

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Biologi Tanaman pepaya Jepang (*Cnidoscolus aconitifolius* )**

Pepaya jepang adalah bagian calyptosolen dari genus *cnidoscolus*, yang terkait erat dengan genus Manihot (Guay, 2007 ).

*Cnidoscolus aconitifolius* adalah semak arborescent abadi yang mencapai ketinggian hingga 6 meter ,strukturnya memiliki daun lobus dan bunga putih yang tersebar di berbagai kelompok. Telah dibudidayakan sejak zaman prasejarah dan digunakan oleh kelompok Maya dan Mesoamerika sebagai tanaman yang dapat dimakan, obat dan hias (Ibarra dan cruz, 2002 ).

Pepaya jepang memiliki banyak karakteristik, mulai dari kemampuan untuk memperkuat kuku dan rambut yang mulai memutih. Pepaya jepang juga digunakan untuk menyembuhkan alkoholisme, penderita diabetes, insomnia gangguan kulit, penyakit kelamin, asam urat, sengatan kalajengking dan meningkatkan fungsi otak dan memori (Guay, 2007 ).

##### **2.1.1. Klasifikasi (*Cnidoscolus aconitifolius* )**

Klasifikasi Pepaya Jepang (*Cnidoscolus aconitifolius*.) menurut ( Cronquist,1981 ) adalah sebagai berikut :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Malpighiales
Keluarga	: Euphorbiaceae
Marga	: <i>Cnidoscolus</i>
Jenis	: <i>Cnidoscolus aconitifolius</i> (Mill.) I.M.Johnst.

### 2.1.2. Deskripsi (*Cnidoscolus aconitifolius* )



**Gambar 1. Daun Pepaya Jepang (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) I.M.Johnst.) (Dokumentasi pribadi, 2021))**

Pepaya jepang merupakan tanaman pohon kecil yang bisa tumbuh hingga ketinggian 6 meter, namun biasanya ditebang dan dipelihara dengan ketinggian 2 meter untuk memudahkan pemanenan daunnya sebagai sayuran. Tanaman ini adalah semak hijau berdaun lobus melengkung, getah susu, dan bunga putih kecil pada cymes bercabang dikotomis. Daunnya besar dan lebar atau kadang-kadang sukulen, panjangnya hingga 32 cm dan lebar 30 cm, pada batang yang panjangnya mencapai 28 cm (Ibarra dan cruz, 2002)

### 2.1.3. Kandungan dan Nutrisi

Kandungan nutrisi di dalam pepaya jepang ini sangat beragam, diantaranya protein, kalsium, zat besi, serta beberapa nutrisi lain yang baik untuk tubuh. Daunnya sendiri penuh dengan keratin, potasium, juga vitamin C. Dalam sebuah penelitian, disebutkan bahwa kandungan gizi dari pepaya jepang ini dapat mencapai 3 kali lipat lebih banyak jika dibandingkan dengan kubis dan bayam cina. (Hernandez, 2017). 2.1.3 Kandungan Kimia Daun Tanaman Pepaya Jepang Tanaman Pepaya Jepang (*Cnidoscolus aconitifolius*.) I. M Johnst terdapat kandungan kimia yakni alkaloid, flavonoid, polifenol/fenol, saponin dan tanin.

Tanaman Pepaya Jepang ini digunakan sebagai tanaman hias karena keunikan dari daunnya. Khasiat tanaman Pepaya Jepang diantaranya sebagai obat analgetik (anti nyeri ), antihiperlipidemia, antihiperqlikemia dan bahkan antikanker (Akachukwu, 2014).

