

EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BUAH LABU KUNING (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ASPIRIN

Maulida Shofiatun¹, Ririn Lispita Wulandari^{1*}

¹Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim

Jalan Menoreh Tengah X / 22, Sampangan, Gajahmungkur, Kota Semarang, Jawa Tengah

Telp (024) 8505680/ (024) 70785578 , Fax 8505681

*Email: ririnlispita88@gmail.com

INTISARI

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dapat menimbulkan efek samping tukak lambung. Buah labu kuning mengandung senyawa aktif flavonoid yang terbukti dapat melindungi mukosa lambung. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek gastroprotektif ekstrak etanol buah labu kuning (EEBLK) pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin. Penelitian menggunakan rancangan *randomized matched posttest only control group*. Ekstraksi buah labu kuning dilakukan dengan metode ultrasonik menggunakan pelarut etanol 70%. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok; kontrol normal (CMC Na 0,5%); kontrol tukak (CMC Na 0,5%); kontrol positif (ranitidin HCl 10 mg/kg BB); 3 kelompok perlakuan yang diberikan EEBLK dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB. Perlakuan diberikan secara per oral selama 14 hari. Satu jam setelah pemberian larutan uji pada hari ke-14, semua tikus diberikan aspirin 200 mg/kgBB (kecuali kontrol normal) secara per oral, selanjutnya dipuasakan selama 12 jam. Pada hari ke-15, semua tikus dikorbankan, dibedah dan diambil lambungnya. Preparat histologi lambung dibuat dengan pewarnaan hematoksilin eosin, diamati secara mikroskopik, kemudian dihitung skor jumlah dan keparahan tukak. Kedua data tersebut diolah dan dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney* (taraf kepercayaan 95%). Hasil menunjukkan bahwa pemberian EEBLK dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB menghasilkan skor jumlah dan keparahan tukak lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kontrol tukak ($p<0,05$). EEBLK memiliki efek gastroprotektif pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin.

Kata kunci: ekstrak etanol buah labu kuning, gastroprotektif, jumlah tukak, keparahan tukak

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause side effects of gastric ulcers. Based on previous research, it is known that pumpkin contains flavonoids which can protect the gastric mucosa. The aim of this study was to determine the gastroprotective effect of ethanol extract of Cucurbita moschata (Duch.) Poir fruit in male rats Wistar-induced by aspirin. The study used a randomized matched posttest only control group design. Cucurbita moschata (Duch.) Poir fruit extraction was carried out by ultrasonic method. A total of 24 rats were divided into 6 groups: normal control (CMC Na 0,5%; ulcer control (CMC Na 0,5%); positive control (ranitidine HCl 10 mg/kg BW); treatment group (Cucurbita moschata (Duch.) Poir fruit ethanol extract at dose of 100, 200, and 400 mg/kg BW). Treatments lasted for 14 days. One hour after administering the test solution on the 14th day, all rats were given 200 mg/kg BW of aspirin (except normal controls) orally, then fasted for 12 hours. On the 15th day, all rats were sacrificed, dissected and their

stomachs were taken. Gastric histology preparations were made with hematoxylin-eosin staining, microscopically read, discussed the number and severity of ulcers. Both data were processed and analyzed by Kruskal Wallis and Mann Whitney (95% confidence level). The results showed that the administration of EEBLK doses of 100, 200, and 400 mg/kg BW resulted in a score of the number and severity of ulcers that were lower significantly than of ulcer controls ($p < 0.05$). Thus, EEBLK has a gastroprotective effect on male Wistar-induced aspirin rats.

