

PENGUJIAN KARAKTERISTIK FISIK TABLET EKSTRAK BUAH JAMBU BIJI (*Psidium guajava*) DENGAN PENAMBAHAN BAHAN PENGHANCUR SODIUM STARCH GLYCOLATE (SSG) SECARA GRANULASI BASAH

Anna Pradiningsih¹, Dimpil¹ dan Nita Hardiyanti¹

¹Program Studi Farmasi STF YPIB Cirebon

Email: annapradiningsih@gmail.com

Received: 9 July 2019; Revised: July 2019; Accepted: August 2019; Available online: August 2019

ABSTRAK

*Guava fruit (*Psidium guajava*) was previously known by the public to increase platelets in dengue fever patients. Sodium Starch Glycolate (SSG) as a destroyer in tablet formula derived from amylose modification. The advantage of using SSG is the relatively cheaper price and is also a good destroyer compared to other destructive ingredients such as agar or amylose. This research is an experimental research with purposive sampling sampling technique. Polpulation in this study were Guava Plants (*Psidium guajava*) and tablet destroyers. This research variable is Guava Fruit Extract (*Psidium guajava*) with the addition of 2%, 5% and 8%. Sodium Starch Glycolate crushers (SSG). The results of the recapitulation table state that for the results of the tablet weight uniformity test and tablet disintegration time there was no effect of Sodium Starch Glycolate on the two tests. Whereas for the Tablet Hardness Test Results and the Fragility of the Tablet there is an influence on the test. Tablets of Guava Fruit Extract (*Psidium Guajava*) with the addition of Sodium Starch Glycolate (SSG) crushers can be made in wet granulation based on certain requirements.*

Kata kunci: *Guava Fruit (*Psidium Guajava*), Sodium Starch Glycolate (SSG), Tablet.*

ABSTRAK

Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) sebelumnya dikenal oleh masyarakat untuk meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah. Sodium Starch Glycolate (SSG) sebagai bahan penghancur pada formula tablet yang berasal dari modifikasi amylose. Keuntungan penggunaan SSG yaitu harganya yang relative lebih murah dan juga merupakan bahan penghancur yang baik jika dibandingkan dengan bahan penghancur yang lainnya misalnya agar atau amylose. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan teknik pengambilan sampel *Purposive Sampling*. Polpulasi pada penelitian ini adalah Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava*) dan bahan penghancur tablet. Variabel penelitian ini Tablet Ekstrak Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) dengan penambahan bahan penghancur Sodium Starch Glycolate (SSG) konsentrasi 2%, 5% dan 8%. Hasil tabel rekapitulasi menyatakan bahwa untuk hasil uji keseragaman bobot tablet dan waktu hancur tablet tidak ada pengaruh bahan penghancur Sodium Starch Glycolate terhadap kedua pengujian tersebut. Sedangkan untuk Hasil Uji Kekerasan Tablet dan Kerapuhan Tablet terdapat pengaruh terhadap pengujian tersebut. Tablet Ekstrak Buah Jambu Biji (*Psidium Guajava*) dengan penambahan bahan penghancur Sodium Starch Glycolate (SSG) dapat dibuat secara granulasi basah berdasarkan persyaratan tertentu.

Kata kunci : Buah Jambu Biji (*Psidium Guajava*), Sodium Starch Glycolate (SSG), Tablet.

PENDAHULUAN

Buah Jambu Biji sebelumnya dikenal oleh masyarakat untuk meningkatkan trombosit pada pasien demam berdarah. Jambu Biji dapat menurunkan BMI (*Body Mass Index*), tubuh pasien obesitas karena mengandung pectin yang larut dalam air (Nancy, 2011). Buah Jambu Biji kaya akan kalium, kalium merupakan komponen penting dari sel dan cairan tubuh berperan menstimulasi kalium yang digunakan untuk mengatur sekresi insulin endogen (USDA, 2010).

Minuman jamu seringkali tidak disukai oleh konsumen karena penyajiannya yang cukup lama, maka untuk mengatasinya dapat dibuat dengan memformulasi ekstrak dari Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) menjadi sediaan tablet. Tablet adalah suatu bentuk sediaan padat kompak dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler. Kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu atau lebih bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan. Tablet yang baik adalah tablet yang memenuhi persyaratan tablet yang ada antara lain keseragaman bobot, keseragaman kadar zat aktif, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan pelepasan obatnya (Depkes RI, 1995).

