

AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA PADA TANAMAN HERBAL DENGAN METODE INDUKSI HEWAN PERCOBAAAN

Wahyu E. Saputri, Sri A. Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21, Jatinangor, 45363

Email korespondensi: saputriekawahyu@gmail.com

Diserahkan 23/01/2020, diterima 24/01/2020

ABSTRAK

Hiperlipidemia merupakan disregulasi metabolik yang sangat berkaitan erat dengan diabetes mellitus, gangguan ini ditandai dengan adanya peningkatan profil lipid dalam tubuh antara lain LDL, VLDL, asam lemak bebas, trigliserida. Beberapa tanaman herbal memiliki aktivitas antihiperlipidemia yang telah dibuktikan dengan dilakukannya penelitian dengan menggunakan hewan percobaan yang diberikan perlakuan penginduksian hiperglikemia maupun diabetes. Hasil yang diperoleh adalah terdapat 13 jenis ekstrak tanaman yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia dengan adanya penurunan profil lipid yang signifikan pada hewan percobaan.

Kata kunci : Hiperlipidemia, Antihiperlipidemia, profil lipid , tanaman herbal, induksi hewa uji.

ABSTRACT

Hyperlipidemia is a metabolic dysregulation that is closely related to diabetes mellitus, this disorder is characterized by an increase in lipid profiles in the body including LDL, VLDL, free fatty acids, triglycerides. Some herbal plants have antihyperlipidemic activity which has been proven by conducting research using experimental animals which are treated to induce hyperglycemia and diabetes. The results obtained were 13 types of plant extracts which had antihyperlipidemic activity with a significant decrease in lipid profile in experimental animals.

Keywords: Hyperlipidemia, Antihyperlipidemia, lipid profile, herbal plants, induction of test hives.

Pendahuluan

Hyperlipidemia merupakan disregulasi metabolik tubuh yang terkait erat dengan diabetes melitus. Selain berhubungan dengan diabetes melitus, peningkatan kadar trigliserida, kolesterol dan LDL dalam serum adalah faktor risiko utama pada pengembangan penyakit kardiovaskular seperti artrosklerosis, hipertensi, penyakit jantung koroner

Peningkatan kadar lipid plasma terutama kolesterol total, trigliserida, dan LDL bersamaan dengan penurunan HDL diketahui menyebabkan hiperlipidemia yang merupakan alasan untuk

inisiasi dan progres kebuntuan aterosklerosis (Ansarullah, 2009)

Agen antihyperlipidemic yang memiliki berbagai tindakan farmakologis sedang diuji secara klinis. Kadar lipid yang meningkat disebabkan oleh peningkatan penyerapan melalui usus atau peningkatan sintesis endogen dan oleh karena itu dua cara dapat dilakukan untuk mengurangi hiperlipidemia; untuk memblokir sintesis endogen atau mengurangi penyerapan (Ghule BV, 2006).

Terdapat beberapa tanamn herbal yang terbukti secara empiris memiliki khasiat sebagai

antihiperlipidemia, penggunaan tanaman herbal dapat dijadikan sebagai alternative pengobatan dengan penggunaan dosis efektifnya sehingga didapatkan khasiat yang dapat memuaskan. Hal

tersebut yang mendasari dibuatnya review jurnal ini untuk mengetahui secara lengkap dan jelas tanaman herbal yang berkhasiat terhadap antihiperlipidemia.

Tabel 1. Dosis Efektif dan Metode Induksi yang Digunakan pada Penelitian Tumbuhan Herbal yang memiliki Aktivitas Antihiperlipidemia