Keywords: ethanol extract of *Cucurbita moschata* (Duch.) Poir fruit, gastroprotective, number of ulcers, ulcer severity

*Corresponding author:

Nama : Ririn LISPITA Wulandari
Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim
Alamat institusi : Jalan Menoreh Tengah X / 22, Sampangan, Gajahmungkur, Kota Semarang, Jawa Tengah
Telp (024) 8505680/ (024) 70785578 , Fax 8505681
E-mail : ririnlispita88@gmail.com

PENDAHULUAN

Aspirin merupakan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang sering digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri pada pengobatan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Wallace dan Vong, 2008). Penggunaan OAINS jangka panjang dapat menimbulkan efek samping pada saluran gastrointestinal seperti obstruksi lambung, perforasi ulkus, dan penyakit tukak lambung (Targownik dkk., 2006; Selak dkk., 2010).

Terapi gastroprotektif terbukti dapat mencegah efek merugikan dari OAINS (Kim dkk., 2011). Gastroprotektif merupakan kemampuan faktor endogen tertentu untuk melindungi mukosa lambung (Meutia, 2018). Agen gastroprotektif sintetik antara lain antagonis reseptor H₂ (simetidin, ranitidin); penghambat pompa proton inhibitor (omeprazol, lansoprazol); pelindung mukosa lambung (sukralfat, koloid bismuth); dan antasida (Targownik dkk., 2006; Dipiro dkk., 2008). Berbagai reaksi yang tidak diinginkan seperti mual, pusing, telah dilaporkan pada penggunaan obat-obat tersebut, oleh karena itu dibutuhkan pencarian obat yang lebih poten dan memiliki toksisitas rendah (Tundis dkk., 2008).

Buah labu kuning memiliki potensi sebagai agen gastroprotektif. Buah tersebut mengandung flavonoid (Adlhani, 2014). Flavonoid terbukti memiliki khasiat gastroprotektif yaitu bekerja dengan cara meningkatkan prostaglandin di dalam mukosa lambung dan dapat mengurangi sekresi histamin dari sel mast dengan cara menghambat kerja enzim histidin dekarboksilase (Ebadi, 2007). Penelitian Suhatri dkk. (2011) membuktikan bahwa pemberian jus buah labu kuning pada tikus putih betina yang diinduksi etanol dapat meningkatkan persentase penyembuhan tukak.

Pengujian efek gastroprotektif dapat dilakukan secara praklinik menggunakan tikus yang mengalami tukak lambung. Beberapa penginduksi yang dapat digunakan untuk menimbulkan tukak lambung adalah aspirin dengan indeks tukak 5,39, natrium diklofenak yang menimbulkan indeks tukak 2,6, sedangkan indometasin tidak menimbulkan adanya indeks tukak (Saputri dkk., 2008; Susiloningrum, 2012). Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian untuk membuktikan efek gastroprotektif ekstrak etanol buah labu kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.)Poir) pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi aspirin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium menggunakan rancangan *randomized matched post test only control group*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah *sonicator* (Cole Palmer/CPX 130), *rotary evaporator* (Heidolp), alat penyaring *vacuum*, penangas air, lemari pengering, kandang tikus, tempat pakan dan minum, timbangan hewan uji, timbangan analitik (Henher scale), alat bedah (gunting, pinset), papan bedah, kapas alkohol, jarum oral tikus 3 ml, gelas obyek (slide), mikroskop, *moisture balance* (Ohaus), corong dan kertas saring.

Bahan yang digunakan adalah buah labu kuning yang diperoleh dari daerah Kopeng, Semarang, Jawa Tengah dan telah dideterminasi di laboratorium Taksonomi Tumbuhan Jurusan Biologi-FMIPA Universitas Negeri Semarang dengan nomor 392/UN37.1.4.5/LT/2019, etanol 70% pro analis (p.a), tablet ranitidin (ranitidin HCl 150 mg) produksi Hexpharm Jaya, tablet aspillets (aspirin 80 mg) produksi Medifarma Laboratories, serbuk CMC-Na, hematoksilin dan eosin, MgSO₄ (p.a) dan HCl (p.a).

Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Labu Kuning

Buah labu kuning yang digunakan berusia 3-4 bulan, daging buah berwarna kuning, dan tidak terlalu matang atau mentah. Buah labu kuning sebanyak 5,5 kg dipisahkan dari kulitnya dan dicuci bersih untuk menghilangkan kotoran yang menempel, daging buahnya diiris dengan ketebalan 5 mm dan diameter 2,5 mm, kemudian dikeringkan menggunakan lemari pengering dengan suhu 50°C selama 8 jam. Selanjutnya, daging buah yang telah kering dihaluskan menggunakan blender. Serbuk yang diperoleh diperiksa susut pengeringannya menggunakan *moisture balance* untuk mengetahui telah memenuhi standar (kurang dari 10%) atau tidak (Depkes RI., 1995).

Ekstraksi buah labu kuning dilakukan dengan metode ultrasonik. Serbuk buah labu kuning dimasukkan ke dalam dua gelas beker masing-masing sebanyak 50 gram, selanjutnya serbuk ditambahkan pelarut etanol 70% masing-masing sebanyak 50 ml sesuai dengan rasio bahan : pelarut yang digunakan yaitu 1 : 10 b/v dan ditutup dengan aluminium foil agar pelarut tidak menguap, kemudian diletakkan pada alat ekstraksi ultrasonik. Ekstraksi dilakukan selama 20 menit dengan suhu 40°C. Selanjutnya hasil ekstraksi disaring dengan kertas saring menggunakan alat penyaring vakum. Filtrat hasil penyaringan kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C (Handayani dkk., 2016).

Skrining Fitokimia Ekstrak

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak. Skrining dilakukan menggunakan metode uji tabung, dengan cara melarutkan 0,5 gram ekstrak etanol buah labu kuning dengan etanol 70% dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 0,2 gram serbuk magnesium (MgSO₄) dan 3 tetes HCl. Adanya kandungan flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna hitam kemerahan (Depkes RI., 1980).

Pemilihan dan Pengelompokan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan untuk penelitian adalah tikus jantan, galur Wistar, berat badan 150-200 gram, usia 2-3 bulan, kondisi sehat. Jumlah hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kontrol tukak, kontrol positif, kelompok perlakuan ekstrak etanol buah labu kuning (EEBLK) dosis 100; dosis 200; dan dosis 400 mg/kg BB.

Uji Efek Gastroprotektif

Hewan uji ditimbang berat badannya terlebih dahulu untuk menentukan dosis dan volume pemberian larutan uji yang diberikan. Kelompok kontrol normal hanya diberikan CMC 0,5% dan makan minum ad libitum, kelompok kontrol tukak diberikan CMC 0,5%, kelompok kontrol positif diberikan ranitidin HCl 20 mg/kgBB, kelompok perlakuan EEBLK dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB. Semua pemberian dilakukan secara per oral satu kali sehari pada waktu yang sama selama empat belas hari. Setelah satu jam perlakuan pada hari ke-14 semua kelompok diberikan aspirin secara per oral kecuali kelompok kontrol normal. Setelah diberikan aspirin hewan uji dipuasakan selama 12 jam. Pada hari ke-15, semua tikus dikorbankan dengan

Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Buah Labu Kuning (Cucurbita moschata (Duch.) Poir) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aspirin (Maulida Sofiatun)

cara dibius menggunakan kloroform, lalu dibedah, dan diambil organ lambungnya. Lambung dipotong pada bagian pertemuan esophagus (di atas kardia) sampai di bawah piloris (bagian distal yang berhubungan dengan duodenum) lambung dibuka dan dicuci dengan larutan garam fisiologis. Selanjutnya lambung yang diperoleh direndam dalam larutan buffer formalin, didehidrasi, difiksasi dalam paraffin dan dibuat preparat mikroskopis dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin (Widyaningsih dkk., 2018).

