



Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Metanol Kulit Semangka (*Citrullus lanatus L.*) Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aspirin

La Ode Hasiadin Alwi, Jastria Pusmarani, Risky Juliansyah Putri

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

ABSTRAK

Kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki aktivitas sebagai gastroprotektif dengan kandungan metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid dan fenol yang diketahui dapat melindungi mukosa lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas gastroprotektif dan dosis efektif dari ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin. Jenis penelitian ini adalah analitik eksperimental. Sampel diekstraksi menggunakan metode maserasi. Skrining metabolit sekunder terhadap alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, saponin, steroid dan triterpenoid. Desain hewan uji dibagi dalam 6 kelompok. Kelompok kontrol negatif diberi Na.CMC 0,5%; kelompok kontrol positif diberi sukralfat dosis 500 mg/5 ml; kelompok kontrol induksi diberi aspirin dosis 1000 mg/kgBB; kelompok perlakuan diberi ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) dengan dosis masing-masing 200, 400 dan 800 mg/kgBB. Metode analisis menggunakan uji Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Hasil uji aktivitas gastroprotektif terhadap tikus (*Rattus norvegicus*) yang di induksi aspirin menunjukkan nilai signifikan $p = 0,005 < 0,05$. Efek gastroprotektif ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) menurut analisis data yang membandingkan skor lesi antara ekstrak dosis 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB dengan aspirin dosis 1000 mg/kgBB menunjukan nilai signifikan $p = 0,037 < 0,05$. Ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) memiliki aktivitas gastroprotektif dengan dosis efektif 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin.

Kata kunci: Gastroprotektif, Ekstrak Kulit Semangka, Induksi Aspirin

Gastroprotective Activity Of Skin Extract Watermelon (*Citrullus lanatus L.*) In Rats (*Rattus norvegicus*) Induced By Aspirin

ABSTRACT

Watermelon rind (*Citrullus lanatus L.*) is a plant that has gastroprotective activity with secondary metabolites such as alkaloids, flavonoids and phenols which are known to protect the gastric mucosa. This study aimed to determine the gastroprotective activity and effective dose of watermelon rind extract (*Citrullus lanatus L.*) in aspirin-induced rats (*Rattus norvegicus*). Type of this research is experimental analytic. Samples were extracted using the maceration method. Screening of secondary metabolites for alkaloids, flavonoids, phenols, tannins, saponins, steroids and triterpenoids. The design of the test animals was divided into 6 groups. The negative control group was given 0.5% Na.CMC; the positive control group was given sucralfate at a dose of 500 mg/5 ml; the induction control group was given aspirin at a dose of 1000 mg/kgBW; the treatment group was given watermelon rind extract (*Citrullus lanatus L.*) with doses of 200, 400 and 800 mg/kgBW, respectively. The analysis method used the Kruskal Wallis test followed by the Mann Whitney test. The results of the gastroprotective activity test on rats (*Rattus norvegicus*) induced by aspirin showed a significant value of $p = 0.005 < 0.05$. The gastroprotective effect of watermelon rind extract (*Citrullus lanatus L.*) according to data analysis comparing lesion scores between extracts at a dose of 400 mg/kgBW, 800 mg/kgBW and aspirin at a dose of 1000 mg/kgBW showed a significant value of $p = 0.037 < 0.05$. Watermelon rind extract (*Citrullus lanatus L.*) has gastroprotective activity with effective doses of 400 mg/kgBW and 800 mg/kgBW in aspirin-induced rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords: Gastroprotective, Watermelon Peel Extract, Aspirin Induction

Penulis Korespondensi :

La Ode Hasiadin Alwi

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas

Mandala Waluya

Email : hasiadinode@gmail.com

Info Artikel :

Submitted : 29 Desember 2021

Revised : 19 Januari 2022

Accepted : 17 Februari 2022

Published : 28 Februari 2022

PENDAHULUAN

Gastroprotektif merupakan kemampuan faktor endogen (bawaan) suatu senyawa dalam melindungi mukosa lambung dari penyakit ulkus peptik (Meutia, 2018). Penyakit ulkus peptik merupakan penyakit yang umum dialami oleh masyarakat yang ditandai dengan adanya luka pada saluran gastrointestinal yang dikenal dengan istilah ulkus lambung. Luka akibat ulkus peptik muncul sejak usia yang lebih muda sehingga masyarakat sering sekali tidak menyadari bahwa penyakit ini lama kelamaan akan muncul luka sehingga dapat menyebabkan terjadinya pendarahan (Astuti, 2019).

Prevalensi ulkus peptik di Indonesia sebesar 6-15% atau sekitar 1.081 dari total kematian. Tingginya angka kematian ini disebabkan karena gaya hidup yang tidak baik seperti pola makan yang buruk, konsumsi obat *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) dan sering mengalami stres (Tarigan, 2016).

Pendekatan pengobatan yang telah dilakukan untuk mengatasi penyakit ulkus peptik yaitu dengan mengurangi sekresi asam lambung dan menetralkan asam setelah disekresikan serta menyediakan obat-obat yang melindungi mukosa lambung dari kerusakan. Namun, perlu diketahui bahwa penggunaan obat-obat sintetik memiliki beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan. Seperti penggunaan antasida jangka panjang yang bisa memicu terjadinya penyakit osteoporosis (Gunawan, 2016).

Berdasarkan efek yang dapat merugikan dari penggunaan jangka panjang obat-obat sintetik seperti antasida maka

perlu adanya alternatif pengobatan dengan memanfaatkan tanaman herbal. Salah satu tanaman herbal yang berpotensi dapat digunakan dalam penanganan ulkus peptik adalah kulit semangka (*Citrullus lanatus* L.).

