

9_Efek_Hepatoprotektif_Swanda ri_Paramita.pdf

by

Submission date: 15-Aug-2019 05:47AM (UTC+0700)

Submission ID: 1160180944

File name: 9_Efek_Hepatoprotektif_Swandari_Paramita.pdf (255.8K)

Word count: 2864

Character count: 18677

META-ANALISIS

EFEK HEPATOPROTEKTIF SECARA *IN VITRO* TERHADAP TANAMAN OBAT (STUDI TERHADAP SKRIPSI MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MULAWARMAN ANGKATAN 2001-2009)

Desy Merindasari¹, Swandari Paramita², Sjarif Ismail³

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman (FK UNMUL), Samarinda, Indonesia

² Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat FK UNMUL, Samarinda, Indonesia

³ Laboratorium Farmakologi FK UNMUL, Samarinda, Indonesia

Email: desymerinda@yahoo.co.id

ABSTRAK

Hepatitis merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia dan kebanyakan terjadi pada tahap akut. Tatalaksana utama pada tahap ini ialah pemberian bahan-bahan yang berkhasiat hepatoprotektif yang banyak terkandung dalam tanaman obat. Penelitian ini mengumpulkan sembilan tanaman obat yang telah diuji efek hepatoprotektif secara *in vitro* dengan induksi CCl₄ oleh mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman angkatan 2001-2009, kemudian dilakukan penelitian meta-analisis untuk mengetahui tanaman obat yang memiliki efek hepatoprotektif terbaik. Hasil penelitian efek hepatoprotektif tanaman obat diatas dihitung nilai konsentrasi efektif 50% (EC50) dengan regresi linier dan heterogenitas diuji dengan One Way Anova, selanjutnya diaplikasikan dalam meta-analisis. Hasil penelitian meta-analisis pada nilai EC50 *Mallotus paniculatus*, *Koordersiodendron pinnatum*, *Elaeocarpus stipularis*, *Piper crocatum*, *Omalanthus populneus*, *Spatolobus ferrugineus*, *Aristolochia papilifolia* dan *Coccinia grandis* didapatkan nilai $p < 0.001$ terhadap *Dracontomelon dao*. Hasil meta-analisis disimpulkan *Dracontomelon dao* memperlihatkan efek hepatoprotektif yang paling efektif.

Kata kunci: Meta-analisis, Tanaman Obat, Hepatoprotektif, Hepatitis.

ABSTRACT

Hepatitis is one of the major health problems in Indonesia and mostly occurs in the acute phase . The main management of this phase is with giving of nutritious ingredients with hepatoprotective effect that are contained in medicinal plants . This study collected nine medicinal plants that have been tested their *in vitro* hepatoprotective effect with induction CCl₄ by the students of the Faculty of Medicine, University Mulawarman forces 2001-2009 , then performed a meta - analysis to determine the medicinal plants that have the best hepatoprotective effect . The results of the study of hepatoprotective effects medicinal plants above was calculated its effective concentration 50 % (EC50) with linear regression and heterogeneity was tested with One Way Anova , then applied in a meta - analysis . The results of this meta- analysis at the value of EC50 show that *Mallotus paniculatus* , *Koordersiodendron pinnatum* , *Elaeocarpus stipularis* , *Piper crocatum* , *Omalanthus populneus* , *Spatolobus ferrugineus* , *Aristolochia papilifolia* and *Coccinia grandis* has p value < 0.001 to *Dracontomelon dao* . The results of the meta - analysis concluded *Dracontomelon dao* shows the most effective hepatoprotective effects .

Keywords : Meta-analysis, Medicinal plants, Hepatoprotective, Hepatitis.



1. PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ vital yang menjalankan fungsi metabolisme, sekresi, dan penyimpanan dalam tubuh manusia. Gangguan fungsi hepar dapat diakibatkan oleh berbagai penyebab, salah satunya adalah jejas pada sel hepar.¹ Jejas sel hepar dapat diakibatkan oleh proses infeksi maupun non infeksi, kedua hal ini mengakibatkan terjadinya stres oksidatif hingga peradangan sel hepar atau hepatitis.² Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, hepatitis mengakibatkan kematian pada 1 juta penduduk dunia tiap tahun dan sekitar 500 juta penduduk dunia mengalami hepatitis kronik bisa menjadi sirosis hepar dan kanker hepar.³

Angka kejadian hepatitis di Indonesia yang tinggi terjadi khususnya pada hepatitis tahap akut. Penatalaksanaan utama hepatitis akut berdasarkan *Guideline World Gastroenterology Organisation* (WGO) adalah terapi suportif. Tujuan terapi suportif untuk meningkatkan kekebalan sel hepar terhadap bahan-bahan yang dapat menginduksi hepatitis. Salah satu terapi suportif hepatitis adalah pemberian bahan-bahan yang bersifat hepatoprotektif yang khususnya terkandung dalam tanaman obat.⁴

Indonesia memiliki potensi yang sangat besar dalam penyediaan bahan baku tanaman obat. Bahan baku tersebut tersimpan di dalam hutan dan kekayaan tanaman obat Indonesia terdiri atas 30.000 jenis tanaman dari total 40.000 jenis tanaman di dunia, dimana 940 jenis diantaranya merupakan tanaman obat, jumlah ini merupakan 90% dari jumlah tanaman obat di kawasan Asia.⁵

Potensi tanaman-tanaman obat di Indonesia sebagai bahan hepatoprotektif dapat

dimaksimalkan dengan menguji efek hepatoprotektif tanaman tersebut dalam penelitian eksperimental.⁶ Uji ini telah dilakukan di Indonesia khususnya Provinsi Kalimantan Timur oleh mahasiswa angkatan 2001-2009 di Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman (diadaptasi dari data primer Bagian Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman).

Tanaman yang telah melalui uji hepatoprotektif di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dengan menggunakan CCl₄ sebagai penginduksi kerusakan hepar tikus wistar ialah *Dracontomelon dao*, *Piper crocatum*, *Coccinia grandis*, *Aristolochia papilifolia*, *Spatolobus ferrugineus*, *Mallotus paniculatus*, *Omalanthus populneus*, *Koordersiodendron pinnatum*, dan *Elaeocarpus stipularis*. (diadaptasi dari data primer Bagian Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman). Beberapa penelitian mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman terkait uji efek hepatoprotektif terhadap tanaman obat khususnya yang menggunakan CCl₄ sebagai penginduksi kerusakan hepar tersebut memiliki variasi dosis ekstrak tanaman antar penelitian. Penelitian-penelitian tersebut akan digabungkan hasilnya dengan menggunakan teknik statistik meta-analisis.^{7,8}

Melalui meta-analisis ini penulis berharap dapat memberi petunjuk mengenai satu tanaman terbaik dengan efek hepatoprotektif secara *in vitro*. Meta-analisis ini diharap memberi petunjuk penelitian lebih lanjut terkait uji hepatoprotektif sehingga akan menghasilkan penelitian yang lebih baik di masa mendatang khususnya di Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman.