Sodium Starch Glycolate (SSG) sebagai bahan penghancur pada formula tablet yang berasal dari modifikasi amyllum. Keuntungan penggunaan SSG yaitu harganya yang relative lebih murah dan juga merupakan bahan penghancur yang baik jika dibandingkan dengan bahan penghancur yang lainnya misalnya agar atau amyllum. SSG sebagai bahan penghancur dalam formula tablet digunakan rentang kadar antara 2% - 8% (Rowe et al, 2003: 581-584).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan teknik pengambilan sampel *Purposive Sampling*. Polpulasi pada penelitian ini adalah Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava*) dan bahan penghancur tablet. Variabel penelitian ini Tablet Ekstrak Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) dengan penambahan bahan penghancur *Sodium Starch Glycolate* (SSG) konsentrasi 2%, 5% dan 8%. Pembuatan Ekstrak dilakukan dengan metode maserasi selama 7 hari. Pada 5 hari pertama merendam 100 g serbuk simpisia dengan pelarut etanol 70% sebanyak 750 ml dilanjutkan remaserasi pada hari kedua dengan menambahkan 250 ml pelarut (Depkes RI, 1979). Metode pembuatan tablet dengan menggunakan granulasi basah dimana zat berkhasiat, zat pengisi dan zat penghancur dicampur baik – baik lalu dibasahi dengan larutan bahan pengikat. Metode granulasi basah baik digunakan untuk membuat tablet dari ekstrak bahan alam bila dibandingkan dengan menggunakan metode pembuat tablet yang lain.

Tablet yang telah dibuat kemudian diuji stabilitasnya dengan menggunakan metode dipercepat selama 28 hari dengan pengujian kualitas granul dan pengujian kualitas tablet. Uji kualitas Granul mencakup pengujian kadar air, waktu alir granul, uji pengetapan dan uji sudut diam. Sedangkan untuk uji kualitas tablet mencakup pengujian keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi Tanaman menyatakan bahwa benar penelitian ini menggunakan Tanaman Jambu Biji Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava*) dilakukan di laboratorium farmakologi STF YPIB Cirebon dengan menggunakan literature buku Flora of Java. Ekstrak dibuat dengan cara maserasi dengan rendemen ekstrak 28,54%.

Tabel. Formula Tablet Ekstrak Buah Jambu Biji

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Keterangan
Ekstrak Buah Jambu Biji	67, 5 mg	67, 5 mg	67, 5 mg	Bahan Aktif
Magnesium stearate	5 mg	5 mg	5 mg	Pelicin
Natrium Benzoat	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	Pengawet
Avicel pH 101	100 mg	100 mg	100 mg	Pengisi
SSG	10 mg	25 mg	40 mg	Pengahncur
Chocolate Brown	0,75 mg	0,75 mg	0,75 mg	Pewarna
Larutan PVP	65 mg	65 mg	65 mg	Pengikat
Amyllum	251, 25 mg	236,25 mg	221, 25 mg	Pengisi

1. Hasil Uji Kualitas Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Tabel 2. Hasil Uji Kualitas Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Formulasi	Granul Basah	Granul Kering
I	40,21	39,48
II	64,22	62,98
III	58,48	56,46

a. Uji Kadar Air Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Formulasi I

$$\% LOD = \frac{40,21 - 39,48}{40,21} \times 100 \% = 1,81 \%$$

$$\% MC = \frac{40,21 - 39,48}{39,48} \times 100 \% = 1,85 \%$$

Formulasi II

$$\% LOD = \frac{64,22 - 62,98}{64,22} \times 100 \% = 1,93 \%$$

$$\% MC = \frac{64,22 - 62,98}{62,98} \times 100 \% = 1,96\%$$

Formulasi III

$$\% LOD = \frac{58,48 - 56,46}{58,48} \times 100 \% = 3,45 \%$$

$$\% LOD = \frac{58,48 - 56,46}{56,46} \times 100 \% = 3,57 \%$$

b. Uji Waktu Alir Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Tabel 3. Uji Waktu Alir Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Replikasi	Waktu Alir Granul (detik)		
	X1	X2	X3
1	9	7	8
2	10	10	8
3	9	8	7
Total	28	25	23
Rata – Rata	9,33	8,33	7,67

Hasil penelitian menyatakan bahwa waktu alir granul dari ketiga formulasi cukup baik hal ini dikarenakan tidak ada waktu alir granul yang melebihi standar yaitu tidak boleh lebih dari 10 detik.