Kulit semangka memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti antibakterial, antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, gastroprotektif, analgesik, laksatif, antigiardial dan hepatoprotektif (Deshmukh, 2015). Berbagai khasiat ini tidak lepas dari kandungan metabolit sekunder yang dimiliki oleh kulit semangka seperti alkaloid, flavonoid, fenol, saponin dan tanin.

Metabolit sekunder dalam kulit semangka yang memiliki potensi aktivitas sebagai gastroprotektif yakni alkaloid, flavonoid dan fenol. Alkaloid pada kulit semangka mengandung senyawa sitrulin yang mencapai 60% atau 24,7 mg. Komponen sitrulin dalam jumlah banyak ini dapat diubah menjadi arginin dalam tubuh. Arginin telah menunjukkan dapat membantu penyembuhan luka dan meningkatkan produksi mukus lambung setelah luka akibat bahan penginduksi (Niwanggalih, 2014). Flavonoid dan fenol pada kulit semangka merupakan antioksidan yang potensial untuk mencegah pembentukan radikal bebas dimana radikal bebas dapat menimbulkan ulkus dan erosi pada lambung. Radikal bebas dapat diikat dan dikeluarkan dari dalam tubuh dengan memanfaatkan senyawa antioksidan. Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menyumbangkan satu atau lebih elektron kepada radikal bebas reaktif sehingga membentuk radikal bebas yang

tidak reaktif dan relatif lebih stabil (Werdhasari, 2014). Penggunaan variasi dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB berdasarkan pengujian ekstrak metanol biji semangka sebagai pengobatan ulkus peptik pada tikus yang diinduksi aspirin. Pada dosis 800 mg/kgBB memberikan aktivitas gastroprotektif yang dikaitkan dengan keberadaan alkaloid, flavonoid dan fenol yang merupakan senyawa yang menghambat cedera mukosa lambung atau menghambat kerusakan oksidatif akibat radikal bebas.

Berdasarkan potensi kulit buah semangka untuk penanganan ulkus peptik tersebut serta masih kurangnya informasi ilmiah sebagai gastroprotektif maka penulis ingin mengetahui dan meneliti efek gastroprotektif dari perasan kulit semangka pada tikus dengan metode yang diinduksi oleh aspirin.

METODE PENELITIAN

1. Bahan

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah aquadest, aseton P, asam oksalat P, aspirin (Farma grade[®]), eter, FeCl₃ 10%, kloroform, larutan fisiologis NaCl 0.9% (Otsuka[®]), metanol, pereaksi dragendorf, pereaksi mayer, HCl 2N, suspensi sukralfat (Episan[®]), kulit buah semangka (*Citrullus lanatus* L.), Natrium Karboksil Metil Selulosa (Na.CMC).

2. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alluminium foil, bejana maserasi, corong (Herma[®]), gelas kimia 500 mL (Pyrex[®]), gelas ukur 100 mL (Pyrex[®]), jangka sorong (Einhill[®]), jarum oral, jarum pentul, kapas, kertas perkamen, kompor listrik (Miyako[®]), lumpang dan alu, pipet

tetes, *rotary evaporator* (Buchi[®]), sarung tangan, seperangkat alat bedah, spoit 5 ml dan timbangan digital (Pocket scale[®]).

3. Pengambilan dan Penyiapan Sampel

Sampel kulit buah semangka (*Citrullus lanatus* L.) diperoleh dari petani semangka di Desa Lamboya, Kecamatan Moramo Utara, Kabupaten Konawe Selatan, Provinsi Sulawesi Tenggara pada Tahun 2021.

Sampel diperoleh dengan cara melakukan pengumpulan limbah kulit buah semangka (*Citrullus lanatus* L.) yang dicuci bersih dipotong-potong menjadi ukuran kecil agar mempercepat proses selama pengeringan, setelah itu dijemur/dikeringkan dibawah sinar matahari dengan ditutup kain hitam. Selanjutnya dilakukan proses pengeringan tambahan menggunakan oven pada suhu 50-55 °C untuk menghilangkan kandungan air kemudian diserbukan dengan blender. Serbuk yang sudah jadi digunakan untuk proses ekstraksi.

4. Ekstraksi

Serbuk kulit semangka ditimbang sebanyak 420 gram dimasukan kedalam bejana maserasi lalu ditambahkan metanol 1,5 liter. Bejana maserasi ditutup rapat dan diletakkan di tempat yang tidak terkena cahaya matahari langsung, sambil sesekali diaduk. Setelah dimaserasi selama 1x24 jam larutan disaring menggunakan kain dan ditambahkan kembali metanol (remaserasi) sampai filtrat tidak berwarna lagi. Proses ekstraksi dilakukan selama 3 hari. Ekstrak metanol dipekatkan/diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* lalu diangin-anginkan sehingga diperoleh ekstrak kental kulit semangka.

5. Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dengan penambahan reagen dilakukan untuk memastikan kebenaran zat kimia yang terkandung didalam kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) Identifikasi senyawa meliputi alkaloid, flavonoid, polifenol, tanin, saponin, steroid dan triterpenoid.

a. Uji alkaloid

Larutan ekstrak uji kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) sebanyak 2 ml dimasukan dalam tabung reaksi ditambahkan 5 ml HCl 2 N serta dibagi dalam 3 tabung reaksi. Tabung pertama ditambahkan dengan HCl 3 tetes yang berfungsi sebagai blanko. Tabung kedua ditambahkan pereaksi Dragendorff sebanyak 3 tetes dan tabung ketiga ditambahkan pereaksi Mayer sebanyak 3 tetes. Terbentuknya endapan jingga pada tabung kedua dan endapan putih hingga kekuningan pada tabung ketiga menunjukkan adanya alkaloid (Afriani *et al.*, 2016).

b. Uji flavonoid

Larutan ekstrak uji kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) sebanyak 2 ml diuapkan hingga kering, lalu dibasahkan sisanya dengan aseton P dan serbuk halus asam oksalat P, dipanaskan diatas tangas air dan dihindarkan dari panas berlebih. Kemudian ditambahkan eter P 10 mL. Selanjutnya larutan diamati dibawah sinar UV 366 nm, jika larutan uji berfluoresensi kuning intensif dinyatakan positif flavonoid (Afriani *et al.*, 2016).

c. Uji fenol dan tanin

Larutan ekstrak uji kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) sebanyak 1 ml ditambahkan larutan FeCl_3 10% ke

dalam sampel. Positif fenol ditunjukkan dengan terbentuknya warna hitam kehijauan dan positif tanin jika terbentuk warna coklat kehijauan pada sampel uji (Afriani *et al.*, 2016).

d. Uji saponin

Ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) sebanyak 100 mg ditambahkan dengan air hangat, digojok selama 10 detik secara vertikal dan dibiarkan selama 10 detik. Dinyatakan positif mengandung saponin Jika terbentuk buih (1-10 cm) dan buih tidak hilang saat ditambahkan HCl 1 tetes (Afriani *et al.*, 2016).

e. Uji steroid dan triterpenoid

Pemeriksaan steroid dan triterpenoid dilakukan dengan menggunakan reaksi *Liebermann buchard*. Larutan uji sebanyak 100 mg diuapkan dalam cawan porselin. Residu dilarutkan dengan kloroform 0,5 mL, kemudian ditambahkan 0,5 mL asam asetat anhidrat, 2 mL asam sulfat pekat melalui dinding tabung. Positif steroid jika terbentuk cincin biru kehijauan pada perbatasan larutan dan positif triterpenoid jika terbentuk cincin kecoklatan atau violet (Afriani *et al.*, 2016).

6. Penyiapan Bahan Pengujian Gastroprotektif

a. Pembuatan larutan suspensi Na.CMC 0,5 % b/v

Ditimbang 0,5 gram Na.CMC disuspensikan dalam 100 ml aquadest panas. Caranya dimasukkan air panasnya sedikit didalam lumpang, ditambahkan Na.CMC sedikit demi sedikit. Selanjutnya dilakukan

- pengadukan (putaran searah) dengan kecepatan konstan hingga homogen.
- b. Pembuatan larutan suspensi kulit semangka

Larutan ekstrak kulit semangka dalam dosis masing-masing yakni 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB dengan cara menimbang ekstrak masing-masing 60 mg/mL, 120 mg/mL dan 240 mg/mL yang disuspensikan masing-masing ke dalam 15 mL 0,5 % Na.CMC.

- c. Pembuatan larutan suspensi aspirin dosis 1000 mg/kgBB

Dibuat suspensi aspirin dengan menimbang 1000 mg kemudian digerus didalam lumpang, disuspensikan dengan menggunakan 50 ml Na.CMC 0,5%. Selanjutnya dilakukan pengadukan (putaran searah) dengan kecepatan konstan hingga homogen.

7. Pemilihan, Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang berusia 3-4 bulan dengan berat badan 150-200 gram, kondisi hewan yang digunakan sehat (tidak cacat).

Tikus sebanyak 18 ekor dikelompokkan ke dalam 6 kelompok secara acak sehingga tiap kelompok percobaan terdiri atas 3 tikus. Tikus dipuaskan namun tetap diberi air minum selama 18 jam sebelum diberi perlakuan. Perlakuan dilakukan secara per oral sekali sehari selama 3 hari pada setiap kelompok.

Kontrol negatif diberi 0,5% Na.CMC; kontrol positif diberi suspensi sukralfat 500 mg/5 ml; kontrol induksi diberi aspirin 1000 mg/kgBB; kelompok

perlakuan dosis uji 1 diberi ekstrak kulit semangka 200 mg/kgBB; kelompok perlakuan dosis uji 2 diberi ekstrak kulit semangka 400 mg/kgBB; kelompok perlakuan dosis uji 3 diberi ekstrak kulit semangka 800 mg/kgBB. Semua kontrol dan kelompok perlakuan diberikan sediaan secara per-oral masing-masing sebanyak 2 ml selama 3 hari. Pada hari ke-2 setelah pemberian, tikus dipuaskan selama 18 jam dan pada hari ke-3 tikus diberi 0,5% Na.CMC, sukralfat dan ekstrak kulit semangka. Kemudian selang 1 jam setelah pemberian, selanjutnya diberi induksi aspirin 1000 mg/kgBB sebanyak 2 ml secara oral pada semua kelompok kecuali kontrol negatif. Kemudian selang 6 jam setelah pemberian aspirin dihari ke-3 semua hewan coba dianastesi dengan kloroform sebanyak 10 ml dan dikorbankan dengan cara dislokasi servikal.

