

Uji Viabilitas Nanopartikel Ekstrak Kulit Buah Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Fibroblas Gingiva

(Viability Test of Robusta Coffee Fruit Peel Extract Nanoparticles (*Coffea canephora*) on Gingival Fibroblasts)

Happy Harmono¹, I Dewa Ayu Ratna Dewanti¹, Riska Dwi Fajariyanti²

¹ Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

² Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

Abstrak

Kulit buah kopi robusta mengandung metabolit sekunder seperti saponin, polifenol, alkaloid, dan flavonoid yang dapat berperan sebagai agen antiinflamasi dan antioksidan. Sementara itu, bentuk nanopartikel memiliki keunggulan berupa kelarutan yang tinggi, meningkatkan kekerasan gigi, dan tidak merusak enamel. Sebagai bahan herbal alternatif, salah satu syaratnya adalah bahan tersebut harus *viabel* terhadap sel-sel rongga mulut, seperti fibroblas gingiva. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis viabilitas dari nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta (*Coffea canephora*) konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; dan 250 µg/ml terhadap fibroblas gingiva. Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium eksperimental yang terbagi dalam kelompok kontrol dan 6 kelompok perlakuan yaitu konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; dan 250 µg/ml. Metode yang digunakan dalam uji viabilitas ini adalah MTT assay pada fibroblas gingiva. Data absorbansi dibaca menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 560 nm. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam viabilitas sel di antara berbagai kelompok konsentrasi. Nilai viabilitas tertinggi terdapat pada kelompok fibroblas yang menerima perlakuan nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta dengan konsentrasi 31,25 µg/ml, dengan nilai sebesar 118%, sedangkan nilai viabilitas terendah yaitu 25,8% tercatat pada kelompok yang diberi perlakuan dengan konsentrasi 250 µg/ml. Nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta pada konsentrasi 15,62 µg/ml, 31,25 µg/ml, dan 62,5 µg/ml bersifat *viabel*, dengan viabilitas tertinggi pada konsentrasi 31,25 µg/ml, sedangkan pada konsentrasi 125 µg/ml dan 250 µg/ml bersifat tidak *viabel* terhadap fibroblas gingiva.

Kata kunci: Fibroblas, Kulit buah kopi robusta, MTT assay, Uji viabilitas

Abstract

Robusta coffee fruit skin contains secondary metabolites such as saponins, polyphenols, alkaloids, and flavonoids, which can act as anti-inflammatory and antioxidant agents. Meanwhile, the form of nanoparticles has the advantage of high solubility, increases tooth hardness, and does not damage enamel. As a alternative herbal ingredients, one of the ingredients is *viabel* to oral cavity cells, such as gingiva Fibroblasts. This study aims to analyze the viability of nanoparticles from robusta coffee fruit skin extract (*Coffea canephora*) at concentrations of 7.81, 15.62, 31.25, 62.5, 125, and 250 µg/ml against gingival fibroblasts. This study is experimental laboratory research. This study used a control group and six treatment groups with concentrations of 7.81, 15.62, 31.25, 62.5, 125, and 250 µg/ml. The method used in this viability test is the MTT assay on gingival fibroblast. Absorbance data were read using a spectrophotometer at a wavelength of 560 nm. The study results demonstrated significant differences in cell viability across the various concentration groups. The highest fibroblast viability was observed in the treatment group receiving robusta coffee peel extract nanoparticles at a concentration of 31.25 µg/ml, reaching 118%, whereas the lowest viability (25.8%) was recorded in the group treated with a concentration of 250 µg/ml. Nanoparticles of robusta coffee fruit peel extract at concentrations of 15.62 µg/ml, 31.25 µg/ml, and 62.5 µg/ml are *viabel*, with the highest viability observed at 31.25 µg/ml, while at concentrations of 125 µg/ml and 250 µg/ml are non-viable against gingival fibroblasts.

