



UJI EFEK ANALGETIK EKSTRAK ETANOL BUAH PALA TERHADAP TIKUS PUTIH

Analgetic Effects Test Of Pala Fruit Ethanol Extract Against White Rats

Amran Nur^{1*}, Ismail Rahman²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Khairun

²Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Khairun

* Email : amran.nur@unkhair.ac.id

ABSTRACT

Analgetic Effects Test Of Pala Fruit Ethanol Extract Against White Rats. This research is an experimental study. The samples of tested animals were divided into five groups, namely the negative control group (Giving Na-CMC), negative control (Giving Mefenamic Acid Medication), and the 1%, 2%, and 3 groups of Nutmeg Extract (*Myristica fragrans*). %. The analgesic determination was done by using the Writhing test method which was induced by a 1% concentration of glacial acetic acid. The analgesic effect on the extract of Nutmeg (*Myristica fragrans*) was characterized by the amount of stretching in mice in contrast to the control group which tended to be calmer. The results of statistical analysis using the SPSS (Statistical Product and Service Solution) method showed that the analgesic effect was shown by 70% Ethanol Extract of Nutmeg (*Myristica fragrans*) at a dose of 1%, 2%, and 3% were not significantly different from mefenamic acid and the effect was significantly different. with a negative control group (Na-CMC), it means that 70% Ethanol Extract of Nutmeg (*Myristica fragrans*) at a dose of 1%, 2%, and 3% has a good analgesic effect, 3% extract is the most effective showing analgesic effects.

Keywords: Analgetic, *Myristica fragrans*, *Rattus norvegicus*.

ABSTRAK

Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Buah Pala terhadap Tikus Putih. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental Sampel hewan uji dibagi dalam lima kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (Pemberian Na-CMC), kontrol negatif (Pemberian Obat Asam Mefenamat), dan kelompok ekstrak Daging Buah Pala (*Myristica fragrans*) 1%, 2% dan 3%.. Penentuan analgetik dengan metode Writhing test yang diinduksi dengan asam asetat glasial konsentrasi 1%. Efek analgetik pada ekstrak Daging Buah Pala (*Myristica fragrans*) ditandai dengan jumlah geliat pada tikus berbeda dengan kelompok kontrol yang cenderung lebih tenang . Hasil analisis statistik menggunakan metode SPSS (Statistical Product and Service Solution) menunjukkan bahwa efek analgetik diperlihatkan oleh Ekstrak Etanol 70% Daging Buah Pala (*Myristica fragrans*) dosis dosis 1%, 2% dan 3% tidak berbeda nyata dengan asam mefenamat dan efeknya berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC), artinya Ekstrak Etanol 70% Daging Buah Pala (*Myristica fragrans*) dosis dosis 1%, 2% dan 3% memiliki efek analgetik yang baik, ekstrak 3% adalah yang paling efektif menunjukkan efek analgetik.

Kata Kunci: Analgetik, Daging Buah Pala, *Rattus norvegicus*.

PENDAHULUAN

Pengobatan dengan menggunakan obat tradisional saat ini sedang marak di masyarakat. Hal ini karena selain murah dan mudah diperoleh, juga memiliki efek samping yang relatif sedikit.(Nur, 2018)Banyak tumbuhan di sekitar kita belum dimanfaatkan dengan baik, bahkan ada tumbuhan yang dianggap tidak berguna. Hal tersebut dapat terjadi karena keterbatasan informasi kepada masyarakat, oleh karena itu perlu dikembangkan penelitian ilmiah tentang tanaman obat tradisional agar dapat dimanfaatkan semaksimal mungkin untuk kesehatan masyarakat (Jumiarni and Komalasari, 2017)

Indonesia merupakan negara yang memiliki iklim tropis yang tentunya kaya akan jenis tumbuhan. Salah satu khasiat tanaman ini adalah sebagai bahan dalam tanaman obat. Lebih dari 1000 jenis tumbuhan termasuk dalam tumbuhan obat, salah satunya adalah tumbuhan pala (*Myristica fragrans*)(Bustaman, 2015). Tanaman pala (*Myristica fragrans*) sudah lama dikenal sebagai tanaman rempah dan memiliki nilai ekonomis yang tinggi karena setiap bagian dari tanaman ini dapat dimanfaatkan baik sebagai bahan dalam

industri makanan dan minuman, obat-obatan, parfum, dan kosmetik. (Herdayanti, 2012) Di berbagai daerah buah pala juga telah digunakan sebagai obat diare, reumatik, nyeri otot, sakit gigi, rangsangan sistem jantung, dan penghilang racun pada hati. (Ayu Lestari and Armayah, 2016)(Agaus, 2019)