Tikus dibedah, diambil lambungnya dan digunting/dibuka mengikuti lekukan lambung. Lambung dicuci dengan NaCl 0,9% untuk menghilangkan kotoran agar dapat diamati terjadinya ulkus secara makroskopik. Pengujian efek gastroprotектив dilakukan dengan mengamati ulkus yang terbentuk dilambung dan tingkat keparahan ulkus diukur dengan cara menghitung jumlah ulkus yang terbentuk dan pengukuran diameter ulkus dengan menggunakan jangka sorong. Menurut (Susilawati, 2016) ulkus yang terbentuk dievaluasi dengan skor yang telah ditetapkan sebagai berikut:

Skor 1 : Bila lesi < 1 mm
Skor 2 : bila lesi 1,00 – 2,00 mm
Skor 3 : bila lesi 2,01 – 3,00 mm
Skor 4 : bila lesi 3,01 – 4,00 mm
Skor 5 : bila lesi 4,01 – 5,00 mm

Skor 10 : bila lesi > 5 mm

Skor 25 : bila terjadi perforasi

Menurut Oloyede *et al.*, (2015) menyatakan bahwa perhitungan indeks ulcer dan persen inhibisi dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Indeks ulcer (IU)} = \frac{\text{jumlah skor ulcer}}{\text{jumlah hewan yang mengalami ulserasi}}$$

(%) Perlindungan

$$= \frac{\text{IU (kontrol induksi)} - \text{IU (kelompok yang diobati)}}{\text{IU (kontrol induksi)}} \times 100$$

8. Analisis Data

Analisis data didasarkan pada uji homogenitas dan normalitas. Jika data terdistribusi normal dan homogen maka analisis data bisa dilanjutkan dengan *One-way Analysis Of Variance* (ANOVA) (program SPSS 24.0), data dianggapkan signifikan jika nilai $p>0,05$. Bila data tidak terdistribusi

normal dan homogen maka analisis dilanjutkan dengan uji statistik *Kruskall Walis* variasi taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* (Meutia, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Hasil Ekstraksi

Hasil ekstraksi kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) dengan menggunakan pelarut metanol dengan metode maserasi dari 420 gram yang diekstraksi diperoleh 25,95 gram ekstrak kental dengan rendamen 6,17%.

b. Hasil Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini :

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*)

No	Golongan Senyawa	Reagen	Hasil
1	Alkaloid	Mayer	(-)
		Dragendorf	(+)
2	Flavonoid	Magnesium dan Hcl Pekat	(+)
3	Fenol	FeCl ₃	(+)
4	Tanin	FeCl ₃	(+)
5	Saponin	Hcl Pekat	(-)
6	Steroid	Liebermann buchard	(+)
7	Triterpenoid	Liebermann buchard	(-)

Ket:

(+) : Mengandung golongan senyawa uji

(-) : tidak mengandung senyawa uji

Berdasarkan tabel 1 diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit semangka mengandung alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, dan steroid.

c. Hasil Uji Pendahuluan Aspirin Sebagai Penginduksi

Uji pendahuluan dilakukan untuk mengetahui sekaligus memastikan bahwa aspirin dosis 1000 mg/kgBB optimal dapat

membentuk ulkus pada lambung. Hasil uji pendahuluan dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



Gambar 1. Hasil uji pendahuluan aspirin sebagai penginduksi

d. Hasil Rata-Rata dan Standar Deviasi Skor Lesi, Indeks Ulser dan Persen Perlindungan

Hasil nilai rata-rata dan Standar Deviasi (SD) skor lesi, nilai indeks ulser dan nilai persen perlindungan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai Rata-Rata dan Standar Deviasi Skor Lesi, Indeks Ulser dan % Perlindungan Lambung Tikus

Kelompok pemberian	Nilai rata-rata (mm) ± SD skor lesi	Indeks ulser	Persen perlindungan (%)
Ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB	2,0 ± 0,0	2	64,72%
Ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB	1,0 ± 0,0	0	100%
Ekstrak kulit semangka dosis 800 mg/kgBB	1,0 ± 0,0	0	100%
Kontrol positif (suspensi sukralfat 500 mg/5 ml)	1,0 ± 0,0	0	100%
Kontrol induksi (Aspirin 1000 mg/kgBB)	5,67 ± 4,04	5,67	-
Kontrol negatif (Na.CMC 0,5%)	1,0 ± 0,0	0	0%

Berdasarkan tabel 2 diatas dapat disimpulkan bahwa nilai rata-rata lebih besar dibandingkan nilai standar deviasi, kontrol induksi memiliki nilai indeks ulser yang paling tinggi, dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB menunjukkan nilai persen perlindungan yang sama dengan kontrol positif yakni 100%.

e. Hasil Uji Statistik Skor Lesi Lambung Pada Tikus

Hasil skor lesi pada lambung yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dengan syarat nilai $p < 0,05$. Hasil pengolahan uji Kruskal Wallis menunjukan nilai $p = 0,005 < 0,05$, sementara uji Mann Whitney digunakan untuk melihat perbedaan skor lesi setiap kelompok pada penelitian dengan syarat nilai $p < 0,05$. Adapun hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 3 dan penampakan makroskopik

lambung tikus dari 6 kelompok pemberian .
terdapat pada gambar 2.