Keywords: Fibroblast, MTT assay, Robusta coffee fruit skin, Viability test

Korespondensi (Correspondence): Riska Dwi Fajariyanti, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl. Kalimantan No. 37, Sumbersari, Jember, Indonesia. Email: riskafajariyanti0404@gmail.com

Jawa Timur merupakan penghasil utama kopi robusta di Indonesia, dengan Kabupaten Jember sebagai salah satu penyumbang produksi terbesar. Proses pengolahan kopi menghasilkan limbah kulit buah kopi yang jumlahnya mencapai 40-45% dari total bahan, namun pemanfaatannya masih sangat terbatas, terutama dalam bidang kesehatan gigi dan mulut, di mana limbah ini umumnya hanya digunakan sebagai pakan ternak.^{1,2} Padahal, kulit buah kopi robusta mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti asam amino, protein, polifenol, katekin, antosianin, betakaroten, dan vitamin C yang memiliki potensi sebagai bahan alternatif herbal.³ Polifenol dalam kulit kopi robusta memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab infeksi mulut serta mendukung proses penyembuhan luka melalui stimulasi proliferasi dan sintesis kolagen fibroblas.⁴

Pemanfaatan kulit buah kopi robusta sebagai bahan herbal di bidang kedokteran gigi tidak hanya dapat mengurangi limbah, tetapi juga meningkatkan nilai ekonomis produk

sampingan tersebut. Namun, penggunaan bahan herbal sebagai biomaterial harus memenuhi persyaratan biokompatibilitas, termasuk tidak bersifat toksik bagi sel jaringan mulut. Oleh karena itu, uji viabilitas pada fibroblas gingiva, yang merupakan sel utama jaringan ikat gingiva dan bersifat sensitif terhadap bahan toksik, menjadi penting untuk menilai keamanan bahan tersebut. Metode MTT (*Methylthiazol Tetrazolium assay*) dipilih karena keunggulannya dalam mengukur viabilitas sel secara akurat dan efisien.⁵

Dalam penelitian ini, ekstrak kulit buah kopi robusta dikembangkan dalam bentuk nanopartikel berukuran 1-100 nm untuk meningkatkan penetrasi dan efektivitasnya di jaringan mulut. Nanopartikel memiliki keunggulan seperti penggunaan dapat pada konsentrasi rendah, penetrasi tinggi ke enamel dan mukosa, serta memiliki kemampuan untuk remineralisasi gigi dan dapat meningkatkan estetika. Namun, ukuran yang sangat kecil juga berpotensi menimbulkan toksisitas seluler, sehingga diperlukan evaluasi viabilitas yang cermat.^{6,7}

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasta gigi yang mengandung ekstrak kulit buah kopi robusta memiliki sifat fisikokimia sesuai standar dan dapat meningkatkan viabilitas sel neutrofil.³ Selain itu, ekstrak pektin limbah kulit kopi robusta terbukti tidak toksik terhadap fibroblas pulpa manusia pada konsentrasi tertentu.⁸ Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis viabilitas nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; dan 250 µg/ml pada fibroblas gingiva untuk menentukan tingkat keamanan dan potensi penggunaannya sebagai bahan herbal dalam kedokteran gigi.

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *the post only control group design* ini telah mendapatkan *ethical clearance* yang dikeluarkan Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran gigi Universitas Jember dengan No.2802/UN28.8/KEPK/DL/2024. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pangan Fungsional dan Nutrasetikal Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember untuk pembuatan nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta dan di Laboratorium Kedokteran Biomolekuler Center for Development of Advanced Science and Technology (CDAST) Universitas Jember untuk pembuatan kultur dan uji viabilitas fibroblas dari bulan September-November 2024. Variabel bebas adalah nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta menggunakan serial dilution dengan dosis konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; 250 µg/ml. Variabel Terikat adalah pengaruh nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta terhadap viabilitas fibroblas gingiva. Variabel terkontrol adalah metode ekstraksi dan waktu inkubasi.

