

OPTIMASI DOSIS EKSTRAK ETANOL BUAH DUKU (*Lansium Domesticum Corr.*) UNTUK EFEKTIVITAS DIURETIK TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR

*Optimizing the Dose of Ethanol Extract of Duku Fruit (*Lansium Domesticum Corr.*) for Diuretic Effectiveness against Male Wistar Rats*

Hairun Niza^{1*}, Hikmal Fahrozi²

^{1,2}Fakultas Farmasi / Prodi S1 Farmasi, Universitas Kader Bangsa, Palembang

*E-mail Korespondensi: ichaniza2@gmail.com

Submit 19-12-2023 **Diterima** 26-02-2024 **Terbit** 29-03-2024

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai Optimasi Dosis Ekstrak Ethanol Buah Duku (*Lansium Domesticum Corr*) Untuk Efektivitas Diuretik Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar. Dalam penelitian ini menggunakan metode kuantitatif. Hewan yang digunakan dalam penelitian ini ialah tikus jantan galur wistar sebanyak 25 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok telah melewati masa aklimatisasi dan telah melewati masa pengambilan volume urin. Pada setiap kelompok diberikan sediaan yang berbeda, kelompok I kontrol negatif ialah Na- CMC 0,5%, kelompok II kontrol positif furosemid 36 mg/kgBB, kelompok III ekstrak etanol buah duku 50 mg/kgBB, kelompok IV ekstrak etanol buah duku 100 mg/kgBB, dan kelompok V ekstrak etanol buah duku 150 mg/kgBB. Pengukuran volume urin dilakukan pada hari 8 sampai hari 21 setiap 12 jam sekali. Hasil data yang didapat dianalisis dengan menggunakan uji statistik, Levene test, Shapiro Wilk, two-way anova, dan uji post hoc test. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis 150 mg/kgBB memiliki adanya aktivitas diuretik pada tanaman buah duku dengan rata-rata volume urin yang ditampung pada minggu ke-2 yaitu $7,46 \pm 3,27$, pada minggu ke-3 dengan rata-rata volume urin $9,92 \pm 3,11$. Pada kontrol positif ialah furosemid sebagai pembanding mendapatkan jumlah rata-rata volume urin yaitu $6,21 \pm 3,56$ pada minggu ke-2 dan pada minggu ke-3 mendapatkan jumlah rata-rata volume urin $8 \pm 3,60$.

Kata kunci : Buah Duku (*Lansium Domesticum Corr*), Diuretik, Ethanol 96%

ABSTRACT

*Research has been carried out on optimizing the dose of ethanol extract of Duku fruit (*Lansium domesticum corr*) for the effectiveness of diuretics in male Wistar rats. This research uses quantitative methods. The animals used in this research were 25 male Wistar rats and were divided into 5 groups that had passed the acclimation period and had passed the urine volume collection period. Each group was given a different preparation, group I*

negative control was Na-CMC 0.5%, group II positive control furosemide 36 mg/kgBB, group III ethanol extract of duku fruit 50 mg/kgBB, group IV ethanol extract of duku fruit 100 mg /kgBW, and group V extra ethanol duku fruit 150 mg/kgBB. Urine volume measurements were carried out on days 8 to 21 every 12 hours. The data obtained were analyzed using statistical tests, Levene's test, Shapiro Wilk, two-way anova, and post hoc tests. The results of this study show that a dose of 150 mg/kgBB has diuretic activity in duku fruit plants with the average volume of urine collected in the 2nd week being 7.46 ± 3.27 , in the 3rd week the average volume urine 9.92 ± 3.11 . In the positive control, furosemide as a comparison, the average urine volume was 6.21 ± 3.56 in the 2nd week and in the 3rd week, the average urine volume was 8 ± 3.60 .

Keywords: Duku Fruit (*Lansium Domesticum Corr.*), Diuretic, Ethanol 96%

PENDAHULUAN

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara tropis yang mempunyai sumber tumbuhan obat yang berlimpah (Ramadhian, Pahmi, & Taupik, 2021). Penggunaan obat tradisional secara awam dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat sintetis. Hal ini ditimbulkan karena obat tradisional mempunyai efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat sintetis. WHO juga merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk obat herbal untuk pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan serta pengobatan penyakit, terutama buat penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker (Arya, Gayatri, et al, 2019).