No	Nama Tumbuhan	Bagian Tumbuhan	Dosis Efektif	Metode	Literatur
1	<i>Prosopis cineraria</i>	Daun	750mg / kg ekstrak hidroalkohol	Induksi Streptozotocin (50 mg /kg intraperitoneal)	Sharma.,et.al 2013
2	<i>Salacia chinensis</i>	Akar	500 mg/kg BB dari ekstrak kloroform dan alkohol	Induksi triton (400mg/kgBB) dan diet aterogenik	Sikarwar et.al, 2012
3	<i>Cocculus orbiculatus</i>	Akar	300 mg / kg BB dari ekstrak hidroalkohol	Induksi Streptozotocin	Dalu D et.al, 2015
4	<i>Leucas aspera</i> Linn	Daun	200 mg/kg BB dan 400 mg/kg	Induksi Dexamethasone	Kumar G.V et.al 2016
5	<i>Pongamia pinnata</i>	Daun	500 mg/kg BB dari ekstrak kloroform dan alkohol	Iinduksi Triton 400 mg / kg bb dan diet aterogenik	Sikarwar M.S et.,al 2014
6	<i>Securigera securidaca</i>	Biji	200 mg/kg BB dari ekstrak hidrolakohol	diinduksi oleh streptozotocin 55 mg / kg	Rajaei Z et.,al 2014
7	<i>Dennettia tripetala</i>	Biji	50 mg/kg BB dari ekstrak biji dan 100 mg/kg BB dari fraksi methanol biji	Induksi streptozotocin	Anioke I et.al 2017
8	<i>Casearia esculenta</i> (Roxb.)	Akar	3-HMX (40 mg / kg BB / hari)	Induksi streptozotocin (40 mg / kg bb) secara intraperitoneal	Chandramohan G et.,al 2010
9	Polyherbal mixture (<i>Allium sativum</i> , <i>Cinnamomum</i>)	Campuran polibula	15% polibula pada poliherbal	Induksi streptozotocin (55mg / kg) secara	Ghorbani A et.a,l 2013

	<i>zeylanicum,</i> <i>Citrullus</i> <i>colocynthis,</i> <i>Juglans regia,</i> <i>Nigella sativa,</i> <i>Olea)</i>			intraperitoneal	
10	<i>Albizia amara</i>	Kulit kayu	Ekstrak etanol	Induksi triton X-100	Gundamaraju R et.al 2014
11	<i>Ammi majus</i>	Biji	50 dan 100 mg / kg dari ekstrak etanol	Induksi hyperlipidemia dengan konsumsi makanan tinggi lemak selama 2 bulan	Koriem K.M.M et.al 2012
12	<i>Ziziphus vulgaris</i> L	Buah	0.5, 0.25, 1, 1.5, 2 gram/kg ekstrak air	Induksi streptozotocin 65 mg /kg BB	Solati. J et.,al 2010
13	<i>Uncaria gambir</i> Roxb.	Daun	Fraksi etil asetat ekstrak 20 mg/200 g bb	Tikus diinduksi dengan makanan yang mengandung kolesterol dan lemak jenuh selama 28 hari	Yunarto N et.,al 2015

Hasil dan Pembahasan

Pada beberapa penelitian telah dilakukan pembuktian aktivitas hiperlipidemia pada tanaman herbal dengan menggunakan hewan percobaan yang diinduksi sehingga menjadi permodelan secara in vivo keadaan hiperlipidemia maupun diabetes. Induksi hewan percobaan dilakukan dengan berbagai metode penginduksian. Terdapat 13 penelitian mengenai aktivitas hiperlipidemia pada tanaman herbal yang akan menjadi pokok bahasan.

Sharma *et al.*, 2013 melakukan penelitian aktivitas hiperlipidemia pada ekstrak hidroalkohol dari daun *Prosopis cineraria* pada

tikus diabetes diinduksi Streptozotocin (50 mg /kg intraperitoneal) selama 12 minggu. Pengobatan dengan ekstrak *Proporis cineraria* pada tikus wistar diabetic induksi streptozocin menyebabkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ($P < 0,05$) dan penurunan yang signifikan ($P < 0,05$) dalam kadar serum total kolesterol, trigliserida dan peningkatan yang signifikan ($P < 0,05$) di tingkat HDL. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak hidroalkohol dari daun *Prosopis cineraria* memiliki efek antihiperlipidemia pada tikus Wistar diabetes yang diinduksi streptozocin.