Kulit buah kopi robusta didapatkan dari Pusat Penelitian Kopi dan Kakao Jember kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan larutan etanol 96% dan dibuat nanopartikel secara kimiawi dengan metode ion gelasi.^{9,10} Selanjutnya dilakukan pengenceran menggunakan serial dilution. Sampel penelitian yang digunakan adalah fibroblas gingiva yang diperoleh dari stok kultur primer fibroblas koleksi dari Laboratorium Kedokteran Molekuler CDAST Universitas Jember. Fibroblas dikultur dalam media DMEM, ditambahkan 10 % FBS, 2% *penicillin-streptomycin*, dan 0.5% *amphotericin*. Kemudian diinkubasi ke dalam inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C selama 2 hari. Panen sel dilakukan setelah mencapai 80% konfluen.^{5,11}

Pada penelitian ini digunakan kelompok kontrol dan 6 kelompok perlakuan yaitu konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; dan 250 µg/ml. Proses uji viabilitas yaitu fibroblas ditanam pada microplate 96 well dengan kepadatan 5x10³ sel/sumuran dengan media DMEM, ditambahkan 5% FBS dan diinkubasi selama 72 jam. Kemudian, medium diganti dan ditambahkan larutan uji berbagai konsentrasi dengan co-solvent DMSO dengan tiap konsentrasi sebanyak 3 sumuran. Amati di bawah mikroskop inverted pada perbesaran 4x. Setelah itu diinkubasi selama 24

jam dan ditambahkan larutan MTT sebanyak 100 µl dan diinkubasi kembali selama 4 jam dalam inkubator CO₂ 5%, 37°C, reaksi dihentikan dengan penambahan stopper SDS 10% dalam 0,1N HCl, plate dibungkus dan dimasukkan ke dalam ruang gelap. Data absorbansi dibaca dengan spektrofotometer pada λ 560 nm, dan dinyatakan dalam optical density (OD), kemudian hasil dikonversi ke dalam rumus persentase viabilitas sel. Menghitung IC₅₀ menggunakan Graph Pad Prism.¹¹

Persentase Viabilitas Sel:

$$\frac{\text{Absorbansi perlakuan} - \text{absorbansi media}}{\text{Absorbansi kontrol sel} - \text{absorbansi media}} \times 100\%$$

Hasil pengukuran yang diperoleh diinterpretasikan sesuai dengan Tabel 1.

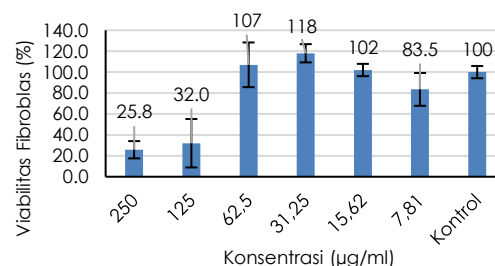
Tabel 1. Klasifikasi toksisitas berdasarkan viabilitas sel

% viabilitas sel	Toksitas
> 90 %	Biokompatibel
60 - 90 %	Toksik ringan
30 - 59 %	Cukup toksik
< 30 %	Sangat toksik

Data dilakukan analisis dengan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS). Normalitas data diuji dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene*, selanjutnya dilakukan analisis data *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan bermakna tiap kelompok.

HASIL

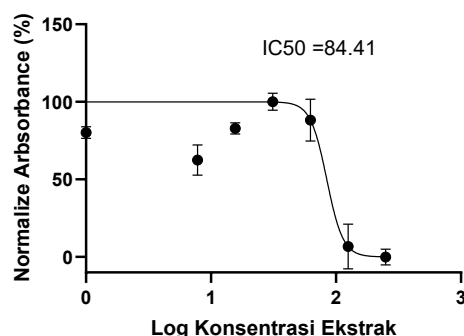
Hasil penelitian diperoleh nilai rata-rata persentase kehidupan sel seperti pada tabel berikut ini.