Pemeriksaan preparat histopatologi lambung tikus dilakukan pada lima lapang pandang mikroskop dengan perbesaran 400x. Perubahan histopatologi lambung tikus diamati dan dinilai berdasarkan jumlah tukak (tabel I) dan keparahan tukak lambung (tabel II). Jumlah dan keparahan tukak merupakan parameter untuk mengetahui efek gastroprotektif. Penilaian jumlah tukak (J) dan keparahan tukak (K) sebagai berikut (Bancroft dan Cook, 1984)

Tabel I. Penilaian berdasarkan jumlah tukak (J)

Warna Lambung	Skor Ulkus
Normal (tidak ada tukak)	1
Timbul kemerahan	1,5
Timbul bintik perdarahan	2
Ada tukak terhitung sejumlah 1-3	3
Ada tukak terhitung sejumlah 4-6	4
Ada tukak terhitung sejumlah 7-9	5
Ada tukak terhitung sejumlah >9 atau perforasi	6

Tabel II. Penilaian berdasarkan keparahan tukak (K)

Warna Lambung	Skor Ulkus
Normal (tidak ada tukak)	1
Timbul kemerahan	1,5
Timbul bintik perdarahan atau ada tukak dengan panjang < 0,5 mm	2
Ada tukak dengan panjang 0,5-1,5 mm	3
Ada tukak dengan panjang 1,6-4,0 mm	4
Ada tukak dengan panjang >4,0 mm	5
Sudah perforasi	6

Analisis Data

Data jumlah tukak dan keparahan tukak semua kelompok uji dianalisis menggunakan *software SPSS 16.0 for Windows*. Uji statistik yang digunakan adalah *Kruskal Wallis* untuk menguji rata-rata perbandingan data tiap kelompok, dilanjutkan dengan *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok bermakna ($p < 0,05$) atau tidak bermakna ($p > 0,05$). Ekstrak etanol buah labu kuning mempunyai efek gastroprotektif apabila jumlah dan keparahan tukak lebih rendah dan berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol tukak.

HASIL DAN PEMBAHASAN


Pengujian efek gastroprotektif EEBLK dilakukan menggunakan aspirin sebagai penginduksi. Aspirin merupakan salah satu turunan asam salisilat yang berfungsi sebagai analgetik, antiinflamasi, antipiretik (Dipiro dkk., 2008) dan termasuk OAINS yang paling bersifat ulserogenik, yaitu kemampuan suatu zat untuk merusak mukosa lambung atau menimbulkan tukak

lambung (Buang, 2011). Aspirin merusak lambung dengan cara menekan produksi prostaglandin dengan menghambat COX-1 (*cyclo-oxygenase-1*). COX-1 berfungsi mensintesis prostaglandin yang merupakan pertahanan mukosa lambung sehingga apabila produksinya ditekan akan menimbulkan tukak lambung (Miladiyah, 2012). Aspirin mempunyai efek iritasi lambung paling tinggi dibandingkan dengan obat anti inflamasi lainnya (Buang, 2011).

Hasil pengujian skrining fitokimia ekstrak etanol buah labu kuning positif mengandung flavonoid (tabel III).

Tabel III. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol buah labu kuning

Senyawa	Hasil	Keterangan
Flavonoid	+	Hasil positif ditandai dengan perubahan warna larutan kuning menjadi hitam kemerahan



Kuning merah kehitaman

Berdasarkan hasil skrining fitokimia di atas membuktikan bahwa ekstrak buah labu kuning mengandung senyawa aktif flavonoid. Hal ini mendukung dan menambah pembuktian hasil penelitian lain yang terkait dengan kandungan flavonoid di dalam ekstrak buah labu. Marlina dkk. (2005) dan Lukiati dkk. (2016) membuktikan terdapat kandungan flavonoid di dalam ekstrak buah lain yang masih merupakan satu famili dengan buah labu kuning yaitu buah labu siam.