Salah satu bagian buah pala (*Myristica fragrans*) yang masih belum banyak diolah oleh masyarakat adalah daging buahnya, ada sebagian masyarakat yang membuat manisan dari daging buah pala (*Myristica fragrans*), namun masih jarang yang berkembang hingga ke masyarakat. Tingkat penggunaan obat, walaupun daging buah Pala (*Myristica fragrans*) berpotensi sebagai obat penghilang rasa sakit, hal ini diperkuat dengan bukti empiris masyarakat bahwa buah pala (*Myristica fragrans*) biasa digunakan sebagai obat sakit otot dan sakit gigi. (Herwin, Zulhisda Premeita Sari, 2018). Obat analgesik atau pereda nyeri yang ada saat ini memiliki banyak efek samping seperti sakit perut. (Joseph T. DiPiro, 2012)(Dipiro, 2015) Oleh karena itu, pencarian obat baru yang berasal dari alam dilakukan. Obat tradisional tidak memiliki efek samping atau efek samping yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintetis. Dari sini akan dilakukan penelitian untuk menguji efek analgesik buah pala (*Myristica fragrans*) sebagai alternatif tanaman obat.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan adalah akuades, asam mefenamat, asam asetat glasial 99,5%, etanol 70%, udara untuk injeksi, ekstrak pala (*Myristica fragrans*). Hewan uji Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) di Wistar Starin. Sampel yang digunakan adalah daging buah pala (*Myristica fragrans*) yang diambil dari Pulau Ternate, Maluku Utara. Lokasi penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Khairun Ternate.

Metode

Pengujian dilakukan dengan menggunakan metode Witkin (uji menggeliat) dengan melihat kekuatan pereda nyeri akibat pemberian asam asetat intraperitoneal pada Tikus. Rasa sakit yang ditimbulkan dengan pemberian induktor nyeri akan menyebabkan menggeliat yang dapat diamati seperti torsi pada satu sisi, menarik kaki ke belakang, menarik perut, kejang tetani dengan menekuk kepala dan kaki ke belakang. efek analgesik dari ekstrak uji atau obat akan mengurangi atau menghilangkan respons ini.

Analisis data

Analisis proteksi analgesik dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan pada semua kelompok perlakuan. Data penelitian metode Sigmund berupa jumlah kumulatif peregangannya pada masing-masing kelompok perlakuan digunakan untuk menghitung proteksi analgesik dengan rumus sebagai berikut: (Nur, 2018b)

$$\% \text{ Analgesic Protection} = 100\% - [P / K \times 100]\%$$

Informasi:

P = Jumlah bentangan kumulatif rata-rata kelompok eksperimen masing-masing individu

K = jumlah total bentangan kumulatif dari rata-rata kelompok kontrol

Jumlah kumulatif tikus yang menggeliat dan persentase proteksi analgesik dari semua kelompok perlakuan kemudian dilakukan uji SPSS untuk melihat perbedaan tiap kelompok.

HASIL

HASIL DAN DISKUSI

Dalam penelitian ini sampel yang digunakan adalah daging buah Pala (*Myristica fragrans*). Dimana ekstrak diperoleh dengan metode maserasi. Metode ini dipilih karena pengerjaan dan peralatan yang digunakan cukup sederhana, murah, dan dapat menarik zat aktif secara stabil tanpa harus menggunakan pemanas (Nur, 2018b) (Nurhadisah, 2019) Sebelum proses ekstraksi dilakukan pencacahan sampel dengan tujuan perluasan permukaan membran sel sehingga pelarut mudah melakukan penetrasi sehingga daya tarik bahan aktif akan lebih sempurna.

