (BB) graph after the effectiveness test of gel preparations in situ and on a commercial basis; (D) Clinical manifestations of candidiasis vaginitis.

Number Of Colonies

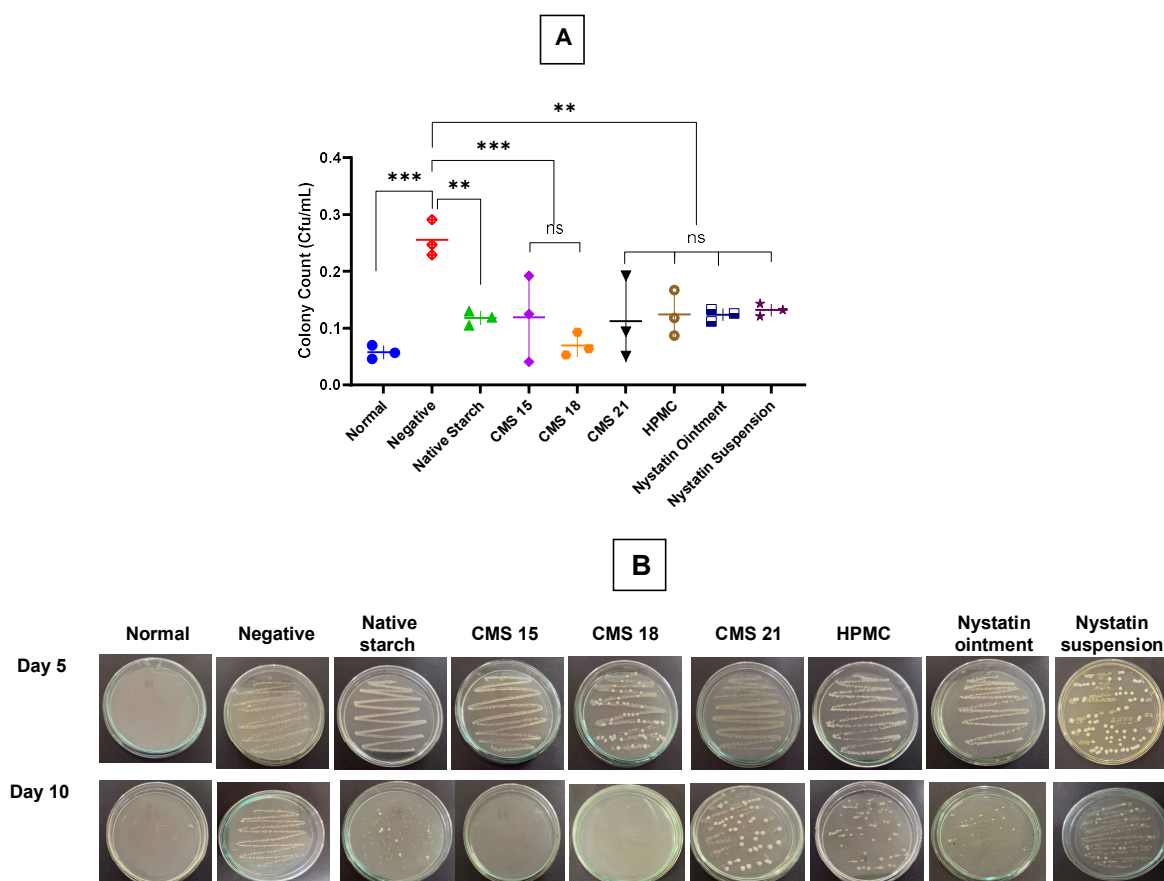


Figure 5. (A) Colony counts determined by turbidimetry after treatment. (B) Comparison of *Candida albicans* colony counts among the nine groups before and after treatment (macroscopic assessment)

Macroscopic analysis showed that CMS-based nystatin-based in situ gel preparations were effective in suppressing the growth of *C. albicans* in a model of vaginal candidiasis. In PDA media, CMS 15 and CMS 18 showed no colony growth after six days of treatment, while CMS 21 showed only minimal colonies. The turbidimetry results on GDP media also showed a significant decrease in the number of colonies ($p < 0.001$) in the CMS group compared to other bases. This effectiveness is attributed to the mucoadhesive properties and ability of the CMS gel in situ to undergo a sol–gel transition under physiological conditions, thereby

extending the drug's shelf life and allowing for controlled release of nystatin [65]. The interaction of carboxymethyl groups with the mucosa results in a stable hydrogel matrix that keeps local drug concentrations high and inhibits fungal colonization. Overall, the CMS-based in situ nystatin gel—particularly CMS-15—demonstrated potent anticandidal activity, promoted mucosal tissue recovery, and may serve as an effective and safe mucoadhesive delivery system [66][67].