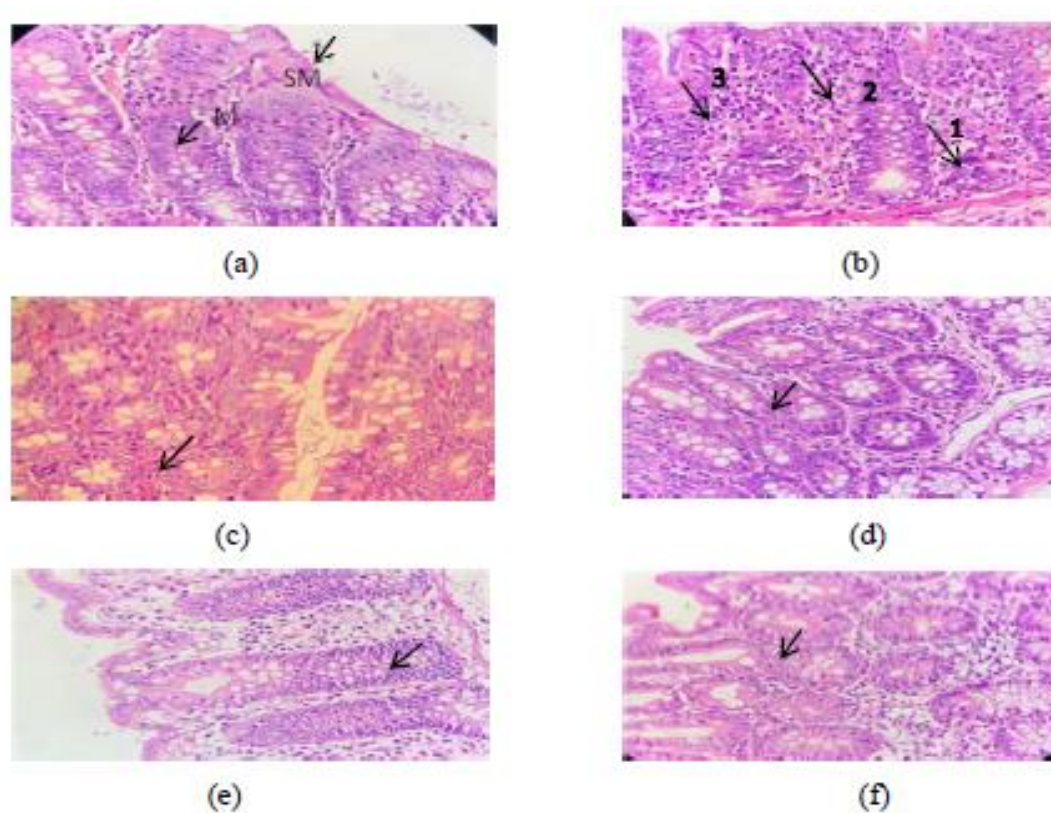
Sebelum menentukan rata-rata skor jumlah tukak dan keparahan tukak, dilakukan pemeriksaan preparat histopatologi lambung tikus secara mikroskopis untuk mengetahui keadaan lambung tikus setelah perlakuan. Hasil pemeriksaan preparat histopatologi lambung tikus dapat dilihat pada gambar 1. Penilaian skor jumlah dan keparahan tukak disesuaikan dengan hasil pemeriksaan histopatologi lambung. Hasil skor tersebut diolah dan dianalisis secara statistik menggunakan *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan *Mann Whitney*. Data rata-rata \pm standar error of mean skor jumlah dan keparahan tukak semua kelompok hewan uji dapat dilihat pada gambar 2.

Kelompok kontrol tukak yang hanya diberikan aspirin dan tidak diberikan terapi apapun menunjukkan rata-rata skor jumlah dan keparahan tukak paling tinggi yaitu masing-masing sebesar $3,250 \pm 0,25$ dan $3,5 \pm 0,289$. Berdasarkan analisis statistik, kelompok kontrol tukak mempunyai perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian Dhasan dan Jagadeesan (2010) yang telah membuktikan bahwa aspirin dosis 200 mg/kg BB mampu merusak lambung dan menimbulkan tukak lambung dengan indeks tukak paling tinggi dibandingkan dengan natrium diklofenak dan indometasin.