Simplesia yang telah dikeringkan kemudian diekstraksi menggunakan etanol 70%. Penggunaan etanol 70% sebagai pelarut karena etanol 70% dapat melarutkan senyawa organik pada tanaman baik polar maupun non polar, tidak beracun, tidak mudah ditumbuhi jamur dan kuman, serta sedikit pemanasan yang diperlukan untuk pemekatannya. Selain itu, etanol 70% memiliki titik didih yang rendah (78,40C) sehingga mudah menguap, aman digunakan, dan mudah diperoleh (Inayati, Musir, & Nurmeilis, 2010). Maserat yang diperoleh kemudian diuapkan dengan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental dari pulp buah pala (*Myristica fragrans*).



Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). galur Wistar sehat, umur 3-4 bulan, berat 150-200 gram, 25 ekor. Diaklimatisasi selama 2 minggu dengan kondisi suhu ruangan $250C \pm 20C$, serta pemberian pakan standar dan air matang. Aklimatisasi bertujuan agar hewan uji beradaptasi dengan lingkungan baru. Hewan dianggap sehat jika selama aklimatisasi tidak menunjukkan penyimpangan berat badan lebih dari 10%.

Sebelum dilakukan perlakuan, hewan uji dipuaskan kurang lebih 18 jam namun tetap diberi minum, hal ini untuk mencegah gangguan penyerapan oleh pengaruh makanan. Hewan uji dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Pengelompokan hewan uji dilakukan secara acak sehingga setiap kelompok memiliki kesempatan yang sama untuk dijadikan sampel. Kelompok pembanding atau kontrol negatif diberi 0,5% Na-CMC, kelompok pembanding atau kontrol positif diberi asam mefenamat, dan kelompok ekstrak uji terdiri dari 3 dosis, yaitu ekstrak daging buah pala 1%, 2%, dan 3%.

Pada uji aktivitas analgesik ini menggunakan metode induksi nyeri kimiawi atau sering disebut dengan metode uji Writhing yang ditunjukkan dengan adanya kontraksi dinding perut, kaki ditarik ke belakang sehingga perut menyentuh dasar ruang yang ditempati. Metode ini dipilih karena mudah dilakukan tanpa keahlian khusus, yang biasanya juga digunakan untuk pengujian analgesik non narkotika. Prinsip dari metode ini adalah dengan mengamati penurunan jumlah regangan yang terjadi akibat pemberian zat uji intraperitoneal dalam bentuk asam asetat. (Inayati et al., 2010).

Pemilihan asam asetat sebagai inducer karena nyeri yang ditimbulkan berasal dari nyeri akut lokal yaitu keluarnya asam arakidonat dari jaringan fosfolipid melalui jalur cyclooxygenase dan menghasilkan prostaglandin E2 (PGE2) dan prostaglandin F2a (PGF2a) pada cairan peritoneum. . Prostaglandin ini dapat menimbulkan nyeri (Sulistia Gan Gunawan, 2016) Konsentrasi asam asetat yang digunakan adalah 1% v / v dimana konsentrasi ini diharapkan dapat memberikan peregangan pada hewan coba yang tidak terlalu banyak atau tidak terlalu sedikit, sehingga dapat dihitung secara kualitatif. Injeksi intra peritoneal dilakukan karena penyerapan terjadi secara cepat dan konstan, serta efek yang dihasilkan bisa bertahan lama.

