

FORMULASI NANOEMULSI ASPIRIN MENGGUNAKAN ETANOL 96 % SEBAGAI KO-SURFAKTAN

Nur Saadah Daud*, Musdalipah, Asriyanti Lamadari

Akademi Farmasi Bina Husada Kendari
Email : nursaadah.akfarbinhus@gmail.com

ABSTRAK

Aspirin termasuk dalam golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang, antipiretik, anti inflamasi, serta anti koagulan. Pada penggunaan secara oral dapat menurunkan efektifitas obat akibat metabolisme lintas pertama. Alternatif untuk mengatasi masalah tersebut yaitu membuat sediaan topikal nanoemulsi aspirin. Nanoemulsi yaitu sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan dan ko-surfaktan, yang memiliki ukuran droplet 20 nm-500 nm. Penelitian ini bertujuan untuk membuat nanoemulsi aspirin dengan variasi konsentrasi etanol 96 % sebagai ko-surfaktan. Nanoemulsi aspirin dibuat dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan, dan etanol 96 % sebagai ko-surfaktan. Hasil penelitian mendapatkan 5 formula nanoemulsi jernih beraroma khas dengan nilai pH berkisar pada range 4,0-4,5 yang telah memenuhi pH normal kulit. dengan konsentrasi etanol 96 % yaitu 10 %, 15 %, 20 %, 25 % dan 30 %, dan dibuat 3 replikasi. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan bahwa kelima formula menghasilkan nanoemulsi yang stabil dan tidak terjadi pemisahan fase sesudah uji sentrifugasi dan *cycling test* dilakukan.

Kata Kunci : *Nanoemulsi, Aspirin, Etanol 96%, Ko-surfaktan*

ABSTRACT

Acetosal known to be a part of the group medications called Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) that was used for mild to moderate pain therapy, antipyretic, anti inflammation and anti coagulan. Oral administration of acetosal may decrease its effectiveness because of the first past metabolism problem. The purpose of this study was to formulate acetosal into nanoemulsion form for topical preparation as an alternative to avoid those problem with ethanol 96% as co-surfactant. Nanoemulsion was an emulsion system which transparent, glasslike, and comes from dispersion of water and oil stabilized by film-coated that made from surfactant and co-surfactant combination, which has droplet size around 20 nm-500 nm. Acetosal nanoemulsions were prepared with Virgin Coconut Oil (VCO) as oil phase, tween 80 as surfactant and ethanol 96 % as co-surfactant. There were 5 formulas of transparent acetosal nanoemulsion. Their yield of pH were about 4,0-4,5 were met the normal skin's pH. They were acetosal nanoemulsions with ethanol 96 % of 10%, 15%, 20%, 25%, and 30%. These five

were stable and did not show the separation of phase after both centrifugation and cycling test.

Keyword : *Nanoemulsion, Acetosal, Ethanol 96%, Co-Surfactan*

PENDAHULUAN

Aspirin atau *acetyl salicylic acid* yang termasuk dalam golongan salisilat merupakan salah satu jenis *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* atau NSAIDs yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang, antipiretik, anti inflamasi serta anti koagulan. Tetapi penggunaan secara oral dapat menurunkan efektifitas obat akibat metabolisme lintas pertama.

Salah satu alternatif untuk mengatasi masalah tersebut adalah dibuat suatu sediaan topikal nanoemulsi yang dapat diberikan melalui kulit sehingga terhindar dari metabolisme lintas pertama. Aspirin dapat terakumulasi dalam cairan sinovial, sehingga efek terapi pada persendian menjadi lebih panjang. Ukuran tetesan nanoemulsi memudahkan penyebaran dan meningkatkan penetrasi aspirin melewati permukaan kulit yang kasar, karena tegangan permukaan dan tegangan antarmuka yang rendah (Wilmana, 2007).

Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan, yang memiliki ukuran droplet 20 nm-500 nm. Penghantaran obat secara transdermal memberikan banyak keuntungan dibanding dengan bentuk pemberian obat yang lain. Senyawa obat masuk ke dalam tubuh melewati kulit sehingga menghindari terjadinya metabolisms lintas pertama di hati dan dapat menghasilkan bioavailabilitas yang lebih tinggi (Shakeel dkk, 2008).

Umumnya emulsi mudah rusak dengan penambahan energi serta seiring bejalannya waktu. Masalah ini dapat diatasi dengan memperkecil ukuran droplet serta penggunaan stabilizer. Memperkecil ukuran droplet dapat dilakukan dengan pembuatan nanoemulsi (Haryono, 2009). Pada pembuatan nanoemulsi yang stabil dibutuhkan ko-surfaktan sebagai pembantu kerja dari surfaktan yang berfungsi menurunkan tegangan

permukaan antara fase minyak dan air, menurunkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk merusak globul, dan menghasilkan ukuran globul yang lebih kecil (Silva dkk, 2011) Ukuran droplet nanoemulsi yang kecil membuat nanoemulsi stabil secara kinetik sehingga mencegah terjadinya sedimentasi dan *creaming* selama penyimpanan (Solans dkk, 2005).

Pada penelitian ini digunakan etanol 96% sebagai ko-surfaktan. Etanol 96 % umumnya digunakan dalam formulasi kosmetik dan farmasetika sebagai ko-surfaktan dan tidak dianjurkan untuk penggunaan oral karena toksisitasnya (Rowe dkk, 2006). Keuntungan etanol 96 % sebagai ko-surfaktan yaitu dapat membantu menurunkan tegangan muka antar fase air dan fase minyak, meningkatkan solubilisasi gugus non polar, dan meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon, sehingga penetrasi minyak pada bagian ekor menjadi lebih besar. Etanol 96 % juga dapat berfungsi sebagai antiseptik yang baik dan mudah diperoleh serta harganya yang murah, sangat efektif dalam mengurangi mikroorganisme di kulit dan membunuh sebagian besar virus.

Sehingga baik digunakan sebagai ko-surfaktan dalam sediaan topikal nanoemulsi aspirin (Swarbrick, 2007).

METODE PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini alat-alat gelas, hot plate, kulkas, magnetik stirrer, masker, oven, pH meter, pipet mikro, pipet ukur, pipet tetes, pipet volum, rak tabung, sendok tanduk, sentrifugasi, Spektrofotometer UV-Vis, tabung konikal, timbangan analitik, vial dan vortex.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu aspirin, aquadest, etanol 96 %, isopropil miristat, propilenglikol, metil paraben, propil paraben, tween 80, VCO dan α - tokoferol.

2. Prosedur Penelitian

a. Pembuatan Nanoemulsi

Dimasukkan bahan-bahan yang merupakan fase minyak (propil paraben, VCO, isopropil miristat dan α -tokoferol) ke dalam vial dan diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik hingga homogen. Pada wadah vial yang lain dimasukkan bahan-bahan fase air (propilenglikol,

metil paraben, dan aquadest) lalu dipanaskan di atas hot plate dan diaduk dengan menggunakan pengaduk magnetik hingga homogen. Dibuat larutan stok pada wadah yang terpisah, etanol 96 % ditambah aspirin lalu dikocok hingga larut. Dibuat larutan emulgator tween 80 yang ditambahkan ke dalam etanol 96 % (larutan stok aspirin) lalu diaduk menggunakan pengaduk magnetik hingga homogen. Selanjutnya campuran fase minyak dimasukkan ke dalam fase air lalu di pindahkan ke gelas beaker lalu diaduk dengan pengaduk magnetik. Dilakukan penambahan campuran emulgator sedikit demi sedikit sambil diaduk menggunakan pengaduk magnetik. Setelah homogen pengadukan terus dilakukan dengan kecepatan 500 rpm selama 15 menit hingga terbentuk nanoemulsi yang stabil dan jernih.