Tabel 3. Hasil Uji Statistik Skor Lesi Lambung Pada Tikus

Kelompok	Kelompok pembanding	Nilai p signifikan
Kontrol negatif	kontrol induksi	0,037*
	kontrol positif	1,000
	EKS dosis 200 mg/kgBB	0,025*
	EKS dosis 400 mg/kgBB	1,000
	EKS dosis 800 mg/kgBB	1,000
Kontrol induksi	kontrol positif	0,037*
	EKS dosis 200 mg/kgBB	0,121
	EKS dosis 400 mg/kgBB	0,037*
	EKS dosis 800 mg/kgBB	0,037*
Kontrol positif	EKS dosis 200 mg/kgBB	0,025*
	EKS dosis 400 mg/kgBB	1,000
	EKS dosis 800 mg/kgBB	1,000
EKS dosis 200 mg/kgBB	EKS dosis 400 mg/kgBB	0,025*
	EKS dosis 800 mg/kgBB	0,025*
EKS dosis 400 mg/kgBB	EKS dosis 800 mg/kgBB	1,000

Ket:

p<0,05 () : Berbeda signifikan*

- Kontrol negatif = Kontrol yang diberi 0,5 % Na.CMC
- Kontrol positif = Kontrol yang diberi suspensi sukralfat 500 mg/5 ml
- Kontrol induksi = Kontrol yang diberi Aspirin 1000 mg/kgBB
- EKS dosis 200 mg/kgBB = Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB
- EKS dosis 400 mg/kgBB = Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB
- EKS dosis 800 mg/kgBB = Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit semangka dosis 800 mg/kgBB



Gambar 2. Penampakan lambung tikus tiap kelompok uji

Gastroprotektif ialah istilah yang digunakan untuk menggambarkan kemampuan obat-obatan tertentu dalam mengatasi kerusakan mukosa lambung yang bergantung pada keseimbangan antara faktor agresif dan defensif dalam keberhasilan pengobatan (Meutia, 2018). Efek gastroprotektif ekstrak kulit semangka pada berbagai dosis dilakukan dengan melihat pengaruh pemberiannya selama 3 hari terhadap lambung tikus setelah diinduksi dengan menggunakan aspirin. Penelitian ini merupakan uji preventif yaitu bahan uji lebih dulu diberikan kemudian dilanjutkan dengan pemberian penginduksi untuk mengetahui efektivitas bahan uji dalam melindungi atau mencegah terjadinya kerusakan akibat faktor penginduksi.

Pada penelitian ini sampel kulit semangka diekstraksi menggunakan metode maserasi karena tidak menyebabkan penguraian pada senyawa bahan alam dan tidak menggunakan pemanasan sehingga banyak dipilih. Selain itu juga, prosedur dan alat yang digunakan sangat sederhana serta mudah diperoleh (Nurhasnawati, 2017). Pelarut yang digunakan dalam proses maserasi adalah metanol. Penggunaan metanol dengan tujuan untuk memperoleh ekstrak dengan kandungan alkaloid, flavonoid serta fenol yang sifatnya polar sehingga diperlukan pelarut yang dapat menarik senyawa dengan aktivitas yang sejalan pada saat proses maserasi kulit semangka (Verdiana, 2018).

Proses maserasi berlangsung selama 3x24 jam, dan setiap 1x24 jam dilakukan pengadukan, kemudian dilakukan penyaringan menggunakan

kertas saring. Filtrat yang diperoleh diuapkan pelarutnya menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak cair yang diperoleh dikeringkan menggunakan *hair dryer*. Kemudian ekstrak kental yang diperoleh ditimbang dan dihitung nilai rendamennya. Nilai rendamen kulit semangka (*Citrullus lanatus L.*) diperoleh sebanyak 6,17% dari berat simplisia awal 420 gram dan nilai tersebut memenuhi syarat karena nilai persen rendamen dengan berat simplisia awal 500 gram tidak kurang dari 3,6%. Selain itu, jika berat simplisia awal 1000 gram maka nilai persen rendamen tidak kurang dari 7,2% (Depkes, 2000).

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung pada ekstrak kulit semangka yang digunakan, pengujian dilakukan terhadap golongan alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, saponin, steroid dan triterpenoid. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak metanol kulit semangka positif mengandung alkaloid, flavonoid, fenol, tanin dan steroid. Sementara, hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Jhonson *et al.*, (2011) terkait skrining metabolit sekunder pada ekstrak etanol kulit semangka mengandung golongan alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, dan saponin.

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus putih karena banyak digunakan dalam penelitian dan hewan ini mudah diperoleh dalam jumlah banyak, absorbsinya yang cepat serta dapat memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia dan harganya relatif murah (Sihombing, 2011). Tikus yang digunakan adalah berjenis kelamin jantan karena dapat memberikan

hasil penelitian yang lebih stabil serta tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus betina. Tikus jantan juga mempunyai metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Marsalina, 2010). Selanjutnya, Tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama 1 minggu agar menyesuaikan pola hidup dan mencegah terjadinya stres pada saat perlakuan (Wirawan, 2018).

Kelompok perlakuan merupakan kelompok eksperimen yang akan diberi *treatment* (perlakuan) ekstrak selama proses penelitian berlangsung sedangkan kelompok kontrol digunakan sebagai kelompok pembanding terhadap kelompok yang diberi *treatment* (perlakuan) selama penelitian berlangsung (Soesilo, 2018). Selanjutnya, bahan uji dibuat dalam bentuk suspensi. Hal ini bertujuan untuk mengatasi bahan yang tidak larut dalam air seperti ekstrak maupun bahan obat. Kemudian, Pensuspensi yang digunakan adalah Na.CMC karena ketersediaannya yang banyak dipasaran, kemudahan dalam pembuatan serta sifatnya yang tidak toksik dan tidak hipersensitif seperti pensuspensi lain (Kusumaningtyas, 2010).