Sikarwar *et al.*, 2012 meakukan penelitian aktivitas hiperlipidemia dari ekstrak

akar *Salacia chinensis* pada tikus hiperlipidemic yang diinduksi triton (400mg/kgBB) dan diet aterogenik. Perbandingan dibuat antara aksi ekstrak akar *Salacia chinensis* dan simvastatin obat antihiperlipidemia yang diketahui (10 mg / kg BB). Pemberian oral 500 mg / kg BB. dari ekstrak kloroform dan ekstrak alkohol akar *Salacia chinensis* menunjukkan penurunan yang signifikan ($P < 0,01$) dalam parameter serum lemak seperti kolesterol total, trigliserida, *low density lipoprotein* (LDL), lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) dan peningkatan lipoprotein kepadatan tinggi (HDL) pada tikus hiperlipidemia dari kedua model dibandingkan dengan kontrol hiperlipidemia secara statistik.

Dalu D *et al.*, 2015 melakukan penelitian mengenai aktivitas anti hiperlipidemia pada *Cocculus orbiculatus* (Menispermaceae) pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. COAE dan COHAE secara efektif menurunkan glukosa serum, trigliserida, kolesterol, lipoprotein densitas rendah, lipoprotein densitas sangat rendah, aspartat amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkali fosfatase (ALP), kreatinin, urea dan peningkatan kepadatan tinggi kadar lipoprotein (HDL), kadar glikogen hati dan berat badan.

Penelitian yang dilakukan oleh Kumar G.V *et al.*, 2016 menyatakan bahwa ekstrak dari daun *Leucas aspera* Linn memiliki senyawa anti hiperlipidemia yang dilakukan pengujian pada tikus diinduksi Dexamethasone. Terdapat

penurunan yang signifikan dalam nilai kolesterol total pada kelompok pengobatan EELLA (Ekstrak *Leucas aspera* Linn) dosis 200 mg/KgBB dan 400 mg/kgBB menjadi 83 ± 2.307 ($P < 0,001$) dan $79,0 \pm 2,387$ mg / dl ($P < 0,01$). Terdapat penurunan yang signifikan terhadap nilai-nilai fosfolipid kelompok perlakuan yang diobati dengan EELLA (200 mg / kg) dan EELLA (400 mg / kg), nilainya dikurangi menjadi $104,65 \pm 1,777$ mg / dl ($P < 0,01$) dan $99,32 \pm 1,721$ mg / dl ($P < 0,01$) masing-masing. EELLA. Nilai fosfolipid pada kelompok perlakuan juga mengalami penurunan pada dosis (200 mg / kg) dan EELLA (400 mg / kg), nilainya menurun menjadi $104,65 \pm 1,777$ mg / dl ($P < 0,01$) dan $99,32 \pm 1,721$ mg / dl ($P < 0,01$). Terdapat penurunan yang signifikan pada nilai asam lemak bebas pada dosis 200 mg / kg) dan EELLA (400 mg / kg), nilainya menurun menjadi $27,73 \pm 0,307$ ($P < 0,001$) dan $26,37 \pm 0,258$ mg / dl ($P < 0,001$). Nilai LDL pada tikus yang diberikan ekstrak dosis 200 mg / kg) dan EELLA (400 mg / kg), nilainya berkurang menjadi $31,5 \pm 0,223$ mg / dl ($P < 0,001$) dan $27,5 \pm 0,223$ mg / dl ($P < 0,001$). Pada kelompok yang diobati dengan EELLA (200 mg / kg) dan EELLA (400 mg / kg), terdapat pengurangan nilai VLDL menjadi $29,33 \pm 0,333$ ($P < 0,01$) dan $25,33 \pm 0,333$ mg / dl ($P < 0,01$). Penurunan nilai total kolesterol, asam lemak bebas, fosfolipid, LDL, VLDL juga terjadi pada obat gemfibrozil yang dijadikan sebagai pembandingan aktivitas ekstrak, penurunan nilai yang diperoleh pada tikus dengan pengobatan ekstrak lebih besar

dibandingkan penurunan nilai lipid pada pemberian gemofibril di hewan percobaan.