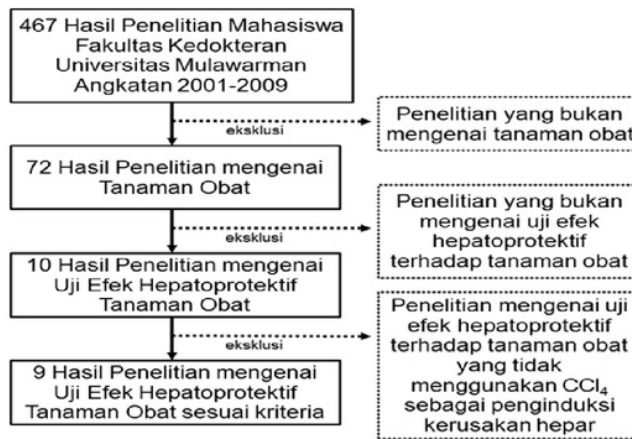


2. METODOLOGI

Rancangan penelitian ini menggunakan metode observasional retrospektif dengan teknik statistik meta-analisis untuk membandingkan hasil penelitian efek hepatoprotektif secara *in vitro* antara tanaman obat *Dracontomelon dao*, *Piper crocatum*, *Coccinia grandis*, *Aristolochia papilifolia*, *Spatolobus ferrugineus*, *Koordersiodendron pinnatum*, *Mallotus paniculatus*, *Omalanthus populneus*, dan *Elaeocarpus stipularis*. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah kadar *Effective Concentration 50* (EC50) dari masing-masing tanaman obat. EC50 merupakan konsentrasi ekstrak tanaman obat yang dapat menginduksi setengah efek setelah waktu paparan tertentu. Populasi dan sampel penelitian sesuai kriteria inklusi dan eksklusi ditunjukkan oleh **Gambar 1**.

Alur penelitian meta-analisis ini dimulai dari mengumpulkan data skripsi angkatan 2001-2009 tentang efek hepatoprotektif secara *in vitro* terhadap tanaman obat, lalu menguji data persentase peroksidasi lipid rata-rata tiap tanaman obat dengan regresi linier, dan menghitung nilai *effective concentration* 50 dari persamaan yang didapatkan. Selanjutnya peneliti melakukan uji heterogenitas untuk mengetahui efek gabungan penelitian mana yang akan digunakan dan melakukan uji meta-analisis untuk mengetahui efek hepatoprotektif tanaman obat yang terbaik.

Data yang terkumpul disusun, lalu diolah dan disajikan dengan perangkat lunak komputer. Hasil analisis berbeda bermakna jika $p < 0,05$.



Gambar 1. Populasi dan Sampel Meta Analisis sesuai Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Sumber: diadaptasi dari data Akademik Fakultas Kedokteran UNMUL tahun 2013

3. HASIL PENELITIAN

Meta-analisis pada 9 penelitian aktivitas hepatoprotektif pada tanaman diidentifikasi melalui beberapa langkah. Kesembilan

penelitian tersebut menggunakan persentase peredaman lipid peroksidase sebagai indikator efek hepatoprotektif. Analisis persentase peredaman lipid peroksidase terhadap konsentrasi ekstrak tanaman obat melalui uji

regresi linier selanjutnya persamaan yang didapat digunakan untuk mendapatkan nilai

Tabel 1 menunjukkan nilai EC50 atau kemampuan ekstrak tanaman dalam konsentrasi tertentu yang dapat menginduksi setengah efek hepatoprotektif secara *in vitro*. Konsentrasi terkecil EC50 dimiliki oleh *Dracontomelon dao* dan nilai terbesar dimiliki oleh *Coccinia grandis*. Nilai EC50 dari

Effective Concentration 50% (EC50) yang tertera pada **Tabel 1**.

penelitian Rahman (2008) yang menggunakan *Dracontomelon dao* menunjukkan nilai konsentrasi yang paling efektif dibandingkan penelitian lainnya karena dengan dosis yang paling kecil mampu menginduksi setengah efek dari hepatoprotektif secara *in vitro*.

Tabel 1. Hasil Perhitungan EC50 melalui Uji Regresi

Penelitian	Tanaman	Mean EC50 (µg/mL) ± Standar Deviasi
Rahman, A. (2008)	<i>Dracontomelon dao</i>	53 ± 18,87
Sari, D.T. (2010)	<i>Mallotus paniculatus</i>	164 ± 7,53*
Puspasari, F. (2011)	<i>Koordersiodendron pinnatum</i>	172 ± 28,75*
Helyani, R. (2011)	<i>Elaeocarpus stipularis</i>	213 ± 1,79*
Eldatarina, H. (2012)	<i>Piper crocatum</i>	334 ± 5,99*
Purwanto, H. (2012)	<i>Omalanthus populneus</i>	359 ± 27,39*
Rhomadani, L.W. (2012)	<i>Spatolobus ferrugineus</i>	369 ± 0,93*
Ridwan, N.Y. (2012)	<i>Aristolochia papillifolia</i>	550 ± 20,86*
Ratri, S.R. (2012)	<i>Coccinia grandis</i>	609 ± 21,09*

Keterangan: Persamaan regresi linier dan nilai EC50 didapat dari rata-rata 3 kali pengulangan,

*memiliki perbedaan bermakna dibandingkan dengan EC50 *Dracontomelon dao*

Sumber: diadaptasi dari data akademik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman tahun 2013.