c. Uji Pengetapan Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Formulasi I

$$5 \text{ menit} = \frac{100 - 92}{100} \times 100 \% = 8 \%$$

$$10 \text{ menit} = \frac{100 - 87}{100} \times 100 \% = 13 \%$$

$$25 \text{ menit} = \frac{100 - 76}{100} \times 100 \% = 24 \%$$

$$5 \text{ menit} = \frac{100 - 74}{100} \times 100 \% = 26 \%$$

Formulas I

$$5 \text{ menit} = \frac{100 - 87}{100} \times 100 \% = 13 \%$$
$$10 \text{ menit} = \frac{100 - 80}{100} \times 100 \% = 20 \%$$
$$25 \text{ menit} = \frac{100 - 75}{100} \times 100 \% = 25 \%$$
$$50 \text{ menit} = \frac{100 - 73}{100} \times 100 \% = 27 \%$$

Formulas II

$$5 \text{ menit} = \frac{100 - 94}{100} \times 100 \% = 6 \%$$
$$10 \text{ menit} = \frac{100 - 88}{100} \times 100 \% = 12 \%$$
$$25 \text{ menit} = \frac{100 - 85}{100} \times 100 \% = 15 \%$$
$$50 \text{ menit} = \frac{100 - 83}{100} \times 100 \% = 17 \%$$

Hasil penelitian menyatakan bahwa uji pengetapan yang paling baik adalah pada formulasi III hal ini dikarenakan pada formulasi III tidak ada yang melebihi standar uji pengetapan yaitu 20 %. Sedangkan pada Formulasi I pada menit ke 25 dan menit ke 50 keduanya melampaui standar yaitu 24 % dan 26 %. Untuk formulasi II pada menit ke 25 dan menit ke 50 juga melampaui standar yaitu 25 % dan 27 %.

d. Uji Sudut Diam Granul Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Bijii (*Psidium guajava*)

Formulas I

$$\tan \beta = \frac{4,2}{6,8} = 0,61 = 31,38^\circ$$
$$\tan \beta = \frac{4,1}{5,8} = 0,71 = 35,37^\circ$$
$$\tan \beta = \frac{5}{5,2} = 0,96 = 43,83^\circ$$

Formulas II

$$\tan \beta = \frac{3,5}{6} = 0,58 = 30,26^\circ$$
$$\tan \beta = \frac{4}{5,5} = 0,73 = 36,03^\circ$$
$$\tan \beta = \frac{3,8}{5,9} = 0,64 = 32,78^\circ$$

Formulas III

$$\tan \beta = \frac{3}{5,6} = 0,58 = 28,18^\circ$$
$$\tan \beta = \frac{3,2}{5,2} = 0,61 = 31,60^\circ$$
$$\tan \beta = \frac{4}{5,5} = 0,75 = 36,03^\circ$$

2. Hasil Uji Kualitas Tablet Ekstrak Kulit Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

a. Uji Keseragaman Bobot Tablet

Tabel 3. Uji Keseragaman Bobot Tablet (per tablet)

No	Formula I 2%			Formula II 5%			Formula III 8%		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	490	530	450	530	500	530	530	480	490
2	510	540	480	540	500	520	570	480	500
3	510	480	480	570	500	500	490	500	500
4	550	500	510	540	500	500	520	510	480
5	550	500	510	550	480	570	530	500	520
6	520	510	520	490	450	500	540	500	500
7	500	510	520	440	520	490	550	520	500
8	440	480	510	580	550	490	500	480	510
9	520	500	520	460	500	510	480	450	490
10	500	500	490	610	510	500	540	520	480
11	500	490	450	580	490	500	520	470	480
12	500	530	400	550	430	470	570	470	490
13	520	500	470	560	430	450	540	510	500
14	480	520	510	610	410	540	540	490	500
15	470	530	470	570	420	570	560	490	500
16	540	530	510	530	480	500	520	500	480
17	550	440	470	550	510	540	540	540	470
18	480	510	500	500	500	510	500	530	470
19	520	470	530	490	500	500	510	550	530
20	470	450	420	580	510	490	500	530	500
TOTAL	10120	10020	9720	10830	9690	10180	10550	10020	9890
RATA-RATA	506	501	486	541.5	484.5	509	527.5	501	494.5

b. Uji Kekerasan Tablet

Tabel 4. Uji Kekerasan Tablet (Kg)