Ketiga kelompok perlakuan (D1, D2, dan D3) yang diberikan ekstrak etanol buah labu kuning secara per oral menunjukkan rata-rata skor jumlah dan keparahan tukak yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol tukak. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kontrol tukak ($p < 0,05$). Dengan demikian, pemberian ekstrak etanol buah labu kuning secara per oral dapat melindungi dan mengurangi kerusakan lambung akibat aspirin.

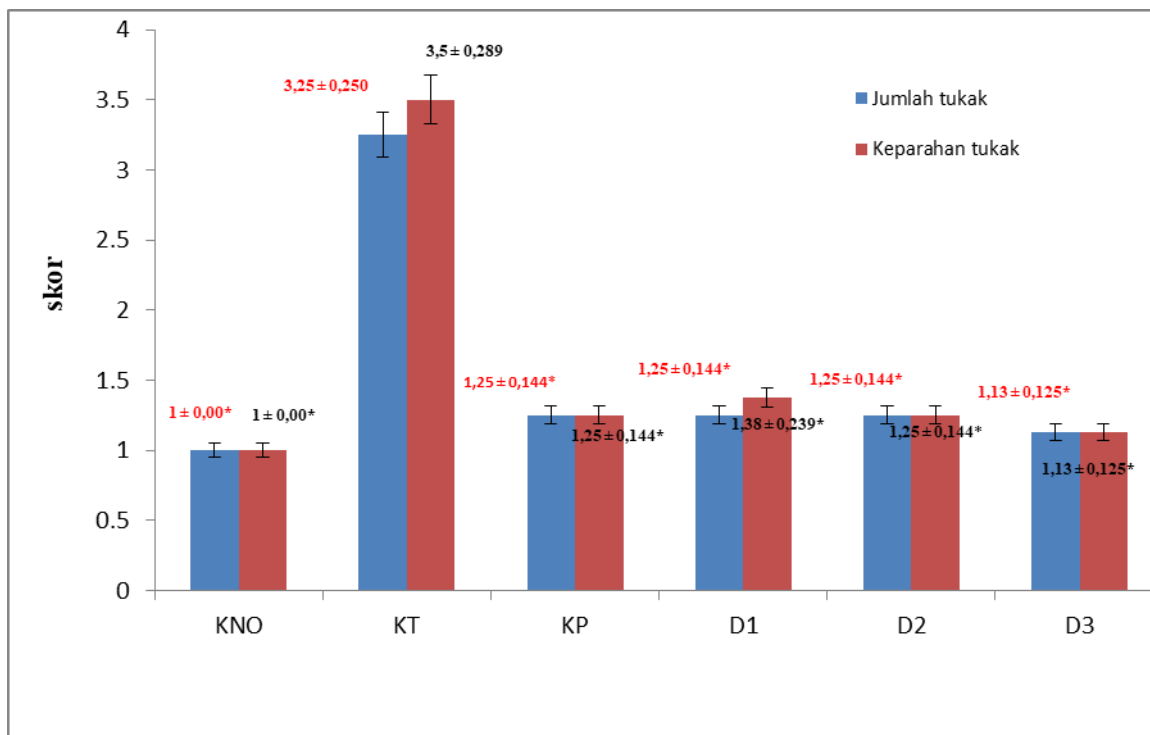
Kelompok kontrol positif yang diberikan ranitidin secara per oral menunjukkan rata-rata skor jumlah dan keparahan tukak yang sama yaitu sebesar $1,25 \pm 0,144$, lebih rendah dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol tukak ($p < 0,05$). Pada penelitian ini, ranitidin digunakan sebagai kontrol positif karena memiliki efek farmakologi sebagai gastroprotektif. Obat ini merupakan golongan antagonis reseptor H-2 yang dapat menekan sekresi asam lambung pada tukak

peptik dan mempercepat penyembuhan tukak dengan toksisitas relatif ringan. Ranitidin melindungi lambung dengan cara menghambat histamin pada reseptor H2 sel parietal sehingga sel parietal tidak terangsang mengeluarkan asam lambung (William dan Wilkins, 2010).