Sikarwar M.S *et al.*, 2014 melakukan penelitian mengenai aktivitas anti hyperlipidemia pada ekstrak *Pongamia pinnata* (Leguminosae) dengan tikus yang diinduksi triton 400 mg / kg bb dan diet aterogenik. Obat antihyperlipidemic simvastatin (10mg / kg berat badan) digunakan sebagai kontrol positif. Hasil penelitian dinyatakan sebagai rata-rata $\pm$ S.E.M. dan data dianalisis dengan menggunakan analisis uji varians satu arah (ANOVA) diikuti oleh uji-Dunnett untuk beberapa perbandingan.. Model hiperlipidemia yang diinduksi diet Dalam model yang diinduksi diet, ekstrak kloroform menunjukkan efek penurunan serum lipid yang signifikan pada tikus hiperlipidemia yang menurunkan kadar kolesterol total $75,16 \pm 2,30$, trigliserida $70,83 \pm 1,86$, fosfolipid $81,83 \pm 2,21$, LDL $48,33 \pm 2,92$, VLDL $26 \pm 1,48$ dan peningkatan kadar HDL $27 \pm 1,50$ dalam perbandingan diet yang diinduksi kolesterol total kontrol hiperlipidemia $101,16 \pm 2,61$, trigliserida $86 \pm 2,28$, fosfolipid $107,66 \pm 2,64$, LDL $81 \pm 2,55$, VLDL $35 \pm 1,14$ dan HDL $21,08 \pm 1,17$ pada hari ke-14.

Rajaei Z *et al.*, 2014 melakukan penelitian aktivitas pada ekstrak hidroalkoholik biji *Securigera securidaca* dengan menggunakan tikus diabetes yang diinduksi oleh streptozotocin 55 mg / kg. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Securigera* dengan dosis 200 mg / kg menunjukkan aktivitas anti hiperlipidemia pada tikus streptozotocin-

diabetes selama periode pengobatan 4 minggu. Dengan adanya penurunan secara signifikan kadar glukosa serum, kolesterol total, dan kolesterol LDL dan meningkatkan kadar kolesterol HDL.

Anioke I *et al.*, 2017 melakukan penelitian aktivitas anti hiperlipidemia pada ekstrak biji *Dennettia tripetala* (Pepper Fruit). Ekstrak metanol mentah dari DT (CMEDT) dan fraksi biji metanol dari DT (MFDT) menunjukkan ada penurunan yang signifikan dalam tingkat serum total kolesterol (TC), trigliserida (TG), lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), dan lipoprotein densitas rendah (LDL) dan peningkatan yang signifikan pada lipoprotein densitas tinggi (HDL) ($p < 0,05$) pada saat diberikan pada tikus diabetes.

Chandramohan G *et al.*, 2010 melakukan penelitian mengenai aktivitas anti hiperlipidemia dari senyawa aktif, 3-hidroksimetil xylitol (3-HMX), yang telah diisolasi dari Akar *Casearia esculenta* (Roxb.) pada tikus diabetes dengan induksi Streptozotocin 40 mg / kg berat badan secara intraperitoneal. Hasil yang diperoleh tikus diabetes yang diberikan 3-HMX (40 mg / kg BB / hari) selama 45 hari menunjukkan perubahan total kadar kolesterol, trigliserida, asam lemak bebas, dan fosfolipid (LDL-C dan VLDL-C dalam plasma) dalam plasma dan jaringan secara signifikan turun, sedangkan plasma HDL-C secara signifikan meningkat pada tikus diabetes.

Ghorbani A *et al.*, 2013 melakukan penelitian mengenai anti hiperlipidemia dari Polyherbal Mixture (*Allium sativum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrullus colocynthis*, *Juglans regia*, *Nigella sativa*, *Olea*) pada tikus induksi Streptozotocin (55mg / kg) secara intraperitoneal. Pada akhir percobaan, campuran tersebut tidak memiliki efek yang signifikan terhadap enzim-enzim hati, aspartate amino transferase, dan aktivitas amin transferase. Namun, kadar glukosa darah, asupan air, dan keluaran urin pada kelompok perlakuan lebih rendah daripada tikus kontrol diabetes ($<0,01$). Juga, kadar kolesterol yang lebih tinggi dan kolesterol total dalam kombinasi dengan campuran yang ditetapkan secara signifikan lebih rendah dari kelompok kontrol diabetes yang berisiko ($<0,05$). Sehingga bias dikatakan bahwa Polyherbal Mixture tersebut memiliki aktivitas antihiperlipidemia dengan adanya penurunan serum lipid pada tikus diabetes induksi streptozotocin.