## **2.2 Tinjauan Tentang Simplisia**

Simplisia adalah bahan alami yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun dan berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia terdiri dari 3 macam yaitu : Simplisia nabati, Simplisia hewani dan Simplisia pelikan atau mineral. Jenis-jenis simplisia nabati yang telah banyak diteliti, baik untuk dijadikan bahan baku obat modern dalam bentuk kapsul atau tablet dan untuk obat-obatan tradisional. pemanfaatannya menurut (kemenkes, 1983) dibedakan menjadi lima katagori, yaitu :

1. Simplisia rimpang atau empon-empon. Bagian yang dimanfaatkan sebagai obat adalah akar rimpang atau umbinya. Sebagai contoh adalah dari jenis jahe-jahean seperti: jahe,kencur, lengkuas, kunyit, lempuyang,temulawak, temu putih dan lain-lain.
2. Simplisia akar, bagian yang dimanfaatkan sebagai obat adalah akarnya Sebagai contoh akar alang-alang, akar wangi, gandapura.
3. Simplisia biji, bagian yang dimanfaatkan sebagai obat adalah bijinya. Sebagai contoh adalah biji kapulaga, jintan, merica, kedawung, kecipir (botor), senggani dan lain-lain.
4. Simplisia daun, bagian yang dimanfaatkan sebagai obat adalah daunnya.Sebagai contoh adalah daun kumis kucing, daun tabat barito, daun kemuning, daun keji beling, daun alpokat dan lain-lain.
5. Simplisia batang, bagian yang dimanfaatkan sebagai obat adalah batangnya. Sebagai contoh adalah cendana, pule, pasak bumi dan lainlainya.

### **2.3 Tinjauan Tentang Ekstraksi**

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Kandungan kimia atas senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan kedalam golongan minyak atsiri,alkoid, flavonoid dan lain-lainnya ( Ditjen POM,2000 ).

Proses ekstraksi di bagi menjadi dua yaitu :

#### **2.3.1. Cara Dingin**

##### **1. Maserasi**

Maserasi adalah proses mengekstrakkan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan. Maserasi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

##### **2. Perkolasi**

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampung ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang 1-5 kali bahan

#### **2.3.2. Cara panas**

##### **1. Refluks**

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat ekstraksi sempurna.

##### **2. Soxhlet**

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

### 3. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-500C.

### 4. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperature penangas air (bejana tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur 96-980C) selama waktu tertentu (15-20 menit).

### 5. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (>30menit) dan sampai temperatur titik didih air

## 2.4 Sediaan salep

### 2.4.1 Pengertian salep

Salep merupakan sediaan setengah padat yang ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir. Salep berfungsi sebagai bahan pembawa zat aktif untuk mengobati penyakit pada kulit sebagai pelumas pada kulit. Salep sendiri memiliki kelebihan sebagai pelindungan untuk mencegah kontak permukaan kulit yang luka dengan udara, stabil dalam penggunaan, penyimpanan, dan mudah dalam penggunaan. Formulasi salep dibutuhkan adanya suatu dasar salep atau basis.

Basis salep merupakan zat pembawa yang bersifat inaktif dari sediaan topikal dapat berupa bentuk cair atau padat yang membawa bahan aktif untuk berkontak dengan kulit. Basis yang digunakan yaitu basis salep hidrokarbon (Depkes RI, 1995). Berdasarkan Ansel (1989) basis salep digolongkan menjadi empat bagian, yaitu:

#### 1. Basis Salep Hidrokarbon (*Oleaginous*)

Basis salep hidrokarbon bersifat melunakan lapisan kulit karena meninggalkan lapisan dipermukaan kulit sehingga akan meningkatkan hidrasi kulit dengan menghambat penguapan air pada lapisan kulit. Basis salep tersebut bertahan pada kulit untuk waktu yang lama dan sukar di cuci.

Kerjanya sebagai bahan penutup saja tidak monegering atau tidak ada perubahan dengan berjalan waktu

#### 2. Basis Salep Absorpsi (*Anhydrous*)

Basis salep absorpsi bersifat hidrofilik, dapat berupa bahan yang *anhydrous* dan *hidrous* yang mempunyai kemampuan untuk mengabsorpsi air yang ditambahkan.