Gambar 1. Hasil pemeriksaan histopatologi lambung tikus secara mikroskopis (HE). (a = kontrol normal) bagian sub mukosa lambung (SM) bagian mukosa lambung (M) tidak terjadi perubahan pada semua bagian (b= kontrol tukak (aspirin 200 mg/kgBB)) b1 dan b2 terdapat tukak dan b3 menunjukkan bintik kemerahan (c=kontrol positif (ranitidin HCl 10 mg/kgBB)) timbul kemerahan pada bagian mukosa yang ditunjukkan dengan tanda panah (d) dosis EEBLK 100 mg/kgBB terjadi peradangan pada mukosa lambung (e) dosis EEBLK 200 mg/kgBB dan (f) dosis EEBLK 400 mg/kgBB hanya timbul kemerahan dan hampir sama dengan kontrol normal.

Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak etanol buah labu kuning diduga berperan menimbulkan efek gastroprotektif. Mota dkk. (2009) menyebutkan bahwa flavonoid dapat melindungi mukosa gastrointestinal dari lesi yang dihasilkan oleh berbagai model ulserogenik. Flavonoid juga memiliki sifat antihistamin, sehingga mampu menurunkan kadar histamin serta mencegah pelepasan histamin dari sel mast lambung dan mengurangi sekresi asam lambung. Senyawa aktif tersebut merupakan agen sitoprotektif terhadap mukosa lambung melalui berbagai mekanisme seperti mengikat radikal bebas sekaligus antioksidan, meningkatkan produksi mukus, sebagai antisekretori (Sumbul dkk., 2011). Flavonoid juga diketahui dapat menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat tidak terjadi sehingga mengurangi inflamasi yang terjadi di sel lambung (Miller, 1996).



Gambar 2. Rata-rata skor jumlah tukak dan keparahan tukak pada tikus diberikan ekstrak etanol Buah Labu Kuning dosis 100 mg/kgBB (D1), 200 mg/kgBB (D2), 400 mg/kgBB (D3), Aspirin 200mg/kgBB (kontrol tukak), hanya diberi makan dan minum (kontrol normal), Ranitidin 200 mg/kgBB (kontrol positif); Mean ± SEM (Standar Error of Mean); *Hasil uji Mann Whitney menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan KT ($p < 0,05$)

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah labu kuning (*Cucurbita moschata* (Duch.) Poir) dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kg BB mempunyai efek gastroprotektif pada tikus yang diinduksi aspirin.

DAFTAR PUSTAKA

- Adlhani, E., 2014, Penapisan Kandungan Fitokimia pada Buah Labu Kuning (*Cucurbita moschata*), *Jurnal Teknologi dan Industri*, Vol. 3, No.1, 11-16
- Bancroft, J. D., dan Cook, H. C., 1984, *Manual of Histological Techniques*, Churchill Livingstone, New York.
- Buang, A., 2011, Uji Efek Tukak Lambung (*Peptic Ulcer*) Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit Terhadap Lambung Mencit (*Mus musculus*), *Media Farmasi*, Politeknik Kesehatan Kemenkes Makassar, Vol. 8, No.15.
- Depkes RI., 1980, *Materia Medika Indonesia Jilid IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 77-185.
- Depkes RI., 1995, *Materia Medika Indonesia Jilid VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 182-185.