No	Formula I 2%			Formula II 5%			Formula III 8%		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	6	5	7	5	4	5	4	2	4
2	4	6	4	4	3	5	3	5	4
3	7	3	4	3	4	2	1	5	3
4	2	4	5	7	3	3	1	4	1
5	3	5	4	4	4	4	1	1	3
6	6	8	6	3	5	5	3	1	2
7	3	7	5	3	3	6	2	2	3
8	4	6	5	6	4	6	4	3	7
9	6	6	2	3	4	4	5	4	5
10	6	4	2	4	6	2	2	1	3
TOTAL	47	54	44	42	40	42	26	28	35
RATA-RATA	4.7	5.4	4.4	4.2	4	4.2	2.6	2.8	3.5

c. Uji Kerapuhan Tablet

Formulasi I (2%)

Replikasi 1 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,42

Berat 20 Tablet setelah diuji : 9,82

$$F = \frac{W1 - W2}{W1} \times 100\%$$
$$F = \frac{10,42 - 9,82}{10,42} \times 100\% = 5,76\%$$

Replikasi 2 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,37

Berat 20 Tablet setelah diuji : 9,72

$$F = \frac{10,37 - 9,72}{10,37} \times 100\% = 6,17\%$$

Replikasi 3 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,56

Berat 20 Tablet setelah diuji : 9,90

$$F = \frac{10,56 - 9,90}{10,56} \times 100\% = 6,25\%$$

Formulasi II (5%)

Replikasi 1 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,42

Berat 20 Tablet setelah diuji : 10,33

$$F = \frac{10,42 - 10,33}{10,42} \times 100\% = 0,86\%$$

Replikasi 2 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,38

Berat 20 Tablet setelah diuji : 10,27

$$F = \frac{10,38 - 10,27}{10,38} \times 100\% = 1,06\%$$

Replikasi 3 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,40

Berat 20 Tablet setelah diuji : 10,37

$$F = \frac{10,40 - 10,37}{10,40} \times 100\% = 0,28\%$$

Formulasi III (8%)

Replikasi 1 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,79

Berat 20 Tablet setelah diuji : 10,68

$$F = \frac{10,79 - 10,68}{10,79} \times 100\% = 1,01\%$$

Replikasi 2 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,66

Berat 20 Tablet setelah diuji : 10,56

$$F = \frac{10,66 - 10,56}{10,66} \times 100\% = 0,93\%$$

Replikasi 3 :

Berat 20 tablet sebelum diuji : 10,88

Berat 20 Tablet setelah diuji : 10,84

$$F = \frac{10,88 - 10,84}{10,88} \times 100\% = 0,37\%$$

Tabel 5. Uji Kerapuhan Tablet (dalam persen)

No	Formula I (2%)	Formula II (5%)	Formula III (8%)
1	5.76	0.86	1.01
2	6.17	1.06	0.93
3	6.25	0.28	0.37
TOTAL	18.18	2.20	2.31
RATA-RATA	6.06	0.73	0.77

d. Uji Waktu Hancur Tablet

Tabel 6. Uji Waktu Hancur Tablet (satuan menit)

No	Formula I (2%)	Formula II (5%)	Formula III (8%)
1	5.39	8.3	6.11
2	6.63	7.2	8.37
3	6.21	6.25	7.59
TOTAL	18.23	21.75	22.07
RATA-RATA	6.08	7.25	7.36

Hasil penelitian menyatakan bahwa waktu alir granul dari ketiga formulasi cukup baik hal ini dikarenakan tidak ada waktu alir granul yang melebihi standar yaitu tidak boleh lebih dari 10 detik. Kemudian untuk uji pengetapan yang paling baik adalah pada formulasi III hal ini dikarenakan pada formulasi III tidak ada yang melebihi standar uji pengetapan yaitu 20 %. Sedangkan pada Formulasi I pada menit ke 25 dan menit ke 50 keduanya melampaui standar yaitu 24 % dan 26 %. Untuk formulasi II pada menit ke 25 dan menit ke 50 juga melampaui standar yaitu 25 % dan 27 %. Sedangkan untuk uji sudut diam Formulasi II dan Formulasi II cukup baik, hal ini dikarenakan sudut diam pada formula tersebut tidak ada yang melebihi standar yaitu 40°. Sedangkan pada formulasi I untuk pengujian ke 3 sudut diam kurang baik hal ini dikarenakan sudut diam melebihi standar yaitu 43,83°.

Hasil penelitian menyatakan bahwa hasil rata-rata kekerasan tablet untuk Formula III tidak memenuhi persyaratan karena beberapa data dibawah rentang minimal yaitu 4 kg. Sedangkan untuk Formula I dan Formula II sudah memenuhi persyaratan yaitu rentang minimal 4 kg.