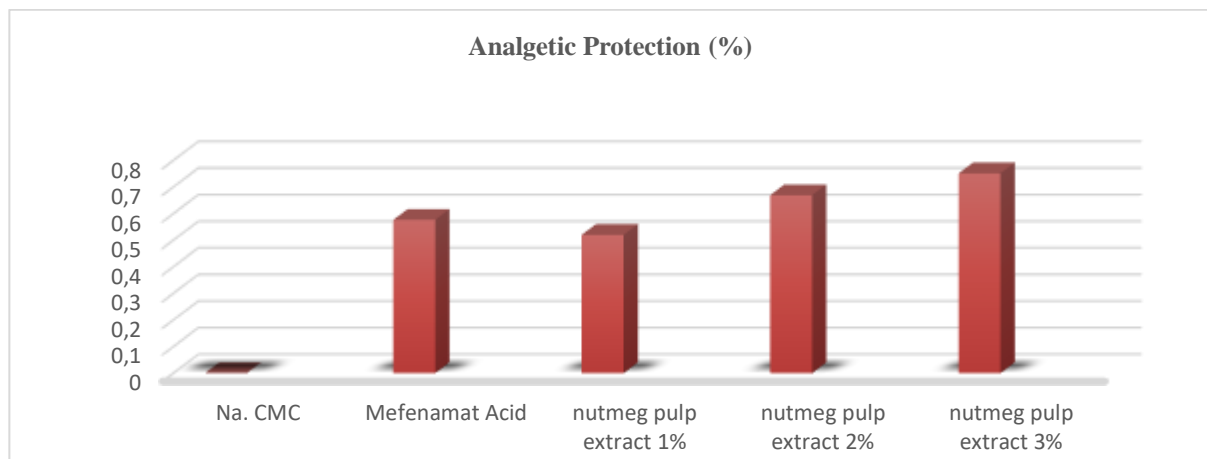
Kontrol negatif diberi suspensi Na.CMC 0,5% b / v dengan volume 2ml / 100 gramBB untuk melihat efek regangan tanpa diberi obat, sedangkan pembanding diberi larutan asam mefenamat dengan dosis 9 mg / 200gramBB. Asam mefenamat merupakan obat yang biasa digunakan sebagai anti inflamasi dan analgesik pada masyarakat dimana dosis yang diberikan telah diubah menjadi tikus.

Sediaan diberikan 30 menit sebelum diberikan induser. Hal ini bertujuan untuk melihat aksi ekstrak dalam memberikan efek perlindungan terhadap nyeri yang akan ditimbulkan oleh inducer. Pengamatan dilakukan dengan melihat banyaknya hewan percobaan yang menggeliat hingga sembuh.

Bahan uji dikatakan memiliki daya analgesik jika hewan uji menunjukkan penurunan regangan hingga 50% atau lebih dibandingkan dengan kontrol (Afrianti, Yenti, & Meustika, 2014). Banyaknya peregangan yang berkurang seiring waktu menunjukkan penghambatan rasa sakit, hal ini berguna untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol dari buah pala (*Myristica fragrans*.) Sebagai analgesik

Tabel 1. Persentase proteksi analgesik ekstrak daging buah pala pada pengujian efek analgesik

Group	Analgetic Protection (%)
Na.CMC	0 ± 0
Mefenamat Acid	57,63% ± 1,92
extract 1%	52,01% ± 2,25
extract 2%	66,86% ± 1,28
extract 3%	75,10% ± 1,86



Gambar 1. Diagram proporsi proteksi analgesik ekstrak buah pala pada uji efek analgesik

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan prevalensi stroke menurut jenis kelamin pasien, didapatkan pasien dengan jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 10 pasien (62%) dan 6 pasien perempuan (38%) Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Mandala, Z pada tahun 2014 yang menyatakan bahwa pasien stroke laki-laki sebanyak 127 responden (50,8%) sedangkan perempuan sebanyak 123 responden (49,2%).²¹ Hasil yang sama juga didapatkan oleh Manurung pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa pasien stroke paling banyak adalah laki-laki dengan presentase 56,1 %.²² Hubungan jenis kelamin dengan risiko stroke tergantung pada usia. Laki-laki memiliki risiko stroke 1,25-2,5 kali lebih tinggi dari pada dibandingkan perempuan. Namun, angka ini berbeda pada usia lanjut. Prevalensi stroke penduduk Amerika perempuan (tahun 1999-2000) berusia lebih dari 75 tahun lebih (84,9%) dibandingkan laki-laki (70,7%). Hal ini diperkirakan berhubungan dengan hormon estrogen. Hormon Estrogen berperan dalam pencegahan plak aterosklerosis seluruh pembuluh darah, termasuk pembuluh darah serebral. Dengan demikian, perempuan pada usia produktif memiliki proteksi terhadap kejadian penyakit vaskular dan aterosklerosis yang menyebabkan kejadian kejadian stroke lebih rendah dibandingkan lelaki. Namun pada keadaan perimenopause dan menopause yang terjadi pada usia lanjut, produksi estrogen menurun sehingga menurunkan efek proteksi tersebut. Sebuah penelitian yang dilakukan di 8 negara Eropa yang berbeda menemukan bahwa risiko stroke meningkat sebesar 9% per tahun pada laki-laki dan 10% per tahun pada wanita.¹⁷