Kontrol induksi dari penelitian ini adalah aspirin yang termasuk dalam obat golongan AINS sehingga memiliki efek samping yang menyebabkan terbentuknya ulkus peptik yang bekerja secara lokal maupun sistemik dengan meningkatkan traping ion H⁺ serta menghambat terbentuknya prostaglandin sebagai mediator yang melindungi saluran cerna (Amrulloh, 2016).

Kontrol positif dari penelitian ini adalah sukralfat yang merupakan obat yang

digunakan sebagai terapi ulkus peptik selain golongan H₂RA dan PPI (*Proton pump Inhibitor*) pada pasien negatif *H. pylori* (Dipiro, 2015). Alasan penggunaan sukralfat karena melindungi ulkus dari pengaruh asam dan pepsin dengan bekerja melalui pelepasan kutub aluminium hidroksida yang berikatan dengan kutub positif molekul protein sehingga membentuk lapisan fisikokemikal pada dasar ulkus. Efek lainnya adalah membantu sintesa prostaglandin, menambah sekresi bikarbonat dan mukus, sehingga meningkatkan daya pertahanan dan perbaikan mukosa (Setiawati, 2015).

Sebelum dilakukan perlakuan ke hewan uji terlebih dahulu dilakukan uji pendahuluan optimasi dosis aspirin 1000 mg/kgBB. Sebanyak 2 ekor tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 18 jam sebelum perlakuan kemudian diberi secara per-oral masing-masing sebanyak 2 ml penginduksi dan dibiarkan selama 6 jam. Setelah itu, tikus dikorbankan dan dibedah. Selanjutnya, diambil lambungnya dan digunting mengikuti lekukan lambung. Lambung dicuci dengan NaCl 0,9%. Optimasi dosis dilakukan untuk menetapkan dosis aspirin yang dapat memberikan efek ulkus terhadap lambung tikus. Dosis aspirin yang digunakan pada uji pendahuluan adalah 1000 mg/kgBB karena pada dosis ini sudah dianggap mampu memberikan ulkus yang cukup banyak. Hal ini sudah seusai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fitriani (2020) yang menggunakan aspirin dosis 1000 mg/kgBB sebagai penginduksi.

Setelah dilakukan uji pendahuluan aspirin optimasi dosis penginduksi 1000 mg/kgBB dilanjutkan dengan perlakuan

terhadap hewan uji yang sebelumnya dipuaskan terlebih dahulu selama 18 jam agar tidak ada asupan makanan yang dapat mempengaruhi proses pengujian. Tikus sebanyak 18 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok sehingga masing-masing kelompok terdapat 3 ekor tikus. Kontrol negatif diberi 0,5% Na.CMC; kontrol induksi diberi aspirin 1000 mg/kgBB; kontrol positif diberi suspensi sukralfat 500 mg/5 ml; kelompok perlakuan dosis uji 1 diberi ekstrak kulit semangka 200 mg/kgBB; kelompok perlakuan dosis uji 2 diberi ekstrak kulit semangka 400 mg/kgBB; kelompok perlakuan dosis uji 3 diberi ekstrak kulit semangka 800 mg/kgBB. Semua kontrol dan kelompok perlakuan diberikan secara per-oral masing-masing sebanyak 2 ml selama 3 hari. kemudian pada hari ke-2 tikus dipuaskan selama 18 jam, pada hari ke-3 tikus diberi 0,5% Na.CMC, sukralfat dan ekstrak kulit semangka. Kemudian selang 1 jam setelah pemberian, selanjutnya diberi induksi aspirin 1000 mg/kgBB sebanyak 2 ml secara oral pada semua kelompok kecuali kontrol negatif. Kemudian selang 6 jam setelah pemberian aspirin dihari ke-3 semua hewan coba dianastesi dengan kloroform sebanyak 10 ml dan dikorbankan dengan cara dislokasi servikal.

Setelah itu, hewan uji dibedah untuk diambil lambungnya digunting mengikuti lekukan untuk dikeluarkan kotoran-nya dibersihkan dengan larutan fisiologis NaCl 0,9% dan diamati permukaan lambungnya secara makroskopik. Dalam penelitian ini efek gastroprotektif ekstrak kulit semangka dapat diamati dengan melihat beberapa parameter seperti panjang lesi yang diukur menggunakan

jangka sorong sehingga dapat diberi skor dan dihitung indeks ulkusnya kemudian indeks ulkus akan menentukan seberapa besar hambatan bahan uji dalam melindungi lambung dari faktor penginduksi (Susilawati *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil nilai rata-rata dan standar deviasi skor lesi, menunjukkan bahwa semua kelompok memiliki nilai rata-rata yang lebih besar jika dibandingkan dengan nilai standar deviasi, serta beberapa kelompok memiliki nilai standar deviasi 0 (nol). Menurut Santoso (2021) semakin besar nilai rata-rata dibandingkan standar deviasi mengindikasikan hasil yang cukup baik karena nilai standar deviasi mencerminkan penyimpangan yang sangat tinggi sebaliknya jika nilai standar deviasi yang lebih besar menandakan data pengamatan semakin menyebar dan memiliki kecenderungan setiap data berbeda satu sama lain, kemudian jika nilai standar deviasi 0 (nol) menandakan data pengamatan memiliki nilai yang sama.

Hasil penelitian dianalisis secara statistik yang kemudian diperoleh hasil bahwa ekstrak kulit semangka dapat memberikan aktivitas gastroprotektif pada tikus yang di induksi aspirin. Adapun hasil analisis data akan dibahas di bawah ini.