#### 3. Basis Tercuci Air

Basis salep tercuci air adalah basis salep yang dapat dibersihkan dengan air merupakan emulsi minyak dalam air yang dapat dicuci dari kulit dan pakaian dengan air.

#### 4. Basis Terlarut Air

Basis salep terlarut air adalah suatu basis yang dapat larut dalam air. Tidak sama dengan basis yang tidak dapat larut dalam air, yang mengandung keduanya, komponen yang larut maupun yang tidak larut dalam air, dasar yang larut dalam air hanya mengandung komponen yang larut dalam air.

### 2.4.2 Cara Pembuatan

Proses pembuatan salep diawali dengan pembuatan basis salep Hidrokarbon. Pembuatan salep berdasarkan Ansel (1989) adalah pembuatan salep diawali dengan menimbang semua bahan yang diperlukan sesuai perhitungan. Dimasukkan bahan dasar salep kedalam mortal yang telah dipanaskan menggunakan air panas kemudian digerus hingga homogen dan dingin dengan stampel. Ditambahkan ekstrak yang telah ditimbang kemudian digerus hingga homogen dan menjadi massa setengah padat. Keluarkan massa (salep) dari lumpang, lalu ditimbang sebanyak 30g dan dimasukkan kedalam wadah (pot plastik)

## 2.5 Monografi Bahan Formulasi Salep

### 2.5.1 Vaseline Album ( Depkes RI, 1979 )

Nama resmi	: VASELIN ALBUM
Nama lain	: Vaseline putih, white petrolium
Pemerian	: Massa lunak, lengket, bening, putih, sifat ini tetap setelah Zat dileburkan dan dibiarkan hingga dingin tanpa diaduk. Berfluoresensi lemah, juga jika dicairkan, tidak berbau, hampir tidak berasa.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol (95%), larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam eter minyak tanah, larut kadang-kadang beropalesensi lemah.
Bobot jenis	: Antara 0,815 dan 0,880 Jarak lebur : Antara 38°-60°C
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup baik
Khasiat	: Zat tambahan (Basis Salep)

### 2.5.2 Lanolin Anhydrous (Depkes RI, 1979)

Nama lain Adeps lanae, cera lanae, pemerian lanolin adalah zat berwarna kuning pucat manis dengan bau khas dan samar, Kelarutan bebas larut dalam benzene, kloroform, eter dan minyak bumi, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam air. Kegunaan lanolin sebagai agen pengemulsi, salep. Stabilitas secara bertahap lanolin dapat mengalami autoksidasi selama penyimpanan.

Pemerian	: Lanolin adalah zat berwarna kuning pucat, manis, dengan bau khas dan samar. Lanolin yang meleleh adalah cairan kuning yang jelas atau hamper jernih.
Kelarutan	: Bebas larut dalam benzene, kloroform, eter, dan minyak bumi; hemat larut dalam etanol dingin (95%), lebih larut dalam etanol mendidih (95%); praktis tidak larut dalam air.

Tabilitas	: Lanolin secara bertahap dapat mengalami autoksidasi selama penyimpanan. Paparan pemanasan berlebih atau berkepanjangan dapat menyebabkan lanolin anhidrat menjadi gelap dalam warna dan menimbulkan bau tengik yang kuat.
Titik lebur	: 45-558°C
Inkompatibilitas	: Lanolin mungkin mengandung prooksidasi, yang dapat mempengaruhi stabilitas obat-obatan aktif tertentu
Kegunaan	: Agen pengemulsi, dasar salep
Penyimpanan	: Disimpan dalam wadah yang baik dan tertutup, ditempat yang sejuk dan kering