b. Evaluasi Fisik dan Uji Stabilitas Sediaan

Evaluasi fisik sediaan dilakukan dengan melakukan pengamatan organoleptik, pengukuran persen transmitan, pengukuran nilai pH dan pengujian tipe nanoemulsi. Sedangkan uji stabilitas dilakukan menggunakan

metode *Cycling Test*, dimana sampel nanoemulsi disimpan pada suhu 4 ± 2 °C selama 24 jam, lalu dipindahkan ke dalam oven yang bersuhu 40 ± 2 °C selama 24 jam. Perlakuan ini adalah satu siklus. Percobaan diulang sebanyak 3 siklus dan diamati adanya pemisahan fase. Kondisi fisik nanoemulsi dibandingkan setelah percobaan dengan kondisi fisik nanoemulsi sebelumnya. Uji stabilitas mekanik juga dilakukan menggunakan uji sentrifugasi, dimana sampel nanoemulsi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi yang kemudian dimasukkan ke dalam sentrifugator dengan kecepatan putaran 3750 rpm selama 1 jam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Percobaan Pendahuluan

Pembuatan nanoemulsi aspirin diawali dengan percobaan pendahuluan pembuatan nanoemulsi tanpa aspirin. Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan konsentrasi surfaktan dan komposisi lain yang tepat sehingga menghasilkan sediaan nanoemulsi yang stabil. Pada percobaan pendahuluan pembuatan nanoemulsi aspirin, terlebih dahulu

ditentukan konsentrasi fase minyak, fase air dan ko-surfaktan yang diinginkan dalam formulasi. Setelah itu ditentukan konsentrasi penggunaan surfaktan yang dibutuhkan untuk pembentukan nanoemulsi aspirin yang jernih dan stabil.

Pada pembentukan nanoemulsi aspirin ini, minyak yang digunakan ialah VCO karena VCO mengandung *Medium Chain Triglycerides* (MCT) atau asam lemak rantai menengah dimana MCT ini sangat stabil pada suhu yang sangat rendah dan tinggi (Syah dan Sumangat, 2005). Penggunaan propilenglikol dalam sediaan dimaksudkan untuk meningkatkan aktivitas bahan pengawet yaitu metil paraben dan propil paraben, dan juga membantu untuk melarutkan keduanya. Hal ini disebabkan karena pengawet golongan paraben dapat menurun aktivitasnya apabila berinteraksi dengan surfaktan non-ionik. Sehingga dibutuhkan propilenglikol dengan konsentrasi 2-5 % untuk meningkatkan aktivitasnya (American Pharmaceutical Association, 1994). Selain itu, ditingkatkan pula konsentrasi penggunaan metil paraben dan propil

paraben dalam sediaan agar efikasinya dapat maksimal, namun tetap dalam konsentrasi penggunaan yang diperbolehkan.

Upaya mencegah terjadinya oksidasi minyak dan juga aspirin dalam sediaan, maka digunakan antioksidan yaitu α -tokoferol dalam formula. Penggunaan α -tokoferol dalam sediaan sudah tepat dan dapat bekerja cukup baik sehingga sediaan tampak stabil dilihat dari penampilan fisiknya, karena apabila sediaan mengalami oksidasi warnanya akan berubah dari tampilan sebelumnya. Surfaktan yang digunakan dalam formulasi nanoemulsi ini dipilih berdasarkan nilai HLBnya. Surfaktan yang digunakan ialah Tween 80, yaitu golongan surfaktan non-ionik yang toksisitasnya rendah, tidak mengiritasi kulit, dan memiliki nilai HLB 15 (American Pharmaceutical Association, 1994).

Pada pembuatan nanoemulsi dibutuhkan juga ko-surfaktan sebagai pembantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan sehingga nanoemulsi yang terbentuk stabil. Ko-surfaktan yang digunakan ialah etanol 96 %. Etanol adalah salah

satu ko-surfaktan yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi maupun mikroemulsi (Shah dkk, 2010). Pemilihan etanol selain sebagai ko-surfaktan juga untuk membantu kelarutan aspirin yang akan digunakan. Oleh karena itu dibuat terlebih dahulu larutan stok aspirin dalam etanol 96 % yang telah terukur kadarnya.