- Dhasan P.B., dan Jagadeesan M., 2010, Gastro Protective Activity of *Momordica Cymbalaria* Fruits Against Experimentally Induced Gastric Ulcer in Rats., *Inter J Phytomed*, Vol. 2, 385-91.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Matzke, G. R., Wells, B. G., dan Posey, L. M., 2008, *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, Ed 7th, McGraw-Hill Medical, United States of Amerika, 569-588.
- Ebadi, M. S., 2007, *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine*, Ed.2, Taylor and Francis Group, USA.
- Handayani, H, Sriherfyna, F. H, dan Yunianta., 2016, Ekstraksi Antioksidan Daun Sirsak Ultrasonik Bath (Kajian Rasio Bahan : Pelarut dan Lama Ekstraksi), *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, Vol.4, No.1.
- Kim, H.C., Lee, M.C., Moon, Y.W., Seo, S.S., Lee, K.W., dan Lee, J.H., 2011, The Pattern of Use of Oral NSAIDs with or without Coprescription of Gastroprotective Agent for Arthritic Knee by Korean Practitioners, *Knee Surg Relat Res.*, Vol. 23, No. 24, 167-177.
- Lukiati B., Maslikah SI, dan Nugrahaningsih, 2016, Potensi Ekstrak Etanol Labu Siam (*Sechium edule*) Untuk Perbaikan Kerusakan Sel Beta Pankreas Kadar Nitrogen Oksida pada Tikus yang Mengalami Diabetes Melitus, *Jurnal Kedokteran Hewan*, Vol. 1, No. 1.
- Marliana, S.D., Suryanti V., dan Suyono, 2005, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol, *Biofarmasi*, Vol 3, No.1, 26-31
- Meutia, R., 2018, Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Madu Dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn) Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Aspirin, *Tesis*, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Miladiyah, I., 2012, Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pada Penggunaan Aspirin Sebagai Antirematik, Vol.2, No. 2, 210-226.
- Miller, A.L., 1996, Antioxidant Flavonoids: Structure, Function and Clinical Usage, *Altern. Med., Rev.* Vol. 1, 103-111.
- Mota, K.S.D.L., Dias, G.E.N., Pinto, M.E.F., Fericia, A.L., Brito, A.R.M.S., dan Lima, C.A.H., 2009, Flavonoids with Gastroprotective Activity, *Molecules*, Vol. 14, 979-1012.
- Selak, V., Elley, C. R., Wells, S., Rodgers, A., dan Sharpe, N., 2010, Aspirin for Primary Prevention: Yes or No ?, *J Primary Health Care*, Vol.2, No.2, 92-99.
- Suhatri, Hura R.S.R., dan Elisma., 2011, Pengaruh Pemberian Jus Buah Labu Kuning *Cucurbita moschata* (Duch.) Poir. Terhadap Tukak Lambung Tikus Putih Betina yang Diinduksi dengan Etanol Absolut, *Jurnal Farmasi Higea*, Vol.3, No.2.
- Sumbul, S., Ahmad, M.A., Mohd, A., Mohd, A., 2011, Role of Phenolic Compounds in Peptic Ulcer : An Overview., *J. Pharm. Bioallied Sci.*, Vol. 3, 361-367.
- Targownik, Laura E., dan Thomson, Peter A., 2006, Gastroprotective Strategies among NSAID Users, *Canadian Family Physician*, Vol.52, 1100-1105.
- Tundis, R., Loizzo, M. R., dan Menichini, F., 2008, Natural Product as Gastroprotective and Antiulcer Agents: Recent Developments, *Journal International*, Vol.3, No.12, 2199-2144.
- Wallace, J. L., dan Vong, L., 2008, NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs, *Br J Pharmacol*, No. 153, 100-9.
- Widyaningsih, W., Sari, E. N., Halimah, D. N., dan Jannah, W. O. M., 2018, Efek Gastroprotektif Kombinasi Perasan Daun Cincau dan Kulit Manggis Pada Tikus Yang Diinduksi Etanol, *Traditional Medicine Journal*, Vol. 23, No.2, hal. 103-112.
- William, L. dan Wilkins, 2010, *Atlas of Pathophysiology Third Edition*, Anataomical Chart Company, Philadelphia