Histopathological analysis

As seen in the histopathological analysis of the vaginal tissue (Figure 6),

the healthy group (K1) showed an epithelium intact through keratinized layer with normative lamina propria and PMN distribution, while in the negative control (K2) the epithelium was disrupted with an incomplete keratin layer and heavy PMN infiltration of the lamina propria, in keeping with an active infection with *Candida albicans* and acute inflammation [33]. The treatment groups (K3–K6) displayed better

epithelial architecture and less severity of inflammation in comparison to the negative control. The CMS-15 formulation (K5) showed the most significant tissue regeneration, however, the keratin layer was not completely restored. Groups K7–K9 (which included HPMC-based and commercial formulations) approached a normal epithelial architecture with only minor PMN infiltration.

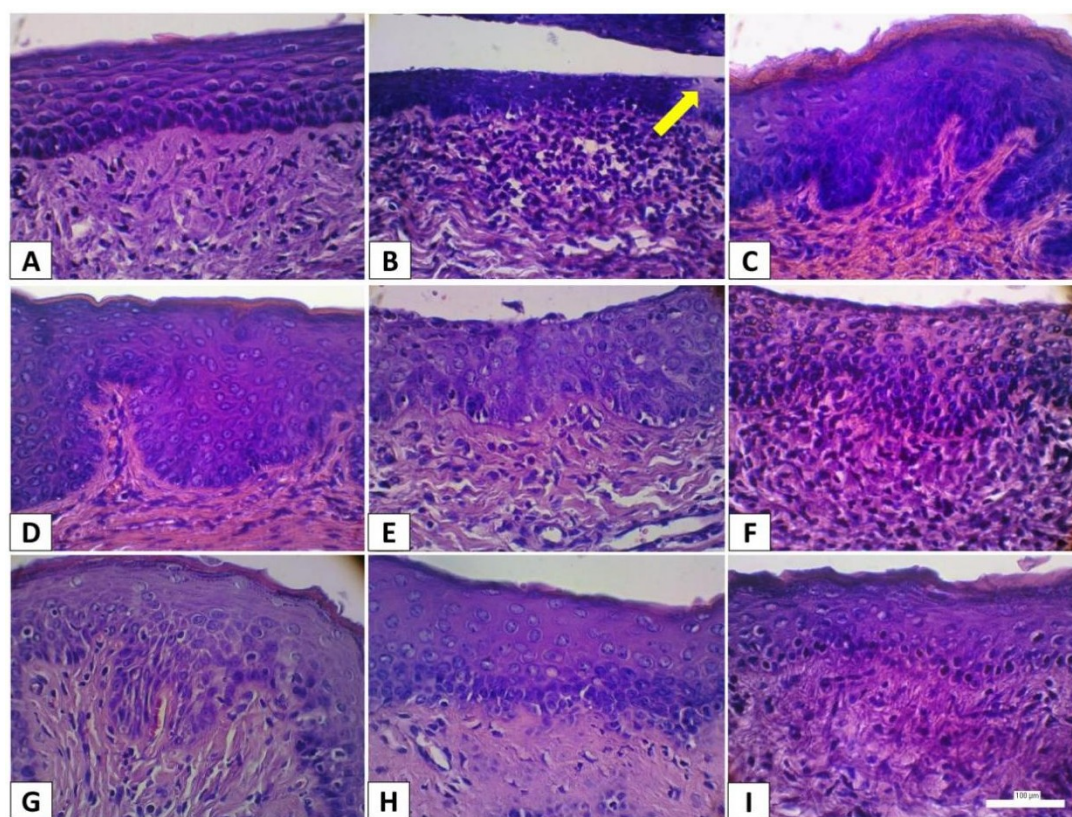


Figure 6. Vaginal histology of *Rattus norvegicus* after treatment. Yellow arrows indicate areas of epithelial damage