Pembuatan nanoemulsi dilakukan dengan cara pengadukan konstan fase minyak (propil paraben, α -tokoferol, isopropil miristat, VCO), fase air (metil paraben, propilenglikol, aquadest) dan emulgator (tween 80 dan etanol 96 %), Selanjutnya

dilakukan pencampuran antara fase air, fase minyak dan penambahan emulgator sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan magnetik stirrer sehingga didapatkan nanoemulsi yang homogen, jernih, penampilan jernih ini diasumsikan bahwa nanoemulsi yang dibuat sudah memiliki ukuran partikel yang kecil. Kecepatan pengadukan divariasikan mulai dari 1000-3000 rpm. Lama pengadukan pun divariasikan mulai dari 2-15 menit untuk mendapatkan nanoemulsi yang optimum. Hasil percobaan pendahuluan pembuatan nanoemulsi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Percobaan Pendahuluan Pembuatan Nanoemulsi (10 mL)

Formula	Konsentrasi (%)					
	A	B	C	D	E	F
Etanol 96%	15	20	25	30	10	15
Tween 80	35	40	45	35	40	45
VCO	5	5	5	5	5	5
Isopropil Miristat	15	15	15	15	15	15
α -tokoferol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Propilenglikol	5	5	5	5	5	5
Metil Paraben	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propil Paraben	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Aquadest ad	100	100	100	100	100	100
Hasil Pengamatan	Keruh	Keruh	Transparan	Keruh	Keruh	Transparan

Hasil percobaan menunjukkan terdapat dua formula jernih dan transparan, tidak keruh yaitu formula C dan F yang digunakan sebagai

parameter terbentuknya nanoemulsi yang stabil dengan ukuran droplet berkisar 20 nm- 500 nm.

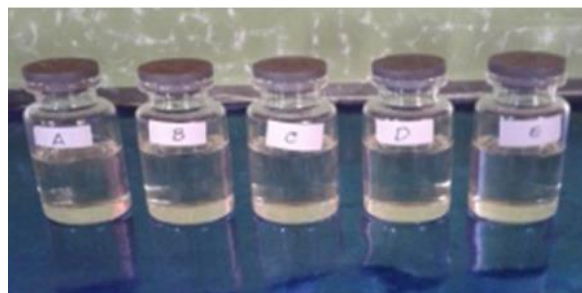
2. Formula Nanoemulsi Aspirin Terpilih

Dua sediaan nanoemulsi hasil percobaan pendahuluan, selanjutnya

dikembangkan menjadi 5 formula nanoemulsi aspirin yang transparan dan stabil (Tabel 2, Gambar 1).

Tabel 2. Formula Nanoemulsi Aspirin Terpilih

Formula	Konsentrasi (%)				
	A	B	C	D	E
Etanol 96%	15	20	25	30	10
Tween 80	35	40	45	35	40
VCO	5	5	5	5	5
Isopropil Miristat	15	15	15	15	15
α -tokoferol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Propilenglikol	5	5	5	5	5
Metil Paraben	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propil Paraben	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Aquadest ad	100	100	100	100	100



Gambar 1. Lima Formula Nanoemulsi Aspirin

3. Evaluasi Fisik dan Uji Stabilitas Sediaan

Hasil evaluasi fisik sediaan terangkum dalam Tabel 3. Hasil pengujian organoleptik sediaan nanoemulsi aspirin, menunjukkan tidak terdapat perbedaan warna sediaan yang signifikan pada kelima formula yaitu berwarna kuning lemah dan transparan yang menandakan terbentuknya nanoemulsi aspirin.

Sedangkan aroma yang dihasilkan dari kelima formula relatif sama yaitu aroma khas nanoemulsi aspirin. Terdapat perbedaan bentuk sediaan yang signifikan antara formula A dengan formula B, C, D dan E. Formula A dengan konsentrasi etanol 96 % yaitu 10 % paling rendah dari formula lain memiliki bentuk sediaan yang kental dibandingkan formula lain yang memiliki konsentrasi etanol 96

% yang lebih tinggi sehingga bentuk sediaannya agak kental.