Hipertensi ialah suatu keadaan kronis yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah pada dinding pembuluh darah arteri. Keadaan ini mengakibatkan jantung bekerja lebih keras untuk memompa darah ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Penyakit hipertensi dapat menyebabkan penyakit degeneratif, hingga kematian (Azizah, 2022). Salah satu golongan obat yang dipergunakan buat menanggulangi hipertensi ialah diuretik. Diuretik bisa membuat peningkatan reabsorpsi natrium dan air dari tubulus ginjal serta menaikkan pembentukan volume air seni sehingga bisa menurunkan tekanan darah (Silviana, Handayani, et al, 2021). Diuretik ialah obat yang bisa dipergunakan untuk mengeluarkan cairan berlebihan didalam tubuh dengan memicu proses pembentukan urin. Diuretik bisa bekerja atau prosedur dengan meningkatkan eksresi air, natrium serta klorida sehingga bisa menyeimbangkan cairan ekstrasel dan menurunkan volume darah dalam tubuh. Selain itu diuretik mempunyai fungsi utama dalam memobilisasi cairan udem yang berarti bisa mengubah keseimbangan cairan dalam tubuh, sehingga kapasitas cairan ekstral sel bisa kembali normal (Ramadhian, Pahmi, & Taupik, 2021). Pengobatan tersebut kebanyakan diperoleh sesuai pengetahuan masyarakat secara turun temurun, tetapi sebagian besar tumbuhan obat yang ada belum terbukti khasiatnya secara ilmiah (Nurihardiyanti, Yuliet, & Ihwan, 2015).

Pemanfaatan tumbuhan menjadi obat telah dikenal sejak lama oleh masyarakat di Indonesia juga pada negara lain. Bahan kimia yang terkandung dalam tumbuhan mempunyai banyak manfaat termasuk buat bahan pembuatan obat berbagai jenis penyakit secara tradisional (Ramadhian, Pahmi, & Taupik, 2021). Buah duku merupakan tanaman buah yang sudah terkenal dikalangan penduduk indonesia. Tanaman buah duku (*Lansium Domesticum Corr.*) memiliki kandungan nutrisi yang relatif beragam dari segi kandungan

vitamin serta mineral. Serat pada duku juga terkandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, asam lansid, dukunolid, serta asam lansiosida sehingga buah ini terkadang menjadi salah satu buah yg dimasukkan pada pengobatan tradisional (Setiayanto, et al., 2021).

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat

Timbangan analitik (*BEL ANGINEERING*), water bath, gelas ukur (*pyrex*), labu ukur (*pyrex*), gelas kimia (*pyrex*), mortir, stamper.

Bahan

Buah duku, aquadest (*Waterone*), Na-CMC (*WEAHEALTHY*), furosemid (*Farsix* 40 mg), ethanol 96% (*MERCK*).

Metode Penelitian

Dosis Penelitian

Dalam penelitian ini terbagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu:

- a. Kelompok I kontrol negatif Na-CMC 0,5 %.
- b. Kelompok II kontrol positif Furosemid 3,6 mg/kgBB
- c. Kelompok III ekstrak buah duku dengan dosis 50 mg/kgBB.
- d. Kelompok IV ekstrak buah duku dengan dosis 100 mg/kgBB.
- e. Kelompok V ekstrak buah duku dengan dosis 150 mg/kgBB.

Pada penelitian ini dilakukan selama 21 hari, dari hari pertama tikus akan dipuaskan, dan setiap kelompok akan diberikan sediaan uji selama waktu penelitian. Pada pemberian dosis sediaan uji dari ekstrak buah duku terhadap diuretik dapat kita lihat hasil cairan yang dikeluarkan oleh tikus melalui urin dan disetiap pengambilan urin akan diukur dengan menggunakan gelas ukur pada setiap 12 jam sekali selama waktu penelitian.

Persiapan Hewan Uji

Hewan uji ini akan dipuaskan selama 18 - 24 jam, agar pencernaannya mengalami kekosongan sehingga tidak mempengaruhi waktu penyerapan obat. Dalam penelitian hewan uji harus memenuhi syarat dengan berat badan normal ialah 180-200 gr. Sebelum dilakukan percobaan, setiap kelompok hewan uji akan ditimbang untuk menentukan berat badannya agar bisa menentukan volume saat pemberian obat.

Pemberian Sediaan

Hewan yang akan diuji yaitu tikus putih jantan galur wistar sebanyak 5 ekor perkelompok yang akan dipisahkan dengan tempat kandang yang berbeda. Kelompok pertama diberikan dengan kontrol negatif berupa Na-CMC 0,5%, kelompok kedua dengan kontrol positif ialah furosemide 3,6 mg/kgBB, lalu kelompok ketiga, kandang keempat, dan kelompok kelima diberikan larutan ekstrak daging buah duku dengan varian dosis yang berbeda, yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, kemudian setiap masing-masing tikus akan berikan secara peroral.