Langkah awal sebelum memulai meta-analisis adalah dengan menguji heterogenitas dari data EC50 semua tanaman obat dengan menggunakan uji *Homogeneity and Variances test* dan *One Way Anova*. Hasil analisa menunjukkan data antar penelitian memiliki perbedaan bermakna dengan nilai $p < 0,001$ dan variasi dengan nilai $p = 0.019$ ($p < 0.05$). Model efek gabungan yang digunakan pada penelitian meta-analisis ini adalah *random effect model* karena data bersifat heterogen.

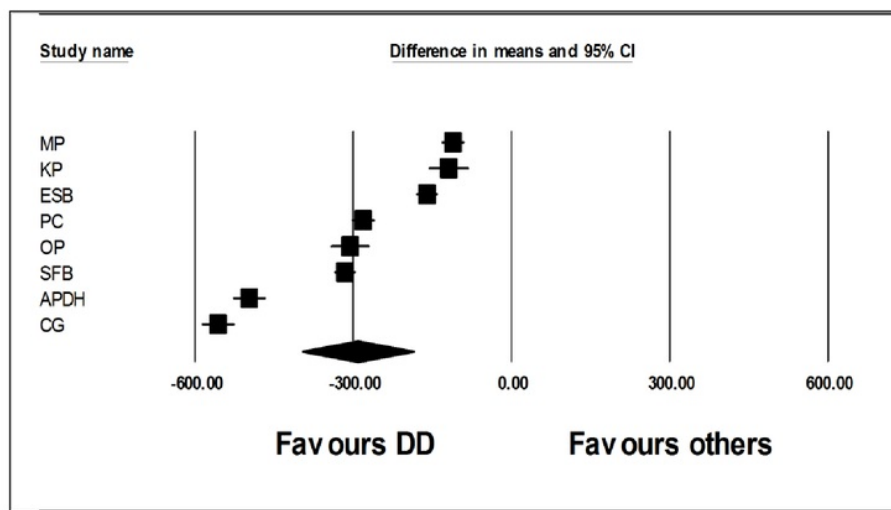
Ukuran statistik yang digunakan dalam meta-analisis ini adalah *beda rerata* antar nilai EC50 tanaman obat. Uji *Multi Comparison Tukey* menunjukkan nilai EC50 *Mallotus paniculatus*, *Koordersiodendron pinnatum*, *Elaeocarpus stipularis*, *Piper crocatum*, *Omalanthus populneus*, *Spatolobus ferrugineus*, *Aristolochia papillifolia* dan *Coccinia grandis* memiliki nilai $p < 0,001$ terhadap *Dracontomelon dao*. Hasil meta-analisis pada ini menunjukkan bahwa perbedaan bermakna yang terjadi mengarah



pada efek hepatoprotektif *Dracontomelon dao* yang paling efektif.

Gambar 2 menunjukkan efek gabungan penelitian memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik dengan nilai efek gabungan $p=0.000$ ($p<0.05$) dan interval

kepercayaan tidak melewati angka 0. Dengan demikian diketahui bahwa Hipotesa *Null* yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara sampel meta-analisis ditolak dan Hipotesa alternatif diterima.