Conclusion

This study synthesized and characterized carboxymethyl starch (CMS) from taro tuber starch (*Colocasia esculenta* L.) as a potential polymer in an intravaginal mucoadhesive drug delivery system. The results of carboxymethylation showed increased

solubility, viscosity, thermal stability, and adhesion ability of the polymer to the mucosa. The CMS-based in situ nystatin gel formulation, especially CMS 15, showed optimal physical characteristics, gelation time suitable with body temperature, and effective antifungal activity against *Candida albicans* in an in vivo test. Histopathological results showed epithelial regeneration and a

significant reduction in inflammation compared to commercial nystatin preparations. safe drug delivery system in

the management of vulvovaginal candidiasis.

References

- [1] Muzaheed, Alshehri BA, Rabaan AA, El-Masry OS, Acharya S, Alzahrani FM, Al Mutair A, Alhumaid S, Al-Tawfiq JA, Muhammad J, Khan A, Dhama K, Al-Omari A. A 20-year retrospective clinical analysis of *Candida* infections in tertiary centre: Single-center experience. *J Infect Public Health* 2022;15:69–74. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.11.014>.
- [2] Jeanmonod R, Chippe V, Jeanmonod D. *Vaginal Candidiasis*. StatPearls Publishing; 2024.
- [3] Dewi LT. Vulvovaginal candidiasis (VVC): A review of the literature. *Bali Dermatology and Venereology Journal* 2020;3. <https://doi.org/10.15562/bdv.v3i1.37>.
- [4] Manuputty AG, Astari L. *Kandidiasis Vulvovaginalis Pada Anak Dengan Diabetes Melitus Tipe 1*. Molucca Medica 2020.
- [5] Siregar S, Busman H, Kunci K, albicans *Kandidiasis Kandidiasis Vulvovaginalis C*. Analisis Faktor Resiko Dan Identifikasi Spesies *Candida* Pada *Kandidiasis Vulvovaginalis (KVV)* Pasien Tuberkulosis Paru. *Indonesian Journal for Health Sciences* 2023;7:14–21.
- [6] Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016;42:905–27. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805>.
- [7] Duarte G, Linhares IM, Kreitchmann R, Tristão A da R, Traina E, Canti I, Takimura M, Andrade JQ. Vulvovaginitis in pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2024;46. <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024FPS03>.
- [8] Fukazawa EI, Witkin SS, Robial R, Vinagre JG, Baracat EC, Linhares IM. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:647–50. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>.
- [9] Sovianti CS, Devi M. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust Fam Physician* 2020;34:147–50. <https://doi.org/10.32539/bsm.v5i5.280>.
- [10] AbouSamra MM, Basha M, Awad GEA, Mansy SS. A promising nystatin nanocapsular hydrogel as an antifungal polymeric carrier for the treatment of topical candidiasis. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;49:365–74. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2018.12.014>.
- [11] Manolea MM, Istrate-Ofițeru AM, Săndulescu MS, Camen IV, Piciu IA, Dijmărescu AL, Vrabie SC, Neamțu SD, Obleagă CV, Siminel MA. Clinical and morphopathological