Hasil penelitian menyebutkan bahwa hasil dari uji kerapuhan tablet untuk Formula I tidak memenuhi persyaratan dikarenakan nilai kerapuhan tablet lebih dari 0,8% sedangkan untuk Formula II dan III sudah memenuhi persyaratan yaitu dibawah 0,8%. Hasil penelitian menyatakan bahwa dari hasil data yang didapat dari ketiga formulasi memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yaitu tidak lebih dari 15 menit.

Hasil tabel rekapitulasi menyatakan bahwa untuk hasil uji keseragaman bobot tablet dan waktu hancur tablet tidak ada pengaruh bahan penghancur Sodium Starch Glycolate terhadap kedua pengujian tersebut. Sedangkan untuk Hasil Uji Kekerasan Tablet dan Kerapuhan Tablet terdapat pengaruh terhadap pengujian tersebut.

KESIMPULAN

Tablet ekstrak buah Jambu Biji (*Psidium Guajava*) dengan penambahan bahan penghancur *Sodium Starch Glycolate* (SSG) dapat dibuat secara granulasi basah berdasarkan persyaratan tertentu

DAFTAR PUSTAKA

- American Pharmaceutical Association, 1970. *The Nation Formulary*. Thirteenth Edition, Washington, DC. Mark Printing Company , Easton. PA
- Anggraini, Wenny. Efek Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2008.
- Anief, Moh, 1987, *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta : Fakultas Farmasi UGM
- Anonim. 2009. Pengaruh Rebusan Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) Terhadap Glukosa Darah Tikus Putih Diabetes.
- Ansel HC. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim. Jakarta: UI-Press; 1998.
- Augburger, L, Larry,. 1994. *The Characterization and Function of Never “ Super Disintegrant” and Their Role in Direct Compression*, Jakarta : Seminar on Direct Compression Technology.
- Departemen Kesehatan RI, 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed IV, Jakarta : Depkes RI
- Farmakope Indonesia Edisi III, 1979. Jakarta : Depkes RI
- Gutierrez M.P., Mitchel S., and Solis R. V. *Psidium guajava; A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology*. *Journal of Ethnopharmacology* 117 (2008) 1- 27, 2008.
- Kohli, 1991. *Drug Formulation Manual*, First Edition. New Delhi : Eastren Publisher
- Lachman, L., Herbeart A.L., Joseph L.,K. 1989, Teori dan *Praktek Farmasi Industri*. Diterjemahkan oleh Suyatmi, S.Pd. Ed.3. Jilid I. Jakarta : UI Press
- Lachman, L., Herbeart A.L., Joseph L.,K. 1994, Teori dan *Praktek Farmasi Industri*. Diterjemahkan oleh Suyatmi, S.Pd. Ed.3. Jilid I. Jakarta : UI Press
- Miller., 1971, *Pills and Tablets in Martin, Dispensing or Medicatin*, 7th Ed. Mask Publishing Company, Easton. Pennsylvania
- Moch. Nazir. (2003), Metode Penelitian, Salemba Empat, Jakarta, 63.
- Notoatmodjo, S 2002, Metode Penelitian Kesehatan, Rineka Cipta, Jakarta
- Parikh, D, M., 1997, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, New York : Marcel Dekker Inc.
- Rowe, R, C., Sheskey, P.J., 2003, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Fourth Edition. American Pharmaceutical Association. Washington DC, USA.
- Siregar, CH,J.. 1992. Prosedur Validasi Dalam Industri Farmasi. Seminar Bandung : FMIPA ITB.
- Srivastava, Pranati and Rishabha, Malviya. *Sources of pectin, extraction and its application in Pharmaceutical industry- An overview*. *Indian Journal of Natural Product and Resources*. Vol. 2, pp. 10-18, 2011
- Sugiyono, 2006, *Statistika Untuk Penelitian*, Alfabate, Bandung
- Sugiyono . 2011. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R & D*. Bandung : Alfabeta
- United States Departement of Agriculture (USDA). 2010. Food Composition. www.nal.usda.gov diakses tanggal 1 Februari 2016
- Van steenis, C.G.G.J.,1947, Flora untuk sekolah, diterjemahkan oleh soerjowinoto, M., Jurusan Botnai Universitas Gadjah Mada. Pradnya Pratama. Jakarta.
- Voight, R., 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wade, A, Weller, J. P., 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2th Edition. Washington DC : American Pharmaceutical Association
- Wade, A. 1982. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. Twenty Eight Edition. London : The Pharmaceutical Press
- Wikarsa, S dan Siregar, Charles J.p. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-dasar Praktis. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2010. Hal. 1-3, 145-182.