Gundamaraju R *et al.*, 2014 telah melakukan penelitian mengenai aktivitas anti hiperlipidemia dari kulit kayu tanaman *Albizia amara* pada tikus hiperlipidemia dengan induksi triton X-100. Hiperlipidemia pada tikus percobaan dibuktikan dengan peningkatan kadar kolesterol serum, trigliserida (TG), lipoprotein densitas rendah (LDL), sangat LDL (VLDL) dan penurunan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Hasil yang diperoleh pada penelitian adalah terjadi penurunan X kadar kolesterol serum, trigliserida (TG), lipoprotein densitas rendah (LDL), very low density lipid (VLDL)

dan peningkatan lipoprotein densitas tinggi (HDL).

Koriem K.M.M *et al.*, 2012 melakukan evaluasi aktivitas anti hiperlipidemia dari ekstrak etanol biji *Ammi majus* pada tikus. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini adalah dosis (50 dan 100 mg / kg berat badan masing-masing) dari ekstrak alkohol dari biji A. majus menghasilkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi kolesterol, trigliserida, dan lipoprotein densitas rendah dan peningkatan konsentrasi lipoprotein densitas tinggi, dapat dipastikan bahwa ekstrak etanol biji A. majus memiliki aktivitas antihiperlipidemia.

Solati. *et al.*, 2010 melakukan penelitian aktivitas anti hiperlipidemia dengan parameter pemeriksaan kadar glukosa serum, trigliserida, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan aktivitas enzim aminotransferase dari ekstrak *Ziziphus vulgaris* L pada tikus galur wistar induksi streptozotocin 65 mg/kg BB. Suplementasi terus-menerus dari ekstrak ini dengan gavage pada dosis 0,25, 0,5, 1, 1,5 dan 2 g / kg dalam 0,5 ml air suling pada tikus diabetes menghasilkan penurunan glukosa darah dan kolesterol LDL dan kadar trigliserida yang signifikan setelah 14 hari.

Yunarto N *et al.*, 2015 melakukan penelitian mengenai Potensi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai Antihiperlipidemia pada tikus putih jantan galur Sprague Dawley, tikus diinduksi dengan makanan yang mengandung kolesterol dan lemak jenuh selama 28 hari, tikus dibagi

menjadi enam kelompok yaitu kelompok normal, kontrol negatif (air suling), kontrol positif (simvastatin 2 mg/200 g bb), dosis I (fraksi 5 mg/200 g bb), dosis II (fraksi 10 mg/200 g bb) dan dosis III (20 mg/200 g bb). Hasil penelitian menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan kontrol negatif, dosis III mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan meningkatkan HDL ($p < 0,05$). Hasil pada dosis I hanya menurunkan kadar kolesterol total dan LDL ($p < 0,05$), sedangkan pada dosis II mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL ($p < 0,05$) namun tidak meningkatkan kadar HDL ($p > 0,05$). Fraksi etil asetat ekstrak daun gambir pada dosis 20 mg/200 g bb mempunyai aktivitas antihiperlipidemia terbaik.

Simpulan

Didapatkan 13 jenis ekstrak tanaman herbal yang memiliki aktivitas antihiperlipidemia dengan adanya penurunan profil lipid yang signifikan pada hewan uji, dan aktivitas yang dihasilkan dibandingkan dengan obat hiperlipidemia standar. Diharapkan dapat dilakukan pengembangan pada ekstrak tanaman dengan aktivitas antihiperlipidemia agar dapat digunakan sebagai terapi adjuvant untuk penyakit hiperlipidemia.