Pengukuran Volume Urin

Volume urin pada tikus putih jantan dapat diambil 12 jam sekali selama 14 hari, dan dilakukan dengan pengukuran volume urin masing-masing hasil dari kelompok tersebut pada hewan uji coba.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Rata-rata Volume Urin Hewan Uji

Perlakuan	Minggu Pertama (Mean ± SD)	Minggu Kedua (Mean ± SD)
Na-CMC 0,5% (K-)	3,36 ± 1,60	4,07 ± 1,50
Furosemid (K+)	6,21 ± 3,56	8 ± 3,60
Ekstrak buah duku 50 mg/kgBB	4,43 ± 2,88	5,1 ± 2,86
Ekstrak buah duku 100 mg/kgBB	5,57 ± 2,76	7,32 ± 3,34
Ekstrak buah duku 150 mg/kgBB	7,46 ± 3,27	9,92 ± 3,11

Pada hasil masing-masing kelompok perlakuan, yang terjadi pada kelompok negatif Na-CMC 0,5% tidak mengandung zat aktif yang memiliki aktivitas diuretik, maka pada kelompok negatif ini menghasilkan urin yang paling terendah dibandingkan dengan kelompok lain. Sedangkan pada kelompok yang paling banyak menghasilkan urin ialah kelompok ekstrak ethanol buah duku dengan dosis 150mg/kgBB. Mekanisme kerja pada ekstrak buah duku yaitu dari kandungan flavonoid yang dapat meningkatkan volume urin dengan cara meningkatkan laju kecepatan glomerulus. Selain itu flavonoid juga dapat menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- sehingga meningkatkan kecepatan Na^+ dan air dalam tubulus maka terjadilah peningkatan volume urin didalam tubuh.

Dalam buah duku juga memiliki kandungan nutrisi yang relatif beragam, dari kandungan vitamin serta mineral. Dari serat duku juga terkandung metabolit sekunder sebagai senyawa antioksidan anatar lain flavonoid, alkaloid, terpenoid, dukunolid, asam lansid, serta asam lansiosida. Selain itu buah duku terkandung air, sedikit protein, lemak, karbohidrat terutama seperti gula, kalsium, kalium, sedikit vitamin B1 dan B2 serta vitamin C. Kemudian didalam daun juga terdapat senyawa asam lansiolat, batang mempunyai senyawa asam lansium, biji duku juga mempunyai kandungan senyawa alkaloid. Selanjutnya, pada kelompok ekstrak ethanol buah duku dengan varian dosis 50 mg/kgBB pada minggu ke-2 memiliki nilai rata-rata $44,43 \pm 2,88$, pada minggu ke-3 memiliki rata-rata urin $5,1 \pm 2,86$ dan 100 mg/kgBB pada minggu ke-2 memiliki nilai rata-rata $5,57 \pm 2,76$ dan pada minggu ke-3 memiliki volume urin dengan rata-rata $7,32 \pm 3,34$ yang hampir sama dengan furosemid yang memiliki aktivitas diuretik dengan jumlah rata-rata pada minggu ke-2 $6,21 \pm 3,56$ dan pada minggu ke-3 dengan rata-rata $8 \pm 3,60$. Namun pada ekstrak ethanol buah duku dengan dosis 150 mg/kgBB sudah melebihi hasil urin furosemid yang memiliki aktivitas diuretik sebagai pembanding dengan jumlah rata-rata $7,46 \pm 3,27$ pada minggu ke-2, sedangkan kelompok furosemid menghasilkan urin dengan jumlah rata-rata $6,21 \pm 3,56$ pada minggu ke-2.

Beberapa penelitian melaporkan pada 100g buah duku mengandung Kalium (K): 275 mg (Hanum & Kasiandari, 2013). Setiap pengambilan sampel pada kelompok, volume urin yang didapatkan terdapat perbedaan volume urin yang dihasilkan oleh masing-masing kelompok. Dapat dilihat pada tabel 5.2, dalam pengemabilan hasil urin didapatlah selisih penurunan urin antara kelompok dengan kelompok lain pada setiap 12 jamnya. Namun setiap kelompok hewan uji ini, hasil urin yang didapat terkadang adanya terpengaruhi oleh perlakuan pemberian air minum kepada tikus, dalam setiap hari pemberian air minumannya sebanyak 200 ml perkelompok. Pada penurunan jumlah urin yang didapat dalam setiap

kelompok bisa juga dipengaruhi oleh berkurangnya efek pada pemberian ekstrak etanol buah duku atau sudah menghilangnya intraksi ekstrak buah duku yang dihasilkan oleh tikus jantan tersebut.