Gambar 1. Diagram batang persentase viabilitas fibroblas yang telah terpapar nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta

Nilai viabilitas paling tinggi berada pada kelompok perlakuan nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta dengan konsentrasi 31,25 µg/ml yaitu sebesar 118%. Sedangkan pada kelompok perlakuan nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta dengan konsentrasi 250 µg/ml memiliki persentase viabilitas fibroblas paling rendah yaitu sebesar 25,8%. Selanjutnya hasil perhitungan viabilitas sel digunakan untuk mengetahui nilai IC₅₀ dari rentang konsentrasi nanopartikel ekstrak kulit

buah kopi robusta menggunakan *Graph Pad Prism*.



Gambar 2. Grafik perhitungan nilai IC_{50}

Berdasarkan grafik, diperoleh nilai IC_{50} sebesar 84,41 $\mu\text{g/ml}$. IC_{50} merupakan nilai yang menunjukkan konsentrasi suatu senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan 50% sel hidup dalam kultur.¹² Data yang telah diperoleh selanjutnya dilakukan analisis statistika menggunakan aplikasi SPSS 25.0 Software. Berdasarkan hasil uji normalitas *shapiro wilk* dan uji homogenitas/levene didapatkan hasil yaitu semua kelompok perlakuan memiliki nilai signifikan $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa semua kelompok perlakuan berdistribusi normal dan bersifat homogen. Selanjutnya dilakukan analisis data *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan bermakna tiap kelompok (lihat Tabel 2).

Tabel 2. Uji *Post Hoc LSD* persentase viabilitas fibroblas yang diberi perlakuan nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta

Kelompok ($\mu\text{g/ml}$)	Kontrol	7,81	15,62	31,25	62,5	125	250 μ
Kontrol		0,182	0,839	0,142	0,553	0,000*	0,000*
7,81			0,130	0,010*	0,064	0,001*	0,000*
15,62				0,199	0,695	0,000*	0,000*
31,25					0,360	0,000*	0,000*
62,5						0,000*	0,000*
125							0,601
250							

Berdasarkan hasil uji statistik parametrik *One Way Anova*, didapatkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan yaitu pada kelompok kontrol dengan konsentrasi 125 $\mu\text{g/ml}$ dan konsentrasi 250 $\mu\text{g/ml}$, pada konsentrasi 7,81 $\mu\text{g/ml}$ dengan konsentrasi 31,25 $\mu\text{g/ml}$, pada konsentrasi 125 $\mu\text{g/ml}$ dengan konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; dan konsentrasi 62,5 $\mu\text{g/ml}$, pada konsentrasi 250 $\mu\text{g/ml}$ dengan konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; dan 62,5 $\mu\text{g/ml}$.

PEMBAHASAN

Hasil uji viabilitas menunjukkan bahwa konsentrasi nanopartikel ekstrak kulit kopi robusta memengaruhi tingkat kelangsungan hidup fibroblas. Pada nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta konsentrasi 7,81 $\mu\text{g/ml}$ memiliki nilai viabilitas sel sebesar 83,5% yang berarti bahwa konsentrasi 7,81 $\mu\text{g/ml}$ merupakan konsentrasi yang bersifat toksik ringan karena nilai viabilitasnya

berada di rentang 60 - 90% (lihat Tabel 1). Hal ini mungkin disebabkan oleh karena semakin seringnya pengenceran pada ekstrak sehingga dapat mengurangi kandungan kimia dalam ekstrak tersebut, sehingga perbandingan kandungan kimia dalam ekstrak menjadi lebih rendah dibandingkan dengan kandungan media pada well.⁵