Pengukuran persen transmittan dilakukan untuk mengukur kekeruhan nanoemulsi aspirin. Persen transmittan ini bertujuan untuk menegaskan kejernihan sediaan nanoemulsi hasil pengamatan visual dengan menggunakan baku pembanding aquadest diukur menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm. Nilai transmittan menunjukkan perbandingan antara intensitas cahaya yang keluar setelah berinteraksi dengan zat uji dengan intensitas cahaya awal sebelum berinteraksi dengan zat uji. Semakin besar nilai

transmittan maka semakin sedikit partikel di dalam sampel uji. Larutan dikatakan keruh jika nilai transmittannya kurang dari 100% yang dibandingkan dengan blanko aquadest. Kekeruhan atau turbiditas suatu larutan mengidentifikasi terjadinya pembentukan kompleks yang cukup untuk menghamburkan sinar yang dipancarkan (Jones dkk., 2010). Nilai transmittan dari 5 formula tidak berbeda jauh yaitu terendah 86,9-96,1%. Sediaan yang jernih menandakan terbentuknya nanoemulsi, sehingga makin tinggi nilai kejernihan yang diperoleh maka makin baik suatu sediaan nanoemulsi.

Tabel 3. Rerata Hasil Evaluasi Fisik Sediaan Nanoemulsi Aspirin

Formula	Evaluasi Fisik			Uji Stabilitas		
	Organoleptik	Transmittan (%)	pH	Tipe Nanoemulsi	Cycling Test	Uji Sentrifugasi
A	Kuning lemah, jernih, aroma khas, kental, tidak memisah	96,1	4,0	M/A	Stabil	Tidak Memisah
B	Kuning lemah, jernih, aroma khas, agak kental, tidak memisah	93,4	4,2	M/A	Stabil	Tidak Memisah
C	Kuning lemah, jernih, aroma khas, agak kental, tidak memisah	89,6	4,3	M/A	Stabil	Tidak Memisah
D	Kuning lemah, jernih, aroma	86,9	4,2	M/A	Stabil	Tidak Memisah

	93,8	4,5	M/A	Stabil	Tidak Memisah
E	Kuning lemah, jernih, aroma khas, agak kental, tidak memisah				
	93,8	4,5	M/A	Stabil	Tidak Memisah

Hasil pengujian pH sediaan nanoemulsi aspirin menunjukkan perbedaan dikarenakan konsentrasi etanol 96 % yang bervariasi yaitu 4,0-4,5. Nilai pH ini telah sesuai dengan pH kulit normal manusia (4,0-6,5). Jika nilai pH sediaan terlalu asam atau basa, dapat menimbulkan iritasi kulit pada penggunaan topikal. menyebabkan iritasi pada kulit.

Selanjutnya pada pemeriksaan tipe nanoemulsi diperoleh sediaan terdispersi sempurna dalam fase air (aquadest). Hal ini menunjukkan bahwa sediaan memiliki tipe emulsi minyak dalam air M/A. Hasil tersebut sesuai dengan yang diinginkan, karena basis emulsi tipe M/A mudah dihilangkan dari kulit (Sinko, 2011). Selain itu HLB dari minyak dan surfaktan yang digunakan juga sesuai untuk pembentukan tipe emulsi M/A. Hal ini disebabkan sebagian besar dari komponen yang terdapat di dalam formula bersifat hidrofilik atau polar

sehingga walaupun terdapat komponen yang bersifat hidrofob, tipe nanoemulsi sediaan tetap bersifat minyak dalam air M/A.

Selain evaluasi fisik, juga dilakukan uji stabilitas fisik sediaan menggunakan 2 metode yaitu *cycling test* dan uji mekanik sentrifugasi. Hasil pengamatan *cycling test* selama 3 siklus, kelima formula nanoemulsi aspirin, menunjukkan hasil yang stabil. Sifat organoleptis setelah *cycling test* tidak berubah, tidak terbentuk kristal dan tidak mengalami pemisahan fase. Pengujian *cycling test* ini bertujuan untuk mengetahui bahwa sediaan dapat tetap stabil pada suhu iklim yang berbeda-beda.