### 2.5.3 Nipagin/ Methyparaben ( Depkes RI, 1979 )

Pemerian	: Serbuk hablur berwarna putih hampir tidak berbau dan tidak mempunyai rasa
Kadar	: 0,002-0,3%
Kelarutan	: Larut dalam 500 bagian air dalam 20 bagian air mendidih dalam 3,5 bagian etanol 95% dan selama 3 bagian aseton. Mudah larut dalam eter dan dalam larutan alkali Hidroksida, larut dalam 60 bagian gliserol dan dalam 40 Bagian minyak lemak nabati panas, jika didinginkan Larutan tetap jenuh
Stabilitas	: Stabil dalam wadah tertutup baik,kering dan sejuk
Inkompatibilitas	: Aktivitas akan berkurang dengan adanya surfaktan non non ionik seperti polisorbat 80 sebagai akibat dari aktivitas misel. Adanya propilrnglikol 10% dapat mencegah interaksi tersebut
Fungsi	: zat pengawet, biasanya dikombinasikan dengan nipasol Antimikroba.

## 2.6 Tinjauan Pelarut

Pelarut adalah benda cair atau gas yang melarutkan benda padat, cair, atau gas yang menghasilkan sebuah larutan. Dalam kehidupan sehari-hari pelarut yang digunakan adalah air. Disamping itu juga menggunakan bahan kimia organik (mengandung karbon) yang juga disebut pelarut organik. Pelarut organik biasanya memiliki titik didih rendah dan lebih mudah menguap, meninggalkan substansi terlarut yang didapatkan. Untuk membedakan antara pelarut dengan zat yang dilarutkan, pelarut biasanya terdapat dalam jumlah lebih besar (Wanto dkk, 1977).

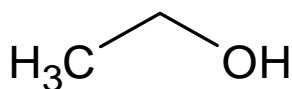
Pelarut organik berdasarkan konstanta dielektrik dapat dibedakan menjadi dua yaitu pelarut polar dan pelarut non-polar. Konstanta dielektrik dinyatakan sebagai gaya tolak menolak antara dua partikel yang bermuatan listrik dalam suatu molekul. Semakin tinggi konstanta dielektriknya maka pelarut bersifat semakin polar (Sulistyo, 1971)

**Tabel 1. Konstanta dielektrik pelarut organik  
(Sudarmadji *et al*, 1989 )**

Pelarut	Besarnya Konstanta
n-heksana	2,0
Etil Asetat	6,0
Kloroform	4,8
Asam asetat	6,2
Benzen	2,3
Etanol	24,3
Metanol	33,1
Air	80,4

### 2.6.1. Etanol

Etanol memiliki struktur kimia  $C_2H_5OH$ , memiliki sifat mudah menguap, tidak berwarna, dan bersifat polar sehingga digunakan sebagai pelarut untuk berbagai senyawa. Berat molekul dari etanol yaitu 46,07 g/mol (Sebayan, 2006). Etanol memiliki titik didih yang rendah sehingga memudahkan pemisahan minyak dari pelarutnya dalam proses destilasi. Etanol biasanya digunakan sebagai pelarut (Kemenkes RI., 2014).

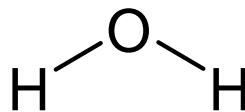


**Gambar 2 Struktur Kimia Etanol  
( Kemenkes RI,2014 )**

Organoleptis etanol adalah tidak berwarna, jernih, mudah menguap dan mudah bergerak, bau khas, rasa panas mudah larut dalam air, eter, dan kloroform. Metode penetapan kadar dengan metode destilasi, prinsipnya adalah memisahkan atau memurnikan. Suatu larutan atau cairan berdasarkan perbedaan titik didih. Kemudian hasil destilasi digunakan untuk menetapkan berat jenis larutan pada suhu 20°C ( Depkes RI, 1995 ). Semakin tinggi konsentrasi etanol maka semakin rendah tingkat kepolaran pelarutnya (Syahrurachman.2010).