- assay in vulvovaginal candidiasis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2022;63:511–20. <https://doi.org/10.47162/RJME.63.3.05>.
- [12] Zhang X, Li T, Chen X, Wang S, Liu Z. Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. *BMC Microbiol* 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1316-3>.
- [13] Samani M, Karimaddini, Ahmadi. Mucoadhesive gel of nystatin for oral mucosal delivery. *European Pharmaceutical Journal* 2020;67:15–21.
- [14] Feuillolay C, Salvatico S, Escola J, Quioc-Salomon B, Carrois F, Roques C. In Vitro Bactericidal Activity of a Neomycin-Polymyxin B-Nystatin Combination Compared to Metronidazole and Clindamycin Against the Main Bacteria Involved in Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Pharmaceutics* 2025;18. <https://doi.org/10.3390/ph18030340>.
- [15] Scheibler E, da Silva RM, Leite CE, Campos MM, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Stability and efficacy of combined nystatin and chlorhexidine against suspensions and biofilms of *Candida albicans*. *Arch Oral Biol* 2018;89:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.02.009>.
- [16] Nisa M, Dwiyantri Budi A, Nahda Ali ZU, Ampulembang M, Ismail I. Review, Aplikasi Penghantaran Intravaginal Berbasis Polimer Termosensitif-Mukoadhesif Pada Sediaan Gel In Situ. *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan* 2024;3:176–87.
- [17] Kurniawansyah IS, Farisa Desy Arya I, Budiman A, Zubaidah A. A Comparative Study on The Therapeutic Effect of pH, Temperature Triggered, and Ion Activated In Situ Gelling System For Ocular Delivery. *Indonesian Journal of Pharmaceutics* 2025;6:119–27. <https://doi.org/10.24198/idjp.v6i2.52695>.
- [18] Vigani B, Rossi S, Sandri G, Bonferoni MC, Caramella CM, Ferrari F. Recent advances in the development of in situ gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics* 2020;12:1–29. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090859>.
- [19] Devasani SR, Dev A, Rathod S, Deshmukh G. An overview of in situ gelling systems. *Pharmaceutical and Biological Evaluations* 2016;3:60–9.
- [20] Patel A, Singh J. Taro (*Colocasia esculenta* L): Review on Its botany, morphology, ethno medical uses, Phytochemistry and pharmacological activities. *Pharma Innov* 2023;12:05–14. <https://doi.org/10.22271/tpi.2023.v12.i3a.18908>.
- [21] Fika Ibrahim S, Olusola A, Okafor DC, Saidu Fika I, Adeyanju O, Dirikebamor ST, Dalyop GM, Okafor D, Asaju SO. Carboxymethylation, Characterization and Potential Application of Sorghum (Bicolor) Starch in Pharmaceutical

- Formulations. *J Pharm Appl Chem* 2022;8:31–8.
<https://doi.org/10.18576/jpac>.
- [22] Rashmi, Raghu, Gopenath, Palanisamy P, Bakthavatchalam P, Karthikeyan M, Gnanasekaran A, Ranjith MS, Chandrashekrappa, Basalingappa K. Taro (*Colocasia esculenta*): An overview Chandrashekrappa Gk Faculty of life sciences. *Journal of Medicinal Plants Studies* 2018;4.
- [23] Kobryń J, Witkowska A, Raszewski B, Zięba T, Musiał W. Modified starch as a new co-excipient in hydrophilic gels for prolonged drug delivery. *Sci Rep* 2025;15.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-88179-x>.
- [24] Compart J, Singh A, Fettke J, Apriyanto A. Customizing Starch Properties: A Review of Starch Modifications and Their Applications. *Polymers (Basel)* 2023;15.
<https://doi.org/10.3390/polym15163491>.
- [25] Chakka VP, Zhou T. Carboxymethylation of polysaccharides: Synthesis and bioactivities. *Int J Biol Macromol* 2020;165:2425–31.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.178>.
- [26] Liu T, Ren Q, Wang S, Gao J, Shen C, Zhang S, Wang Y, Guan F. Chemical Modification of Polysaccharides: A Review of Synthetic Approaches, Biological Activity and the Structure–Activity Relationship. *Molecules* 2023;28.
<https://doi.org/10.3390/molecules28166073>.
- [27] Rasid NSA, Zainol MM, Amin NAS. Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose derived from empty fruit bunch. *Sains Malays* 2021;50:2523–35.
<https://doi.org/10.17576/jsm-2021-5009-03>.
- [28] Putri RDA, Bintang CA, Pangestu DB, Handayani PA. Modification of carboxymethyl cellulose from water hyacinth (*Eichornia crassipes*) using the succinic acid crosslinking method. *J Phys Conf Ser*, vol. 1444, Institute of Physics Publishing; 2020.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1444/1/012009>.
- [29] Adeyanju O, Olademehin OP, Hussaini Y, Nwanta UC, Adejoh AI, Plavec J. Synthesis and Characterization of Carboxymethyl *Plectranthus esculentus* Starch. A Potential Disintegrant. *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry* 2016;2:189–95.
<https://doi.org/10.18576/jpac/020309>.
- [30] Vishakha V, Abdel-Mohsen AM, Michalicka J, White PB, Lepcio P, Tinoco Navarro LK, Jančář J. Carboxymethyl starch as a reducing and capping agent in the hydrothermal synthesis of selenium nanostructures for use with three-dimensional-printed hydrogel carriers. *R Soc Open Sci* 2023;10.
<https://doi.org/10.1098/rsos.230829>.
- [31] Kowsik P V., Mazumder N. Structural and chemical characterization of rice and potato starch granules using microscopy and spectroscopy. *Microsc Res Tech* 2018;81:1533–40.
<https://doi.org/10.1002/JEMT.23160>.