Gambar 2. Forest Plot Hasil Meta-Analisis

Keterangan: DD (*Dracontomelon dao*), MP (*Mallotus paniculatus*), KP (*Koordersiodendron pinnatum*), ES (*Elaeocarpus stipularis*), PC (*Piper crocatum*), OP (*Omalanthus populneus*), SF (*Spatolobus ferrugineus*), AP (*Aristolochia papilifolia*) dan CG (*Coccinia grandis*)

4. DISKUSI

Hasil penelitian mengenai efek hepatoprotektif tanaman obat yang menjadi sampel meta-analisis ini awalnya menggunakan persentase peredaman lipid peroksidase sebagai ukuran efek hepatoprotektif tanaman obat dengan variasi konsentrasi tanaman obat yang besar. Satu cara terbaik untuk mengetahui potensi efek obat adalah dengan mengetahui 50% efek maksimum yang mampu ditimbulkan oleh suatu obat, atau biasa disebut dengan EC50. Tanaman obat yang memiliki nilai EC50 lebih kecil akan dianggap lebih kuat karena

dengan konsentrasi kecil mampu menghasilkan 50% efek maksimum.⁹

Salah satu cara untuk mendapatkan nilai EC50 dari tiap sampel dengan melakukan uji regresi linier konsentrasi tanaman obat yang diuji terhadap persentase lipid peroksidase dihasilkan. Hubungan antara konsentrasi dan efek peredaman lipid peroksidase diumpamakan seperti garis lurus yang berarti tingkat perubahan persentase peredaman lipid peroksidase akan sama di setiap tingkatan dosis.¹⁰ Garis lurus hasil uji regresi linier

memiliki persamaan yang dalam hal ini y sebagai persentase peredaman lipid peroksidase dan x sebagai dosis tanaman obat. Melalui persamaan ini akan didapatkan nilai EC50 dari tanaman obat.

Nilai tanaman yang diperoleh dari 3 percobaan kemudian dijumlahkan dan dicari rata-ratanya. Berdasarkan hasil analisis tersebut didapatkan nilai EC50 dari yang paling kecil ke besar adalah *Dracontomelon dao* < *Mallotus paniculatus* < *Koordersiodendron pinnatum* < *Elaeocarpus stipularis* < *Piper crocatum* < *Omalanthus populneus* < *Spatolobus ferrugineus* < *Aristolochia papillifolia* < *Coccinia grandis*. Hasil uji regresi menunjukkan nilai EC50 paling kecil sekaligus paling efektif dimiliki oleh *Dracontomelon dao*, hal ini sesuai dengan penelitian Ismail *et al.* (2007) bahwa *Dracontomelon dao* merupakan salah satu tanaman obat dengan kemampuan antioksidan yang kuat.¹¹ Data rata-rata EC50 kemudian akan di meta-analisis untuk memperoleh tanaman mana yang memiliki efek terbaik yang bermakna.

Langkah pertama yang dilakukan dalam meta-analisis adalah menentukan ukuran statistik yang akan digunakan.¹² Hasil dari penelitian yang menjadi sampel meta-analisis ini berskala numerik, maka yang dapat digunakan sebagai ukuran statistik adalah beda rerata antar kelompok.^{7,8}

Langkah meta-analisis selanjutnya menentukan efek gabungan yang akan dipilih melalui uji heterogenitas. Hasil uji heterogenitas menunjukkan bahwa data antar penelitian bersifat heterogen sehingga efek gabungan yang dipilih adalah *random effect model*.¹² Heterogenitas antar penelitian menunjukkan bahwa prosedur yang sama dapat berbeda hasilnya bila dilakukan pada

populasi, waktu, tempat, dan kondisi yang berbeda.⁷

Random effect model yang digunakan sebagai efek gabungan pada meta-analisis mengasumsikan bahwa efek masing-masing penelitian bervariasi sekitar rerata efek secara keseluruhan.¹² Melalui *random effect model* estimasi efek gabungan bukanlah satu nilai, melainkan rata-rata dari distribusi nilai-nilai, berbeda dengan *fixed effect model* yang memiliki satu nilai ukuran statistik yang benar.¹³