Efek diuretik yang ditimbulkan pada ekstrak yaitu disebabkan oleh kandungan flavonoid sebagai diuretik sebagaimana disebutkan oleh Khabibah (2012), yaitu dengan menghambat reabsorpsi Na^+ , K^+ dan Cl^- sehingga terjadi peningkatan elektrolit di tubulus dan terjadi diuresis. Penelitian yang dilakukan oleh (Rahmi, Amalia, Maulana, & Dkk, 2017) bahwa diuretik memiliki peran penting pada pasien hipertensi, dikarenakan sangat efektif menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan volume cairan yang berlebihan dan akibat mengurangi beban kerja jantung. Kemudian hasil penelitian volume urin yang dihasilkan dianalisis menggunakan uji *Two Way Anova* dengan SPSS (*Statistical Program for Social Science*). Diketahui dari varian dosis yang memiliki aktivitas diuretik yang paling efektif ialah ekstrak buah etanol buah duku dengan dosis 150 mg/kgBB.

Pada uji normalitas dapat menunjukkan bahwa hasil data dalam penelitian ini normal dikarenakan nilainya signifikan $>0,05$ maka data didistribusi normal. Pada uji homogenitas didapatkan nilai signifikannya $>0,05$, maka data tersebut dikatakan homogen. Dalam kedua uji diatas apabila nilai signifikan $<0,05$ maka dikategorikan tidak normal dan tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan hasil uji *Two Way Anova* dapatkan nilai signifikannya $<0,05$ dari kelompok maka dapat diartikan terdapat perbedaan antara masing-masing kelompok. Hasil data uji anova dapat dilihat pada lampiran 5. Selanjutnya uji kruskal walis didapatkan nilai signifikan 0,000 jika nilai signifikannya $<0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan dari masing-masing kelompok. Hasil uji *Duncan* pada kelompok perlakuan bertujuan untuk mengetahui kelompok yang paling efektif yang dapat memberikan aktivitas diuretik. Kemudian kelompok yang paling efektif yang dapat memberikan efek diuretik adalah kelompok V yaitu ekstrak etanol buah duku dengan dosis 150 mg/kgBB, oleh karena itu pada saat uji *Duncan* letak subsetnya dosis 150 mg/kgBB sudah melewati letak subset furosemid sebagai pembanding.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari hasil penelitian ini bahwa kelima kelompok perlakuan ialah berdasarkan rumusan masalah yaitu:

1. Ekstrak etanol buah duku (*Lansium Domesticum Corr*) memiliki khasiat diuretik pada tikus putih jantan galur wistar.
2. Dapat diketahui kelompok yang paling efektif memberikan efek diuretik terhadap tikus putih jantan ialah kelompok ekstrak etanol buah duku dengan dosis 150 mg/kgBB, Pada hasil penelitian ini volume urin yang dihasilkan oleh tikus putih jantan dengan dosis 150 mg/kgBB telah melampaui nilai furosemid sebagai pembanding.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. (2009). *Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi industri-2)*. Institut Teknologi Bandung.
- Aji, A., Bahri, S., & Tantalia. (2017, Mei). Pengaruh Waktu Ekstraksi Dan Konsentrasi HCl Untuk Pembuatan Pektin Dari Kulit Jeruk Bali (*Citrus Maxima*). *Teknologi Kimia Unimal*, 6 : 1, 33 - 44.