- [32] Jagadeesan S, Govindaraju I, Mazumder N. An Insight into the Ultrastructural and Physiochemical Characterization of Potato Starch: a Review. *American Journal of Potato Research* 2020;97:464–76. <https://doi.org/10.1007/s12230-020-09798-w/Published>.
- [33] ASTM. Standard Test Methods for Sodium Carboxymethylcellulose 1994. <https://www.astm.org/> (accessed September 30, 2025).
- [34] Stojanović Ž, Jeremić K, Jovanović S, Lechner MD. A comparison of some methods for the determination of the degree of substitution of carboxymethyl starch. *Starch/Staerke* 2005;57:79–83. <https://doi.org/10.1002/STAR.200400342>.
- [35] Patel P, Patel P. Formulation and evaluation of clindamycin HCL in situ gel for vaginal application. *Int J Pharm Investig* 2015;5:50. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.147233>.
- [36] Sherafudeen SP, Viswanadhan Vasantha P. Development and evaluation of in situ nasal gel formulations of loratadine. vol. 10. 2015.
- [37] Galgatte UC, Kumbhar AB, Chaudhari PD. Development of in situ gel for nasal delivery: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Deliv* 2014;21:62–73. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.849778>.
- [38] Manna S, Lakshmi US, Racharla M, Sinha P, Kanthal LK, Kumar SPN. Bioadhesive HPMC gel containing gelatin nanoparticles for intravaginal delivery of tenofovir. *J Appl Pharm Sci* 2016;6:22–9. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60804>.
- [39] Sari PP, Alamsyah Y, Kornialia K. Daya hambat ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) terhadap pertumbuhan *Candida albicans*: studi deskriptif. *Padjadjaran Journal of Dental Researchers and Students* 2024;8:128. <https://doi.org/10.24198/pjdrs.v8i1.52876>.
- [40] Guo X, Jing T, Li X, Liu Z, Chen Y, Li Y, Xu Y, Gao H. Effects of Boric Acid Gel on Vaginal *Candida albicans* Infections and the Local Immune System in Mice. *Front Immunol* 2022;13:950215. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.950215/BIBTEX>.
- [41] Wu X, Zhang S, Li H, Shen L, Dong C, Sun Y, Chen H, Xu B, Zhuang W, Deighton M, Qu Y. Biofilm Formation of *Candida albicans* Facilitates Fungal Infiltration and Persister Cell Formation in Vaginal Candidiasis. *Front Microbiol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01117>.
- [42] Kirici P, Kaplan S, Turk BA, Annac E. Histopathological Examination of the Mucosal Effects of Obstetric Gel on Vaginal Wound Healing in an Incision-Inflicted Rat Model. *Cureus* 2021. <https://doi.org/10.7759/cureus.18254>.
- [43] Anwar C, Irhami I, Kemalawaty M. Karakterisasi Sifat Fisikokimia Pati Ubi Jalar Dengan Mengkaji Jenis Varietas dan Lama Pengeringan.