Uji parametrik dapat digunakan jika data berdistribusi normal serta homogen dengan syarat nilai $p > 0,05$. Dari analisis data diperoleh hasil skor lesi pada uji homogenitas dan normalitas, $p = 0,004$ dan $p = 0,000$ sehingga menandakan data yang tidak homogen serta tidak berdistribusi normal karena nilai $p < 0,05$ sehingga data tidak dapat dianalisis secara uji parametrik (*Anova*) dan harus menggunakan uji non-parametrik. Pengujian yang dilakukan

adalah uji *Kruskal wallis* untuk melihat bahwa ekstrak kulit semangka memiliki aktivitas sebagai gastroprotectif. Hasil pengolahan dengan menggunakan uji *Kruskal wallis* menunjukkan nilai $p = 0,005 < 0,05$. Berdasarkan hipotesis penelitian jika nilai P (*probabilitas*) $< 0,05$ maka hipotesis alternatif diterima dan hipotesis nol ditolak. Sehingga data dianggap berbeda bermakna dan dapat dikatakan bahwa ekstrak kulit semangka dapat memberikan aktivitas gastroprotectif. Setelah diketahui hasil uji *Kruskal Wallis* maka dilakukan pengujian lanjutan untuk melihat dosis optimal dari kelompok perlakuan ekstrak kulit semangka dalam memberikan efek gastroprotectif yang dibandingkan dengan kelompok kontrol pada penelitian dengan menggunakan uji *Mann Whitney*.

Hasil uji statistik *Mann Whitney* dari skor lesi diketahui perbedaan signifikan. Antara lain; kontrol negatif dan kontrol induksi; kontrol negatif dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB; kontrol induksi dan kontrol positif; kontrol induksi dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB serta 800 mg/kgBB; kontrol positif dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB; kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB; kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Sementara yang tidak berbeda signifikan. Antara lain; kontrol negatif dan kontrol positif; kontrol negatif dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB; kontrol negatif dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 800 mg/kgBB; kontrol induksi dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB;

kontrol positif dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB; kontrol positif dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 800 mg/kgBB; kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB.

Kelompok kontrol negatif tidak mendapatkan faktor agresif dan defensif sehingga keadaan lambung secara fisik tidak mengalami ulkus (lambung normal). Sedangkan pada kelompok kontrol induksi mendapatkan faktor agresif tanpa faktor defensif sehingga lambung mengalami ulkus sehingga menyebabkan perbedaan yang signifikan.

Perbandingan antara kontrol positif dan kontrol induksi juga terdapat perbedaan yang signifikan karena pada kontrol positif diberikan suspensi sukralfat (faktor defensif). Adanya perbedaan yang signifikan dapat dijelaskan karena pemberian sukralfat bisa memberikan perlindungan pada lambung dengan membentuk suatu lapisan kompleks.

Kontrol negatif dan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB, kontrol positif dan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB juga memiliki perbedaan yang signifikan. Hal ini diduga karena ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB belum cukup memberikan perlindungan terhadap lambung dari kerusakan yang ditimbulkan oleh aspirin jika dibandingkan sukralfat yang merupakan obat kimia yang dapat menyeimbangkan kerusakan lambung yang ditimbulkan aspirin dengan baik.

Perbandingan antara kontrol induksi dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB serta 800

mg/kgBB juga terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini diduga karena dosis yang lebih tinggi yakni 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB dapat memberikan perlindungan pada lambung sehingga secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan. Sementara untuk perbandingan lainnya yakni antara kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB, serta antara kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB juga memiliki perbedaan yang signifikan. Hal ini diduga karena pada kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB belum maksimal dalam memberikan perlindungan terhadap lambung seperti yang diberikan oleh ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB.

Perbandingan antara kontrol positif dengan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit semangka memberikan efek yang optimal sebagai gastroprotектив pada dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Sedangkan perbandingan antara kontrol induksi dan kelompok ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Hal ini menandakan bahwa ekstrak kulit semangka dosis 200 mg/kgBB belum maksimal dalam memberikan perlindungan pada lambung seperti yang dihasilkan pada penggunaan ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB.

Dalam penelitian ini juga ditentukan nilai indeks ulser dan persen perlindungan. Indeks ulser dihitung berdasarkan perbandingan antara jumlah total skor

ulser dengan jumlah tikus yang mengalami ulserasi. Selanjutnya, data indeks ulser digunakan untuk menghitung persen perlindungan. Semakin tinggi nilai indeks ulser menunjukkan bahwa semakin besar kerusakan lambung yang dialami dan semakin tinggi persen perlindungan menunjukkan bahwa semakin besar kemampuan sediaan/bahan uji untuk memberi perlindungan dan mengurangi tingkat kerusakan pada lambung (Wahyudi, 2018).

Berdasarkan hasil perhitungan diketahui bahwa nilai indeks ulser kontrol negatif adalah 0. Sementara nilai indeks ulser kontrol induksi adalah 5,67. Berdasarkan nilai indeks ulser, kelompok yang memberikan tingkat penyembuhan paling baik adalah kelompok ekstrak kulit semangka dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB dengan nilai indeks ulser adalah 0 (nol) yang setara dengan kontrol negatif dan kontrol positif dengan nilai persen perlindungan 100%.