Berdasarkan data yang terkumpul, didapatkan bahwa distribusi usia pasien stroke iskemik terbanyak adalah kelompok 51-60 tahun yakni 8 pasien dengan presentase 50%. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Fauzah, U dkk pada tahun 2018 yang menyatakan usia pasien stroke teritinggi pada kelompok usia 46-50 tahun.²³ Hasil yang sama juga didapatkan oleh Badriyah, J dkk pada tahun 2018 yang menyatakan bahwa distribusi pasien stroke terbanyak yakni pada usia 55-64 tahun 33,3%.²⁴ Pada dasarnya stroke dapat terjadi pada usia berapapun bahkan pada usia muda sekalipun bila dilihat dari berbagai faktor risiko stroke seperti aneurisma intrakranial, malformasi vascular otak, kelainan jantung bawaan dan lainnya.²⁵ Akan tetapi pola penyakit stroke cenderung terjadi pada golongan umur lebih tua sering ditemui di banyak wilayah. Hal ini disebabkan karena stroke merupakan penyakit yang terjadi akibat gangguan aliran pembuluh darah. Pembuluh darah pada orang yang usia lebih tua cenderung mengalami perubahan secara degeneratif dan mulai terlihat hasil dari proses aterosklerosis. Cepat atau lambatnya proses aterosklerosis tergantung dari pola hidup dan pola makan seseorang.²⁵

Berdasarkan data yang terkumpul didapatkan pasien stroke iskemik dengan kadar kolesterol normal sebanyak 8 sampel (50%), kadar kolesterol batas tinggi sebanyak 6 sampel (37%), dan kadar kolesterol tinggi yaitu 2 sampel (13%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sari pada tahun 2017 menyatakan bahwa pasien stroke yang memiliki kadar kolesterol normal sebanyak 51 pasien dengan presentase sebesar 57% dan kadar kolesterol diatas normal sebanyak 39 orang dengan presentase 43%.²⁶ Kadar kolesterol total yang tinggi didalam darah (hiperkolesterolemia) selalu dikaitkan dengan munculnya aterosklerosis. Aterosklerosis tidak timbul secara spontan, tetapi proses ini mulai terjadi sejak dini. Garis-garis lemak dapat timbul pada dinding arteri sejak beberapa tahun pertama dan terus berlangsung sampai plak tersebut menginvasi arteri dan menghambat suplai oksigen.²⁷

Berdasarkan data yang terkumpul didapatkan pasien stroke iskemik dengan kadar LDL mendekati normal sebanyak 8 sampel (50%), kadar LDL yang normal sebanyak 5 sampel (31%), kadar LDL batas



tinggi 1 sampel (6%), dan kadar LDL tinggi yakni 2 sampel (13%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Mandala,Z pada tahun 2014 yang menyatakan bahwa LDL meningkat pada stroke iskemik sebanyak 72 responden (56,8%), sedangkan pada penderita stroke hemoragik sebanyak 54 responden (43,2%).²¹ Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Lauo,A dkk pada tahun 2016 yang menyatakan bahwa pasien dengan LDL yang mendekati normal yakni 45 pasien (21,23%).²⁸ LDL merupakan salah satu lipoprotein yang terdapat dalam plasma manusia yang berfungsi untuk mengangkut kolesterol ke dalam sel. LDL yang mengalami oksidasi dikenal sebagai lipoprotein aterogenik utama yang berkaitan dengan aterosklerosis. Kecenderungan mengalami aterosklerosis secara bermakna meningkat jika kadar kolesterol LDL yang teroksidasi meningkat.¹⁶

Berdasarkan data yang terkumpul didapatkan pasien stroke iskemik dengan kadar HDL yang mendekati mendekati sebanyak 8 pasien (50%), kadar HDL rendah sebanyak 7 sampel (44%), dan kadar HDL normal sebanyak 1 sampel (6%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Fauzah U dkk pada tahun 2018 menyatakan bahwa pasien stroke iskemik dengan kadar HDL rendah sebesar 32%, kadar HDL mendekati normal sebesar 37%, dan kadar HDL normal sebanyak 7,2 %.²³ HDL adalah lipoprotein densitas tinggi yang berfungsi mengeluarkan kolesterol dari sel dan memindahkannya ke hati untuk dieliminasi secara parsial dari tubuh. HDL yang tinggi dapat menurunkan risiko kardio vascular yang akan menyebabkan transport kolesterol balik yang merupakan mekanisme protektif dari prgresi aterosklerosis.¹⁶