- Jurnal Teknotan 2019;12:1.
<https://doi.org/10.24198/jt.vol12n2.3>.
- [44] Senduk TW, Montolalu LADY, Dotulong V. The rendement of boiled water extract of mature leaves of mangrove *Sonneratia alba*). Jurnal Perikanan Dan Kelautan Tropis 2020;11.
- [45] Rosida FD. Buku Ajar Modifikasi Pati dari Umbi-Umbian Lokal dan Aplikasinya untuk Produk Pangan. Surabaya: CV. Putra Media Nusantara; 2021.
- [46] Ma'Aruf AG, Abdul HR. Efficient processing of cassava starch: Physicochemical characterization at different processing parameters. Food Res 2020;4:143–51.
[https://doi.org/10.26656/fr.2017.4\(1\).235](https://doi.org/10.26656/fr.2017.4(1).235).
- [47] Volkert B, Loth F, Lazik W, Engelhardt J. Highly substituted carboxymethyl starch. Starch/Staerke 2004;56:307–14.
<https://doi.org/10.1002/STAR.200300266>.
- [48] Wijayani A, Ummah K, Tjahjani S. Karakterisasi Karboksimetil Selulosa (CMC) dari Eceng Gondok (*Eichornia crassipes* (Mart) Solms). Indo J Chem 2005;5:228–31.
- [49] Mulyatno HA, Odisaputra I, Pratama I. Synthesis of Carboxymethyl Cellulose (CMC) from Banana Tree Stem: Influence of Ratio of Cellulose with Sodium Chloroacetate To Properties of Carboxymethyl Cellulose. Equilibrium 2017;16.
- [50] Azubuike CP, Fabiyi RO, Oseni BA, Igwilo CI. Evaluation of disintegrant potential of carboxymethyl starch derived from *Cyperus esculentus* (Cyperaceae) tubers. Tropical Journal of Natural Product Research 2019;3:246–51.
<https://doi.org/10.26538/TJNPR/V3I7.6>.
- [51] Akarsu S, Dolaz M. Synthesis, Characterization and Application of Carboxymethyl Potato Starch Obtained From Waste. Cellulose Chem Technol 2019;53:35–45.
- [52] Singh J, Kaur L, McCarthy OJ. Factors influencing the physico-chemical, morphological, thermal and rheological properties of some chemically modified starches for food applications-A review. Food Hydrocoll 2007;21:1–22.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2006.02.006>.
- [53] Kaur B, Ariffin F, Bhat R, Karim AA. Progress in starch modification in the last decade. Food Hydrocoll 2012;26:398–404.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.016>.
- [54] Kaczmarska K, Żymankowska-Kumon S, Byczyński Ł, Grabowska B, Bobrowski A, Cukrowicz S. Thermoanalytical studies (TG–DTG–DSC, Py–GC/MS) of sodium carboxymethyl starch with different degrees of substitution. J Therm Anal Calorim 2019;138:4417–25.
<https://doi.org/10.1007/s10973-019-08892-4>.
- [55] Balsamo V, López-Carrasquero F, Laredo E, Conto K, Contreras J, Feijoo JL. Preparation and thermal stability of carboxymethyl starch/quaternary ammonium salts complexes. Carbohydr Polym 2011;83:1680–9.