Ucapan Terima Kasih

Rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena rahmat dan karunia-Nya

penulis dapat menyelesaikan review ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada orang tua yang senantiasa mendukung, kepada Dosen mata kuliah Metodologi Riset dan Biostatistik dan Ibu Sri Adi Sumiwi selaku dosen pendamping yang sangat membantu dalam penyelesaian review ini.

Daftar Pustaka

- Anioke I, C. O. (2017). Investigation into Hypoglycemic Antihyperlipidemic and renoprotective potentials of *dennettia tripetala* (Pepper Fruit) seed in a Rats Model of diabetes. *BioMed Research international*.
- Ansarullah, J. R. (2009). Antihyperlipidemic potential of a polyherbal preparation on triton WR 1339 (Tyloxapol) induced hyperlipidemia : A comparison with lovastatin. *J Green Pharm*: 3, 119-24.
- Chandramohan G, K. S.-N. (2010). Antihyperlipidemic Activity of 3-Hydroxymethyl Xylitol, a Novel Antidiabetic Compound Isolated from *Casearia esculenta* (Roxb.) Root, in Streptozotocin-Diabetic Rats. *J Biochem Molecular toxicology Vol 24*.
- Dalu D dan Satyavati D. (2015). Antihyperlipidemic Activity of Alcoholic and Hydroalcoholic Extracts of *Cocculus orbiculatus* in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *American journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics* : 3, 276-286.
- Ghorbani A, 1. R.-N. (2013). Antihyperlipidemic effect of a Polyherbal Mixture in Streptozotocin Induced Diabetic rats. *Journal of lipids*, 24-30.
- Ghule BV, G. M. (2006). hypolipidemic and antihyperlipidemic effect of *Langenaria siceraria* (Mol) fruit extracts. *Indian J Exp Bio* : 1, 905-909.

- Gundamaraju R, K. K. (2014).
antigiperlipidemic potential of *Albizia amara* (Roxb), Bark Triton X-100 Induced hyperlipidemic condition in rats. *Pharmacology Research Vol 6*, 110-116.
- Koriem K. M. M., G. F. (2012). Evaluation of the Antihyperlipidemic, Anti-inflammatory, Analgesic, and Antipyretic Activities of Ethanolic Extract of *Ammi majus* Seeds in Albino Rats and Mice. *International Journal of Toxicology 31*(3), 294-300.
- Kumar G. V, N. D. (2016). Antihyperlipidemic Activity of Leaf extracts of *Leucas aspera* Linn Dexamethasone-induced Hyperlipidemia in Rats. *Asian Journal of Pharmaceutics Suppl 10* (3).
- Rajaei Z, M.-A.-R. H. (2014).
Antihyperlipidemic and antihyperlipidemic effect of hydroalcoholic extract of *securigera securidaca* seeds in streptozotocin-induced diabetic rats. *Advanced Biomedical Research*.
- Sharma D, Y. P. (2013). Evaluation of antihyperglycemic activity of *Prosopis cineraria* (Linn) in wistar rats. *Journal of Scientific and innovative research*, 751-758.
- Sharma S. B., R. S. (2011). Antihyperlipidemic Effect of Active Principle Isolated from Seed of *Eugenia jambolana* on Alloxan-Induced Diabetic Rabbits. *J Med Food 14* (4), 353–359.
- Sikarwar M S, Mrityunjaya B. P. (2014).
Antihyperlipidemic Activity of *Pongamia pinnata* Leaf Extracts. *Truck J Pharms Sci 11*(3), 328-339.
- Sikarwar M. S., M. B. (2012).
Antihyperlipidemic activity of *Salacia chinensis* root extracts in triton induced and etherogenic diet induced hyperlipidemic rats. *Indian Journal of Pharmacology vol 44 Issue 1*.
- Solati J, N. S. (2010). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Ziziphus vulgaris* L on streptozotocin-induced diabetic adult male wistar rats. *acta Diabetol 47 Suppl 1*, 219-223.
- Yunarto N, B. E. (2015). Potensi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Gambir (*Uncaria gambir* Roxb) sebagai Antihiperlipidemia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia :5*(1), 1-10.