Random effect model digunakan apabila sedang mengumpulkan data dari serangkaian studi yang telah dilakukan orang lain, sehingga hampir tidak mungkin semua studi memiliki fungsi yang sama. Subyek dan intervensi dalam studi ini akan berbeda dan berdampak pada hasil, oleh karena itu tidak dapat berasumsi pada satu nilai ukuran. Selain itu model ini juga dapat digunakan untuk mengeneralisasi ke berbagai populasi.¹³

Hasil dari meta-analisis dengan *random effect model* menunjukkan bahwa perbandingan antara EC50 *Dracontomelon dao* dengan *Mallotus paniculatus*, *Koordersiodendron pinnatum*, *Elaeocarpus stipularis*, *Piper crocatum*, *Omalanthus populneus*, *Spatolobus ferrugineus*, *Aristolochia papillifolia* dan *Coccinia grandis* memiliki perbedaan yang bermakna. Meta-analisis ini menunjukkan bahwa perbedaan yang bermakna mengarah ke nilai EC50 *Dracontomelon dao* yang paling efektif.

Hasil meta-analisis yang dalam *forest plot* seperti pada Gambar 2 menunjukkan visualisasi dari masing-masing penelitian. Kotak segi empat merupakan ukuran beda rerata, dan ukuran segi empat disesuaikan dengan bobot masing-masing penelitian. Garis

horizontal pada kotak merupakan interval kepercayaan dimana ujung kiri merupakan nilai minimal dan ujung kanan merupakan nilai maksimal.¹²

Bentuk wajik pada Gambar 2 merupakan visualisasi dari efek gabungan penelitian. Titik tengah wajik merupakan nilai ukuran efek gabungan dengan interval kepercayaan pada ujung kiri dan kanannya. Nilai minimum terletak pada ujung kiri dan nilai maksimum pada ujung kanan. Hasil meta-analisis meenunjukkan bahwa efek gabungan penelitian mengarah ke nilai *Dracontomelon dao* sebagai tanaman obat dengan efek hepatoprotektif terbaik dibandingkan lainnya. Interval kepercayaan juga tidak melewati angka 0 yang berarti bahwa EC50 *Dracontomelon dao* dan tanaman obat lain memiliki nilai yang berbeda.¹²

Dracontomelon dao merupakan salah satu tanaman di Kalimantan Timur yang berkhasiat sebagai obat. Penelitian oleh Ismail *et al.* (2007) menunjukkan bahwa tanaman ini memang memiliki efek antioksidan yang kuat melalui uji DPPH (2,2- diphenyl-1-picrylhydrazil), peredaman radikal hidroksil, dan superoksida.¹⁴

Dracontomelon dao juga memiliki kemampuan toksisitas akut yang sangat rendah atau *lethal concentration 50* lebih dari 1.000 µg/mL. Kemampuan toksisitas kroniknya juga telah diteliti oleh Arsyad *et al.* (2009) yang menunjukkan konsumsi secara oral selama 12 minggu bersifat tidak toksik dan tidak merubah profil fungsi hati secara bermakna.¹⁵

Data mengenai EC50 dan toksisitas sangat penting karena berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 381/MENKES/SK/III/2007 tentang kebijakan obat tradisional nasional bahwa obat

tradisional yang beredar wajib memenuhi persyaratan keamanan dan khasiat.¹⁶ Pemenuhan syarat keamanan dan khasiat ini dapat terwujud dengan pengembangan uji pra klinis untuk mengetahui batas-batas dosis yang efektif dan aman dan tahap uji klinis.⁶

Hasil penelitian uji pra klinis secara *in vitro* terhadap binatang percobaan merupakan salah satu ketetapan yang harus dilakukan sebelum menuju tahapan uji klinis. Keputusan untuk melanjutkan tahapan penelitian kearah uji klinis pada manusia memerlukan *evidence based* yang kuat bahwa penelitian pada uji pra klinis pada binatang percobaan memiliki efek yang bermakna. Pembuktian keilmiah yang paling baik untuk dapat menunjukkan efek bermakna dari suatu uji pra klinis adalah dengan melakukan meta-analisis terhadap hasil-hasil penelitian terkait.¹⁷

5. KESIMPULAN

Hasil meta-analisis dengan menggunakan *random effect model* menunjukkan bahwa *Dracontomelon dao* memiliki efek hepatoprotektif *in vitro* terbaik dilihat dari nilai EC50 yang paling efektif dan bermakna.