- <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.10.025>.
- [56] Zhang Y, Rempel C, Liu Q. Thermoplastic Starch Processing and Characteristics-A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1353–70.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2011.636156>.
- [57] Kaur B, Ariffin F, Bhat R, Karim AA. Progress in starch modification in the last decade. *Food Hydrocoll* 2012;26:398–404.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.016>.
- [58] Liu Y, Li Z. Vaginal pH value can affect the susceptibility to human papillomavirus infection. *BMC Infect Dis* 2024;24.
<https://doi.org/10.1186/s12879-024-09074-w>.
- [59] Tuan Mohamood NFAZ, Zainuddin N, Ahmad@Ayob M, Tan SW. Preparation, optimization and swelling study of carboxymethyl sago starch (CMSS)-acid hydrogel. *Chem Cent J* 2018;12.
<https://doi.org/10.1186/s13065-018-0500-8>.
- [60] Singh J, Nayak P. pH-responsive polymers for drug delivery: Trends and opportunities. *Journal of Polymer Science* 2023;61:2828–50.
<https://doi.org/10.1002/pol.20230403>.
- [61] Wang GK, Yang YM, Jia D. Programming viscoelastic properties in a complexation gel composite by utilizing entropy-driven topologically frustrated dynamical state. *Nat Commun* 2024;15.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-47969-z>.
- [62] Tanaka F. Gelation Time of Network-Forming Polymer Solutions with Reversible Cross-Link Junctions of Variable Multiplicity. *Gels* 2023;9.
<https://doi.org/10.3390/gels9050379>.
- [63] Rahman MS, Hasan MS, Nitai AS, Nam S, Karmakar AK, Ahsan MS, Shiddiky MJA, Ahmed MB. Recent developments of carboxymethyl cellulose. *Polymers (Basel)* 2021;13.
<https://doi.org/10.3390/polym13081345>.
- [64] Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009;71:505–18.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.028>.
- [65] Alagusundaram M, Jain NK, Begum MY, Parameswari SA, Nelson VK, Bayan MF, Chandrasekaran B. Development and Characterization of Gel-Based Buccoadhesive Bilayer Formulation of Nifedipine. *Gels* 2023;9.
<https://doi.org/10.3390/gels9090688>.
- [66] Zhang X, Li T, Chen X, Wang S, Liu Z. Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. *BMC Microbiol* 2018;18.
<https://doi.org/10.1186/s12866-018-1316-3>.
- [67] Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1161–71.

- <https://doi.org/10.2147/DDDT.S100795>.
- [68] Kolawole OM, Cook MT. In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2023;184:36–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.01.007>.
- [69] Osmalek T, Froelich A, Jadach B, Tatarek A, Gadzinski P, Falana A, Gralinska K, Ekert M, Puri V, Wrotynska-Barczynska J, Michniak-Kohn B. Recent advances in polymer-based vaginal drug delivery systems. *Pharmaceutics* 2021;13.
- [70] Lee CS, Hwang HS. Starch-Based Hydrogels as a Drug Delivery System in Biomedical Applications. *Gels* 2023;9. <https://doi.org/10.3390/gels9120951>.

SURAT KEPUTUSAN PEMBIMBING



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,
SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS TADULAKO
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
Jalan Soekarno Hatta Kilometer 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119
Surel: fmipa@untad.ac.id Laman: <https://fmipa.untad.ac.id>

KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS TADULAKO
Nomor : 6434/UN28.7/TU.00.01/2025

TENTANG
PENGANGKATAN DOSEN PEMBIMBING KARYA TULIS ILMIAH/SKRIPSI
DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

- Menimbang : a. bahwa sesuai surat Ketua/Sek.Jurusan Kimia, Biologi dan Farmasi No.6237/UN28.7/TU.00.01/2025 tanggal 10 Juli 2025 tentang Usul Pengangkatan Dosen Pembimbing Karya Tulis Ilmiah/Skripsi, maka usul tersebut disetujui;
b. bahwa untuk kelancaran serta terarahnya penulisan/penyusunan karya tulis ilmiah/skripsi mahasiswa, dipandang perlu mengangkat dosen pembimbing;
c. bahwa yang tersebut namanya di bawah ini dipandang memenuhi syarat untuk diangkat sebagai pembimbing penulisan/penyusunan karya tulis ilmiah/skripsi;
d. bahwa berdasarkan pertimbangan huruf a, huruf b dan huruf c di atas, perlu ditetapkan dengan Keputusan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako sebagai dasar pelaksanaannya;
- Mengingat : 1. Undang-undang RI, Nomor 20 Tahun 2003, Tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4301);
2. Undang-undang RI, Nomor 12 Tahun 2012, Tentang Pendidikan Tinggi;
3. Undang-undang RI Nomor 20 Tahun 2023, Tentang Aparatur Sipil Negara;
4. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 , Tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi;
5. Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 2021 tentang Standar Nasional Pendidikan;
6. Peraturan Presiden Nomor 62 Tahun 2021 Tentang Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi
7. Keputusan Presiden Nomor: 36 Tahun 1981, Tentang Pendirian Universitas Tadulako;
8. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi RI, Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Statuta Universitas Tadulako;
9. Keputusan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Nomor 41 Tahun 2023 Tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Tadulako;
10. Keputusan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Nomor 53 Tahun 2023 tentang Penjaminan Mutu Pendidikan Tinggi;
11. Keputusan Menteri Keuangan RI, Nomor 97/KMk.05/2012, Tentang Penetapan Universitas Tadulako pada Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan sebagai Instansi Pemerintah yang menerapkan Pengelolaan Keuangan Badan Layanan Umum;
12. Keputusan Menteri Keuangan RI: 193/PMK.05/2016, tentang penetapan Remunerasi bagi Pejabat Pengelola, Dewan Pengawas dan Pegawai Badan Layanan Umum Universitas Tadulako pada Kementerian Riset dan Pendidikan Tinggi;
13. Keputusan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi RI, Nomor 14377/M/06/2023 tentang Pengangkatan Rektor Universitas Tadulako Masa Jabatan 2023-2027;
14. Keputusan Rektor Universitas Tadulako, Nomor 2958/H28/KP/2007, Tentang Pembukaan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako;
15. Keputusan Rektor Universitas Tadulako, Nomor 11481/UN28/KP/2023, Tentang Pengangkatan Dosen yang diberi Tugas Tambahan Sebagai Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako masa jabatan 2023-2027;