### 2.6.3. Aquades

Aquadest merupakan air hasil dari destilasi atau penyulingan, dapat disebut juga air murni ( $H_2O$ ) karena  $H_2O$  hampir tidak mengandung mineral, Sedangkan air mineral merupakan pelarut yang universal. Air tersebut mudah menyerap atau melarutkan berbagai partikel yang ditemuinya dan dengan mudah menjadi terkontaminasi. Dalam siklusnya di dalam tanah, air terus bertemu dan melarutkan berbagai mineral anorganik, logam berat dan mikroorganisme. (Nurhasnawati & Sa`adah , 2015)



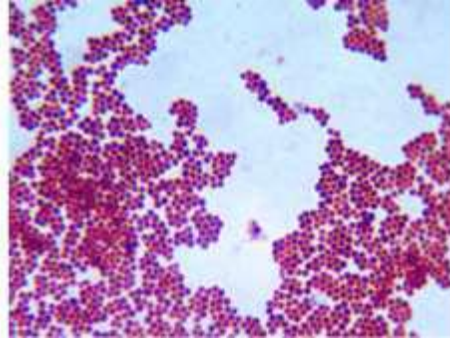
**Gambar 3 Struktur aquades (air)**  
(Nurhasnawati & Sa`adah , 2015)

### 2.7. Tinjauan Bakteri

Bakteri adalah organisme yang paling banyak jumlahnya dan tersebar luas dibandingkan makhluk hidup lainnya. Bakteri memiliki ratusan ribu spesies yang hidup di gurun pasir, salju atau es, hingga lautan. Bakteri berasal dari bahasa Latin *bacterium*; jamak: *bacteria* adalah kelompok organisme yang tidak memiliki membran inti sel. Organisme ini termasuk ke dalam domain prokariota dan berukuran sangat kecil (mikroskopik). Bakteri Gram positif memiliki dinding sel relatif tebal, terdiri dari berlapis-lapis *polymerpeptidoglycan* (disebut juga murein). Tebalnya dinding sel menahan lolosnya kompleks *crystal violet-iodine* ketika dicuci dengan alkohol atau aseton. Bakteri patogen yang menyebabkan penyakit infeksi pada manusia contohnya adalah *Staphylococcus aureus*.

#### 2.7.1. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif berbentuk bulat berdiameter 0,7-1,2  $\mu m$ , tersusun dalam kelompok-kelompok yang tidak teratur seperti buah anggur, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora, dan tidak bergerak (Gambar 2.1). Bakteri ini tumbuh pada suhu optimum 37 °C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada suhu kamar (20 -25 °C)



**Gambar 4 *Staphylococcus aureus* ( Toelle dan Lenda,2014)**  
**( Perbesaran 1000 kali )**

Kingdom : Bacteria  
Filum : Firmicutes  
Kelas : Bacilli  
Ordo : Bacillales  
Famili : *Staphylococcaceae*  
Genus : *Staphylococcus*  
Spesies : *Staphylococcus aureus*

(Syahrurachman, 2010)

## **2.8. Antibakteri**

Antibakteri merupakan sifat dari suatu bahan yang menunjukkan efek penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri. Penghambatan pertumbuhan bakteri dibedakan jadi 2 sifat, yaitu bakterisidal dan bakteriostatik. Suatu bahan disebut bersifat bakterisidal jika mampu membunuh bakteri, sedangkan sifat bakteriostatik hanya menghambat pertumbuhan bakteri. Bahan antibakteri dapat bersifat bakteriostatik pada konsentrasi rendah, namun bersifat bakterisidal pada konsentrasi tinggi (Liswandari, dkk, 2018).

Mekanisme kerja bahan antibakteri dibagi menjadi 3 jenis, yaitu antibakteri yang menghambat sintesis asam nukleat, menghambat sintesis dinding sel dan menghambat sintesis protein (Liswandari, dkk, 2018).