6. SARAN

Meta-analisis ini dapat menjadi dasar yang kuat bahwa penelitian *Dracontomelon dao* pada uji pra klinis secara *in vitro* pada hepar binatang percobaan memiliki efek yang bermakna sehingga diperlukan tahapan penelitian selanjutnya agar *Dracontomelon dao* dapat menjadi berkembang menjadi obat herbal terstandar sampai dengan fitofarmaka dalam menangani hepatitis.



DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar, et al. *Buku Ajar Patologi Edisi 7 Volume 2*. Jakarta: EGC, 2004.
2. Kumar, C.H. "A Review on Hepatoprotective Activity in Medicinal Plants." *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2011 : pp. 501-515.
3. WHO. "Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action." *World Health Organization*, 2012.
4. Rechtman, M.M., et al. "Curcumin Inhibits Hepatitis B Virus via Down Regulation of The Metabolic Coactivator PGC-1 Alpha." *Elsevier B.V.* (2010): pp.2485-2490.
5. APFORGEN. "Tanaman Obat Indonesia." *Asia Pacific Forest Genetic Resources Programme News Letter Edisi 2*, 2010: pp. 1-4.
6. Kamaluddin, M.T. dan S. Munaf. "Penelitian, Pengembangan, dan Penilaian Obat." *Sriwijaya*, Staf Pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas. *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Jakarta: EGC, 2008. pp. 66-73.
7. Anwar, R. *Meta Analisis*. Bandung: Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, 2005.
8. Siswanto. "Systematic Review sebagai Metode Penelitian untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar)." *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan Volume 13 No.4*, 2010: pp. 326-333.
9. DiPiro, J.T., W.J. Spruill dan W.E. Wade. "Concepts in Clinical Pharmacokinetics 5th edition." *American Society of Health Pharmacist*, 2010.
10. Streffer, C. *Low Dose Exposures in The Environment: Dose - Effect Relations and Risk Evaluation*. Germany: Springer, 2004.
11. Ismail, S. et al. "Eksplorasi Biotamedika Kandungan Kimia, Toksisitas, dan Aktivitas Antioksidan dan Tumbuhan Asli Kalimantan Timur." *Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*, 2007 : pp. 1-24.
12. Dahlan, M.S. *Seri 12 Pengantar Meta-Analisis: disertai aplikasi meta-analisis dengan menggunakan program excel*. Jakarta: PT. Epidemiologi Indonesia, 2012.
13. Borenstein, M., L. Hedges dan H. Rothstein. "Introduction to Meta-Analysis: Section Fixed Effect vs. Random Effect Models.", 2007: pp. 85-115.
14. Ismail, S., et al. "Laporan Penelitian Hibah Pekerti Tahun II: Eksplorasi Biomedika Kandungan Kimia, Toksisitas, dan Aktivitas Antioksidan Tumbuhan Asli Kalimantan Timur Samarinda.", 2006.
15. Arsyad, H. "Laporan Penelitian: Uji Toksisitas Kronik Ekstrak Etanol *Cratoxylum aumatanum* pada Tikus." *Bidang Ekonomi dan Pembangunan Badan Penelitian dan Pengembangan Provinsi Kalimantan Timur*, 2009.
16. Kepmenkes RI. "Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 381/MENKES/SK/III/2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional Nasional." *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 2007: pp. 1-27.
17. du Sert, N.P. "Systematic Review and Meta-Analysis of Pre-Clinical Research: The Need of Reporting Guidelines." *European Heart Journal*, 2011: p. 2340.



ORIGINALITY REPORT

0%

SIMILARITY INDEX

0%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

Exclude quotes Off

Exclude bibliography On

Exclude matches < 3%