Catatan :

1. UU ITE No. 11 Tahun 2008 Pasal 5 Ayat 1 "Informasi Elektronik dan/atau Dokumen Elektronik dan/atau hasil cetaknya merupakan alat bukti yang sah."
2. Dokumen ini telah ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh BSSE

MEMUTUSKAN:

Menetapkan: KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM UNIVERSITAS TADULAKO TENTANG PENGANGKATAN DOSEN PEMBIMBING KARYA TULIS ILMIAH/SKRIPSI

- KESATU : Mengangkat dosen pembimbing masing-masing :
- Nama : apt. Armini Syamsidi, S.Si., M.Si.
NIP/NIDN : 198706032012122003
Pangkat/Gol. : Penata Tk. 1, III/d Sebagai Pembimbing I
Nama : apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.
NIP/NIDN : 198007242005011003
Pangkat/Gol. : Penata Tk. 1, III/d Sebagai Pembimbing II
- KEDUA : Mereka yang namanya tersebut pada dictum KESATU pada keputusan ini untuk segera melaksanakan pembimbingan penulisan/penyusunan karya tulis ilmiah/skripsi kepada mahasiswa atas nama :
- Nama : Aira
NIM : G70122013
Jurusan/Prodi : Kimia, Biologi dan Farmasi/Farmasi
Dengan/ Judu : Evaluasi Efektivitas Sediaan Gel in Situ Nystatin Berbasis Polimer CMS Terhadap Infeksi Candida albicans pada Vagina Tikus Rattus norvegicus dengan Analisis Mikrobiologi dan Histopatologi
- KETIGA : Jika mahasiswa tidak dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah/skripsi tersebut sampai berakhirnya SK tersebut, maka segera memperpanjang pengangkatan dosen pembimbing.
- KEEMPAT : Konsekuensi biaya yang diperlukan atas diterbitkannya keputusan ini dibebankan pada DIPA Universitas Tadulako yang dialokasikan pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako melalui sistem perhitungan pembayaran remunerasi.
- KELIMA : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan dan berakhir pada tanggal 31 Juli 2026.

Ditetapkan di : Palu
Pada tanggal : 15 Juli 2025
D e k a n,



Prof. Dr. Lufsyi Mahmudin, S.Si., M.Si
NIP. 197207141998031001

Tembusan:

1. Rektor Universitas Tadulako
2. Wakil Dekan Bidang Akademik FMIPA UNTAD
3. Ketua Jurusan/Prodi Kimia, Biologi dan Farmasi FMIPA UNTAD
4. Masing-Masing Yang Bersangkutan Untuk dilaksanakan



Catatan :

1. UU ITE No. 11 Tahun 2008 Pasal 5 Ayat 1 "Informasi Elektronik dan/atau Dokumen Elektronik dan/atau hasil cetaknya merupakan alat bukti yang sah."
2. Dokumen ini telah ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh BSSN