Konsentrasi 31,25 $\mu\text{g/ml}$ menghasilkan viabilitas tertinggi (118%), diikuti oleh konsentrasi 15,62 $\mu\text{g/ml}$ dan 62,5 $\mu\text{g/ml}$ yang juga menunjukkan viabilitas $>90\%$, sehingga dikategorikan tidak toksik dan aman digunakan (lihat Tabel 1). Kenaikan viabilitas ini diduga karena kandungan antioksidan alami seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin dalam ekstrak yang mampu mengikat radikal bebas dan mencegah kerusakan sel, serta merangsang proliferasi fibroblas melalui peningkatan kerja faktor pertumbuhan TGF- β 1. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan aktivitas antioksidan kuat pada ekstrak kulit kopi robusta dan efek proliferasi pada fibroblas pulpa manusia.^{5,13}

Sebaliknya, konsentrasi tinggi yaitu 125 $\mu\text{g/ml}$ dan 250 $\mu\text{g/ml}$ menunjukkan viabilitas rendah (32% dan 25,8%), yang berarti bersifat toksik (lihat Tabel 1). Penurunan viabilitas ini diperkirakan akibat sifat prooksidan flavonoid pada konsentrasi tinggi yang menghambat DNA topoisomerase, menyebabkan kerusakan DNA dan apoptosis sel. Selain itu, tanin dalam konsentrasi tinggi dapat menimbulkan efek genotoksik dengan menghambat aktivitas proteasom yang penting untuk proliferasi sel. Alkaloid dan saponin juga berkontribusi terhadap sitotoksitas melalui penghambatan mitosis, gangguan sitoskeleton, dan induksi apoptosis melalui jalur mitokondria.^{11,14,15}

Nilai IC_{50} yang diperoleh sebesar 84,41 $\mu\text{g/ml}$ mengindikasikan bahwa nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta memiliki sitotoksitas moderat, karena sesuai dengan kategori toksitas bahan biologis yaitu pada rentang 21-200 $\mu\text{g/ml}$. Analisis statistik menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan konsentrasi tinggi (125 dan 250 $\mu\text{g/ml}$), sementara konsentrasi rendah hingga sedang tidak berbeda signifikan dengan kontrol. Hasil analisis statistik juga menegaskan bahwa konsentrasi di bawah 62,5 $\mu\text{g/ml}$ relatif aman untuk fibroblas gingiva.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa Nanopartikel ekstrak kulit buah kopi robusta konsentrasi 15,62 $\mu\text{g/ml}$; 31,25 $\mu\text{g/ml}$; dan 62,5 $\mu\text{g/ml}$ bersifat viabel dengan konsentrasi 31,25 $\mu\text{g/ml}$ memiliki nilai viabilitas paling tinggi, sedangkan pada konsentrasi 250 $\mu\text{g/ml}$ dan 125 $\mu\text{g/ml}$ bersifat non viabel terhadap fibroblas gingiva. Keterbatasan penelitian ini adalah penggunaan ekstrak kulit buah kopi robusta secara utuh sehingga belum dapat dipastikan senyawa aktif mana yang paling berperan dalam mempengaruhi viabilitas sel. Selain itu, uji *in vitro* tidak menggambarkan interaksi kompleks dalam jaringan hidup yang dapat memengaruhi respons seluler. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengidentifikasi komponen bioaktif spesifik dan