Hasil uji sentrifugasi menunjukkan tidak terjadi pemisahan fase pada kelima formula, sehingga dapat dikatakan memiliki kestabilan selama 1 tahun. Uji sentrifugasi bertujuan untuk mengetahui kestabilan sediaan nanoemulsi dengan cara mengamati pemisahan fase setelah

disentrifugasi. Uji ini diperlukan untuk mengetahui efek guncangan pada saat transportasi produk terhadap tampilan fisik produk. Becher menyatakan bahwa sentrifugasi pada 3750 rpm dalam suatu radius 10 cm selama 1 jam setara dengan efek gravitasi kira-kira selama 1 tahun (Rieger, M.M, 1994).

KESIMPULAN

Formulasi nanoemulsi aspitin terbentuk stabil dengan penggunaan etanol 96 % sebagai ko-surfaktan konsentrasi 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %.

DAFTAR PUSTAKA

- American Pharmaceutical Association, 1994, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2^ded). London: The Pharmaceutical Press.
- Haryono, A, 2009, *Pengembangan Nanoemulsi dengan Stabilizer dari Turunan Chitosan*, available from: <http://nano.or.id>.
- Nur Saadah, D., & La Ode ZAHNS, E. (2016). Formulasi lotion tabir surya ekstrak etanol beras merah (*Oryza nivara*). *Kendari: Fakultas Bina Husada*.
- Jones, O., Lesmes, U., Dubin, P., McClements, D, 2010, Effect of Polysaccharide Charge on Formation and Properties of Biopolymer Nanoparticles Created by Heat Treatment of B-Lactoglobulin–Pectin Complexes, *Food Hydrocolloid*, **24**, 2740383.
- Rieger, M.M, 1994, Emulsi, Dalam : *Teori dan Praktek Farmasi Industri I*, Terjemahan : Sitti Suyatmi, Jakarta, UI -Press, 102 – 108.
- Rowe, R.C., Sheskey, P., dan Owen, S.C. (Ed), 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5thed). London: Pharmacheutical Press, Hal 63, 158, 257, 312, 390, 412, 479, 521.
- Shah, P., Bhalodia, D., dan Shelat, P, 2010, Nanoemulsion : A Pharmaceutical Review, *Sys Rev Pharm, India*.
- Shakeel, F., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J., dan Shafiq, S, 2008, Accelerated Stability Testing Of Celecoxib Nanoemulsion Containing Cremophor-EL, *African J Of Pharmacology and Pharm*, 8 (2): 179-183.
- Silva, H. D., Cerqueira, M. A., Souza, B. W., Ribeiro, C., Avides, M. C., Quintas, M. A., Coimbra, J. S. R., Carneiro-da-Cunha, M. W., dan Vicente, A. A, 2011, Nanoemulsions of B-Carotene Using a High Energy Emulsification Evaporation Technique, *Journal Of Food Engineering*, 102: 130-135.
- Sinko, P.J, 2011, *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika* (Joshua Djajajdisastra & Amalia H. Hadinata, Penerjemah) (5^h ed.)

Jakarta : EGC.

Solans, C., Izquierdo, P., Nolla, J., Azemar, N., dan Garcia-Celina, M.J, 2005, *Nano-emulsions*, Current Opinion in Colloid and Interface Science, 102110.

Swarbrick, 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (3rded.), USA Informa Health Care, 1561 – 1564.

Syah, A.N.A, dan Sumangat, D, 2005, *Medium Chain Triglyeride (MC7) : Trigliserida Pada Minyak Kelapa dan Pemanfaatannya*. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan

Pasca Panen Pertanian.

Wilmana, P.F., dan Gan, S, 2007, *Analgesik-Antipiretik Analgesik AntiInflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*, dalam: Gan, S., Setiabudy, R., dan Elysabeth, eds. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK U1, 237-239.