Efek gastroprotектив yang diberikan oleh ekstrak kulit semangka ini tidak lepas dari kandungan metabolit sekunder yang dimiliki oleh kulit semangka. Kandungan senyawa metabolit sekunder tersebut adalah alkaloid, flavonoid dan fenol. Jenis alkaloid yang terdapat pada kulit semangka berupa sitrulin yang termasuk tipe golongan alkaloid yang berperan dalam proses penyembuhan luka karena pengaruhnya terhadap angiogenesis, inflamasi, proliferasi sel, deposisi matriks (Aryati *et al.*, 2018). Flavonoid bekerja dengan cara meningkatkan konten prostaglandin didalam mukosa lambung sehingga mengurangi sekresi histamin dari sel mast dengan mekanisme

penghambatan kerja enzim histidin dekarboksilase, serta flavonoid memiliki aktivitas penangkal radikal bebas dimana radikal bebas memiliki peranan yang penting dalam pembentukan ulkus pada saluran gastrointestinal. Sementara fenol merupakan suatu senyawa yang memiliki potensi sebagai antioksidan dengan cara menangkal radikal bebas didalam sistem biologis (Rahmaniyah, 2015).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tersebut maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus* L.) memiliki aktivitas gastroprotektif pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin.
2. Ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus* L.) memberikan efek gastroprotektif yang optimal pada dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB yang dilihat dari skor lesi dengan nilai signifikan $p = 0,037 < 0,05$ terhadap kontrol induksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriani, N., Idiawati, N., & Alimuddin, A.H. 2016. Skrining Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Akar Mentawa (*Artocarpus anisophyllus*) Terhadap Larva *Artemia salina*. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 5(1): 58-64.
- Amrulloh, F.M., & Utami, N. 2016. Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. *Medical Journal of Lampung University*, 5(5): 18-21.
- Aryati Y. V. P., Setiawan, I., Ariani, N.R., & Hastuti, D. D. 2018. Pengaruh Gel Kombinasi Ekstrak Kulit Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kelinci. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2): 117-125.
- Astiti, C. P. 2019. Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) pada Tikus Jantan yang Diinduksi Aspirin. *Eksakta*, 19(2): 98-104.
- DEPKES,. 2000. *Parameter Standarisasi Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Deshmukh, C. D., Jain, A., & Tambe, M.S. 2015. Phytochemical and Pharmacological Profile of *Citrullus lanatus* (THUNB). *Biolife*, 3(2): 483-488.
- DiPiro, J.T., Wells, B. G., Schwinghammer, T. L. & DiPiro, C. V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook, Ninth Edition*. USA: McGraw-Hill Education Companies.
- Fitriani, D. 2020. Efek Gastroprotektif Ekstrak Terpurifikasi Kulit Buah Pisang Raja (*Musa Paradisiaca Var Sapientum*) Pada Tikus Yang Diinduksi Aspirin. *Skripsi*, STIKES Mandala Waluya Kendari, Kendari.
- Gunawan, S. G. 2016 *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- Johnson, M., Yamunadevi, M. & Gnaraj, W.E. 2011. Chromatographic fingerprint analysis of steroids in *Aerva lanata* L. by HPTLC technique. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(6): 428-433.
- Kusumaningtyas, D. 2010. Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Linn.) dan Kulit Batang Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) pada Tikus Putih yang Diinduksi Asetosal. *Skripsi*. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Marsalina, M. 2010. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Darah dan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Meutia, R. 2018. Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Madu dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn) pada Tikus Putih yang Diinduksi Aspirin. *Skripsi*. Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Niwanggalih. 2014. Pengaruh Ekstrak Kulit Semangka Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Radang Luka Gores Mencit Jantan BALB/c. *Skripsi*. Universitas Jember, Jember.
- Nurhasnawati, H., Sukarmi, S., & Handayani, F. 2017. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jambu Bol (*Syzygium Malaccense* L.). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(1): 91-95.
- Oloyede, I. & Yahya, W. B. 2015. Bayesian Generalized Least Squares with Autocorrelated Error. In Book of Abstract

- of the 34th Annual Conference of the Nigerian Mathematical Society (NMS). (p.23-26).
- Rahmaniyah, N. S. 2015. Uji efek penyembuhan ulkus dari perasan daging buah mangga podang urang (*mangifera indica L.*) pada lambung tikus yang diinduksi aspirin. *Jurnal Wiyata*, 2(2): 181-187.
- Santoso, R. H. 2011. Uji Coba Penggunaan Pelet yang Mengandung Imunoglobulin-Y (Ig-Y) Anti Koi herpesvirus Sebagai Pencegah Penyakit pada Ikan Mas (*Cyprinus carpio*). Skripsi. Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner. Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Setiawati, S., Alwi, S., & Sudoyo, A. W. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing.
- Sihombing, M., & Sulistyowati, T. 2011. Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda. *Jurnal Veteriner*, 12 (1): 58-64.
- Susilawati, N. M., Yuliet & Khaerati, K. 2016. Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Dengan Aspirin. *Natural Science: Journal of Science and Techology*, 5(3): 296-306.
- Soesilo, T. D. 2018. *Penelitian Inferensial dalam Bidang Pendidikan*. Salatiga: Satya Wacana University Press.
- Tarigan, P. A. H. 2016. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keempat - Jilid I*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Verdiana, M., Widarta, R., & Permana, M. 2018. Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Lemon. *Ilmu dan Teknologi Pangan*. 7(4): 213-222.
- Wahyudi. 2018. Pengujian efektivitas ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) sebagai obat tukak lambung pada tikus jantan. *Tesis*. Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Wirawan, W. 2018. Uji Ekstrak Etanol Daun Ciplukan Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 15(2): 124-133.
- Werdhasari, A. 2014. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 3(2): 59-68.