menguji efeknya dalam model biologis yang lebih kompleks serta rentang konsentrasi antara 62,5 µg/ml dan 125 µg/ml untuk menentukan batas aman dan efektif penggunaan nanopartikel ekstrak ini sebagai bahan herbal di bidang kedokteran gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Febriani, A., Siti K., & Vilya S. Studi Literatur Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun, Kulit Buah, Biji Kopi Arabika (*Coffea arabica*) dan Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Berbagai Bakteri. *Sainstech Farma*. 2023;16(2):94-102.
2. Indrayani, N. M. K., Sunaryono, J. G., & Purwanti, E. W. Analisis Nilai Tambah Kulit Kopi Arabika (*Coffea Arabica*) Sebagai Produk Olahan I Celup Cascara Di Desa Tajji Kecamatan Jabung Kabupaten Malang. *Jurnal Pengolahan Pangan*. 2022;7(2):67-74.
3. Dewanti, I.D.A.R., & R. Widi. E.Y. The Toothpaste's Containing Coffee bean Skin Demonstrated the Specific Physicochemical Properties, Inhibited the Growth of *Streptococcus mutans* and Increased the Viability of Neutrophil. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2022;15(1):66-71.
4. Ermawati, T., Harmono, H., & Kartikasari, D. Effectiveness Of Robusta Coffee Bean Extract Gel On Collagen Fibers Density In Post-Gingivectomy Wound Healing. *ODONTO Dental Journal*. 2021;8(1):45-53.
5. Sulisty, L. E., Fibryanto, E., & Melaniwati, M. Uji Sitotoksitas Sediaan Baru Pasta Ca (Oh) 2 Terhadap Sel Fibroblas (In Vitro). *Cakradonya Dental Journal*. 2023;15(1):17-22.
6. Siagian, R. Pengaruh morfologi serbuk silika nanopartikel terhadap efektivitas poles pewarnaan gigi. *Jurnal Material Kedokteran Gigi*. 2020;3(2):39-45.
7. Pindobilowo, Ariani, D., & Puspitasari, D. Penggunaan Nanopartikel sebagai Bahan Pencegahan Penyakit Gigi dan Mulut. *Formosa Journal of Applied Sciences (FJAS)*. 2024;3(4):2123-2134.
8. Muslihah, K., Sumono, A., & Fatmawati, D. W. A. Uji Sitotoksitas Ekstrak Pektin Limbah Kulit Buah Kopi Robusta (*Coffea canephora*) pada Kultur Sel Fibroblas Pulpa Gigi Manusia (Cytotoxicity Effect of Pectin Extract from *Coffea Robusta* (*Coffea canephora*) Fruit Peels on Human Dental Pulp Fibroblasts Cel. *Pustaka Kesehatan*. 2018;6(1):173.
9. Dewanti, I. D. A. R., Indahyani, D. E., & Yani, R. W. E. Antimicrobial activity of toothpaste containing coffee pulp and silver skin and its effect on tooth hardness and roughness. *Coffee Science*. 2023;1013;18(2117): 1-7.
10. Ariani, L. W., & Purwanto, U. R. E. Formulasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa Sinensis L.*). *Repository Stifar*. 2021;2: 4-5.
11. Rahayu, Y.C., Eliana Triwahyuni, I., Yunita Sari, D., & Kusumawardhani, B. The Cytotoxic And Proliferative Activity Of Cocoa Pod Husk Extract (*Theobroma Cacao L.*) On Periodontal Ligament Fibroblasts. *ODONTO Dental Journal*. 2022;9(1):47-52.
12. Fadhillah, F. Uji Sitotoksik Cowanin terhadap Sel Kanker Paru-Paru A549 dengan Metode MTT Assay. *Diploma thesis, Universitas Andalas*. 2024.
13. Winahyu, D.A., Selvi M., & Melati I.D. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Kopi Robusta (*Coffea Canephora* Pierre Ex A.Foehner) Dalam Sediaan Krim. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 2021;4(1):82-92.
14. Malasari, A. N. Toksisitas Sabut Kelapa (*Cocos Nucifera L.*) terhadap sel Fibroblas sebagai Bahan Penguat Resin Komposit. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains Dan Kesehatan*. 2023;10(1): 73.
15. Maharani, P., Ikasari, E., Purwanto, U., & Bagiana, I. Optimasi Na-Alginat Dan Ca-Klorida Pada Nanopartikel Ekstrak Terpurifikasi Fukoidan Dari Rumpun Laut Cokelat (*Sargassum Polycystum*). *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*. 2020;5 (2): 38-45.