### **2.8.1. Mekanisme Kerja Antibakteri**

Berdasarkan mekanisme kerjanya antibakteri dibagi dalam 5 kelompok (Gunawan, 2007):

1. Menghambat metabolisme sel mikroba.
2. Menghambat sintesis dinding sel mikroba
3. Menghambat permeabilitas membran sel mikroba
4. Menghambat sintesis protein sel mikroba
5. Menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba

### 2.8.2. Uji antibakteri

Pada uji antimikroba dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode difusi dan dilusi. Kegunaan uji antibakteri adalah diperolehnya suatu system pengobatan yang efektif dan efisien. Terdapat bermacam-macam metode uji antibakteri seperti yang dijelaskan berikut (Pratiwi, 2008)

#### A. Metode difusi :

1. Metode *disk diffusion* (test Kirby & Baur ) menggunakan piringan yang berisi agen antimikroba, kemudian diletakkan pada media agar yang sebelumnya telah ditanami mikroorganisme sehingga agen antimikroba dapat berdifusi pada media agar tersebut. Area jernih mengidentifikasi adanya hambatan pertumbuhan antimikroba pada permukaan media agar.
2. Metode *E-test* digunakan untuk mengestimasi Kadar Hambat Minimum (KHM) yaitu konsentrasi minimal suatu agen antimikroba untuk dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Pada metode ini digunakan strip plastik yang mengandung agen antimikroba dari kadar terendah sampai tertinggi dan diletakkan pada permukaan media agar yang telah ditanami mikroorganisme sebelumnya. Pengamatan dilakukan pada area jernih yang ditimbulkannya yang menunjukkan kadar agen antimikroba yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada media agar.
3. *Ditch-plate technique*. Pada metode ini sampel uji berupa agen antimikroba yang diletakkan pada parit yang dibuat dengan cara memotong media agar dalam cawan petri pada bagian tengah secara membujur dan mikroba uji (maksimum 6 macam) digoreskan ke arah parit yang berisi agen antimikroba tersebut.
4. *Cup-plate technique*. Metode ini serupa dengan disk diffusion, dimana dibuat sumur pada media agar yang telah ditanami dengan mikroorganisme dan pada sumur tersebut diberi agen antimikroba yang akan diuji.

## B. Metode dilusi :

1. Metode dilusi cair / *broth dilution test (serial dilution)*. Metode ini digunakan untuk mengukur Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Kadar Bunuh Minimum (KBM). Cara yang dilakukan dengan membuat seri pengenceran agen antimikroba pada medium cair yang ditambahkan dengan mikroba uji. Larutan uji agen antimikroba pada kadar terkecil yang terlihat jernih tanpa adanya pertumbuhan mikroba uji ditetapkan sebagai KHM. Larutan yang ditetapkan sebagai KHM tersebut selanjutnya dikultur ulang pada media cair tanpa penambahan mikroba uji ataupun agen antimikroba dan diinkubasi selama 18-24 jam. Media cair yang tetap terlihat jernih setelah diinkubasikan ditetapkan sebagai KBM.
2. Metode dilusi padat (*solid dilution test*). Metode ini serupa dengan dilusi cair namun menggunakan media padat (solid). Keuntungan metode ini adalah satu konsentrasi agen antimikroba yang diuji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroba uji.

## 2.9. Tinjauan Antibiotik Pembanding

Cloramphenicol mempunyai daya antibakteri yang sangat kuat terhadap *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *H. influenzae*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *N. Meningitidis*, *N. Gonorrhoeae*, *B. Catarrhalis* dan *Yersinia enterocoliia*. Terhadap kuman gram-positif, daya antibakterinya kurang baik. Fluorokuinolon tertentu aktif terhadap beberapa mikobakteri. Kuman-kuman anaerob pada umumnya resisten terhadap Fluorokuinolon. Fluorokuinolon umumnya juga aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, namun yang paling kuat daya antibakterinya ialah *Staphylococcus aureus*. (Gunawan S. , 2007).