- Arya, D. I., Gayatri, K. S., & Dkk. (2019). Uji Aktivitas Diuresis Infusa Seledri (*Apium Graveolens*) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*). *IPTEKMA: Jurnal Mahasiswa Universitas Udayana*, 8 No.2, 89-94.
- Aryulina Ph.D, D., Muslim, Ph.d, C., & Dkk. (2006). *Biologi 2*. Jakarta: Erlangga.
- Azizah , W., & Dkk. (2022, Desember). Penerapan Slow Deep Breathing Terhadap Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi. *Cendikia Muda*, 2 No. 4, 607-616.
- Djuwarno, E. N., & Abdulkadir, W. (2019, Maret). Penurunan Kadar Glukosa Mencit. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1 Nomor 1, 8-14. Retrieved 2019, from <http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article>.
- Fadhli, H., Soeharto, A. B., & Windarti, T. (2018, Oktober). Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Buah Pulasan (*Nephelium mutabile* Blume) Dan Bunga Turi Putih (*Sesbania grandiflora*) Dengan Metoda DPPH. *Katalisator*, 3No.2, 114-124.
- Hanum, L., & Kasiamdari, R. (2013, Oktober). Tumbuhan Duku: Senyawa Bioaktif, Aktivitas Farmakologis dan Prospeknya dalam Bidang Kesehatan. *JURNAL BIOLOGI PAPUA*, 5 No. 2, 84-93.
- Julianto, T. S. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Skunder Dan Skrining Fitokimia* (Vol. 1). Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Konda, J., Siampa, J., Tallei, T., & Dkk. (2020). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Biji Langsung (*Lansium domesticum* var. *pubescens*) dan Duku (*Lansium domesticum* var. *domesticum*) dengan Metode DPPH. *Jurnal Ilmiah Sains*, 20 No.2, 113-121.
- Mayanti, T. (2009). *Kandungan Kimia dan Bioaktivitas*. (W. Nadeak, T. S. Djajasudarma, B. K. Heriyadi, Wahya, C. Sobarna, & D. Indira, Eds.) Bandung: Unpad Press.
- MMN. (2019). *Basic Phamacology Dan Drug Notes*. Makasar: MMN Publishing, Makasar.
- Muhid, M.Si, D. (2019). *Anilisy Statistik 5 Langkah Praktis Analisis Statistik Dengan SPSS For Windows*. (D. N. Hidayat, S.Psi., M.Psi, Ed.)
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi Pemisahan Senyawa Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Kesehatan*, VII No.2, 361-367.
- Novitasari, M., & Puspitasary, K. (2021, Maret). Uji Diuretik Ekstrak Daun Alpukat (*Persia Americana*) Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Journal of Health Research*, Vol 4 No 1., 111 - 117.
- Nugroho, S. W., & Dkk. (2018, Februari). Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar dan Sprague-Dawley. *ACTA VETERINARIA INDONESIA*, 6 No. 2, 32-37. Retrieved from <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
- Nurihardiyanti, Yuliet, & Ihwan. (2015, September). Aktivitas Diuretik Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Dan Biji SALAK (*Salacca zalacca* varietas *zalacca* (Gaert.)Voss) Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L). *Galenika Journal Of Pharmacy*, 1 No.2, 105- 112.
- Rahmi , M., Amalia, Maulana, A., & Dkk. (2017). Uji Aktivitas In Vivo Ekstrak Etanol Kulit Buah Semangka (*Citrulus lanatus* L.) Sebagai diuretik Dengan Pembanding Furosemid. *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*, 01, 67-75.
- Ramadhian, M. R., Pahmi, K., & Taupik, M. (2021). Aktivitas Diuresis *Leucaena Leucocephala*.L Pada Mencit Jantan (*Mus Musculus*). *Syifa Sciences and Clinical Research*, 3 Nomor 1, 19-28.
- Rejeki, P. S., Putri, E. A., & Prasetya, R. E. (2018). *Ovariectomi Pada Tikus Dan Mencit* (Vol. 2). (N. L. Pratiwi, Ed.) Surabaya: Airlangga University Press.
- Setiayanto, A. E., Abdullah, Sakti, M. W., Ranti, A. P., Zulfatim, H. S., & Cahyani, S. N. (2021). *Buah-Buahan Indonesia: Tinjauan Biologi dan Kesehatan*. Malang.

- Sihombing, M., & Tuminah, S. (2011, Maret). Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda. *Veteriner*, 12 No. 1, 58-64.
- Silviana, E., Handayani, R., & Askani, I. (2021, Juni). Uji Diuretik Air Nira (*Arenga Pinnata* (Wurmb) Merr.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Jantan. *JIFS : Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 1, 55-61.
- Subandrate, Sinulingga, S., Wahyuni, S., Altiyan, M., & Fatmawati. (2016). Suryana, D. (2018). *Manfaat Buah*. Bandung.
- Tambunan, F. F., & Dkk. (2021). *Hipertensi Si Pembunuh Senyap* (Vol. 1). (R. A. Harahap, SST, M.Kes, Ed.) Medan: CV. Pusdikra Mitra Jaya.
- Tjay, D. H., & Rahardja, D. (2007). *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, Dan Efek-Efek Sampingnya* (VI ed., Vol. 1). Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Tjay, D. H., & Rahardja, D. (2015). *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan Dan Efek-Efek Sampingnya* (VII ed.). Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Wahyurianto, Y. (2022). *Absorpsi Glukosa Studi Kasus Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*)* (Vol. 1). (M. P. Kodri, Ed.) Surabaya: Adab Cv. Adanu Abimata.
- Wardani, I. A. (2016). Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Bayam Merah (*Amaranthus tricolor*) Sebagai Diuretik Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2, 58-6