Berdasarkan data yang terkumpul didapatkan pasien stroke iskemik dengan kadar TGA yang normal sebanyak 11 pasien (68%), kadar TGA batas tinggi 3 pasien (19%), dan tinggi 2 sampel (12%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Heidy P dkk pada tahun 2015 menyatakan bahwa pasien stroke iskemik yang memiliki kadar TGA normal sebanyak 59 pasien dengan presentase 78,7% dan kadar TGA yang meningkat sebanyak 16 pasien dengan presentase 21,3 %.²⁹ Kadar TG yang tinggi (hipertrigliseridemia) juga merupakan faktor risiko tersendiri yang lepas dari faktor risiko yang lain. Karena sebagian besar merupakan trigliserida yang kaya akan lipoprotein (*TG rich lipoprotein*) terutama khilomikron remnant dan *Very-low Density Lipoprotein* (VLDL) remnant. Remnant lipoprotein ini ukurannya kecil sehingga dapat masuk ke dalam sub endotel dan selanjutnya akan menyebabkan aterosklerosis.¹⁶

KESIMPULAN

Ekstrak etanol buah pala 70% (*Myristica fragrans*.) Mempunyai aktivitas sebagai analgesi, Pada dosis 1%, 2% dan 3% b / v ($p < 0.05$) dosis yang diinduksi secara kimiawi, dimana dihasilkan dosis 3% w/v. aktivitas analgesik paling efektif

UCAPAN TERIMA KASIH

Diucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penelitian ini sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Agaus, L. R. (2019) 'Manfaat Kesehatan Tanaman Pala (*Myristica fragrans*) (Health Benefits of Nutmeg (*Myristica fragrans*))', *Jurnal Medula*, 6, pp. 662–666. Available at: <http://www.jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/as-syifaa/article/view/430>.
- Ayu Lestari, S. and Armayah, M. (2016) 'Uji Aktivitas Antistres dan Sedatif Minyak Biji Pala (*Myristica fragrans*Houtt.) pada Mencit Jantan Galur Swiss Webste', in, pp. 6–10.
- Bustaman, S. (2015) 'Prospek dan Strategi Pengembangan Pala di Maluku', *Perspektif*, 6(2), pp. 68–74. doi: 10.21082/p.v6n2.2007.%p.
- Dipiro, J. T. (2015) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 9th edn. Edited by Robert L. Talbert. United States of America: The McGraw-Hill Companies.
- Herdayanti, T. I. (2012) 'PERUBAHAN MORFOLOGI *Escherichia coli* AKIBAT PAPARAN EKSTRAK ETANOL BIJI KAKAO (*Theobroma cacao*) SECARA IN VITRO', *Journal of Chemical Information and Modeling*. doi: 10.1088/1751-8113/44/8/085201.
- Herwin, Zulhisda Premeita Sari, S. N. (2018) 'AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN DAN AMPAS TEH HIJAU (*Camellia sinensis* L.) TERHADAP BAKTERI PENYEBAB JERAWAT (*Propionibacterium acne* DAN *Staphylococcus epidermidis*) SECARA DIFUSI AGAR', *As-Syifa*, 10(2), pp. 247–254. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.



- Joseph T. DiPiro (2012) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e* | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical, McGraw - Hill Medical, New York. Available at: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=689#48811425> (Accessed: 16 February 2020).
- Jumiarni, W. O. and Komalasari, O. (2017) 'Eksplorasi Jenis Dan Pemanfaatan Tumbuhan Obat Pada Masyarakat Suku Muna Di Permukiman Kota Wuna', *Traditional Medicine Journal*, 22(1), pp. 45–56.
- Nur, A. (2018) 'UJI EFEK ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL 70% DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus*)', *Media Farmasi*, 14, pp. 6–11. Available at: <http://journal.poltekkes-mks.ac.id/ojs2/index.php/mediafarmasi/article/view/142/74>.