

**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL WORTEL
(*Daucus carota* L.) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

SKRIPSI



oleh:

Budi Rohman Sapta Aji

145010060

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
Maret 2020**

**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL WORTEL
(*Daucus carota* L.) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat
dalam mencapai derajat Sarjana Farmasi
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Wahid Hasyim**

oleh:

Budi Rohman Sapta Aji

145010060

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
Maret 2020**

INTISARI

EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL WORTEL (*DAUCUS CAROTA L.*) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ASPIRIN

Aspirin memiliki efek samping dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung. Wortel memiliki potensi sebagai gastroprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek gastroprotektif ekstrak etanol wortel pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aspirin.

Penelitian menggunakan rancangan *randomized matched post test only control group*. Ekstrak etanol wortel (EEW) dibuat menggunakan metode ekstraksi ultrasonik. Sebanyak 24 tikus jantan galur wistar dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kontrol tukak (makan dan minum), kontrol positif (ranitidin 10 mg/kgBB), ekstrak etanol wortel (200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB). Larutan uji diberikan satu kali sehari secara per oral selama 14 hari. Setelah satu jam perlakuan pada hari ke-14, semua kelompok diberikan induksi aspirin 200 mg/kgBB per oral (kecuali kontrol normal), selanjutnya dipuasakan 12 jam. Pada hari ke-15, semua tikus di korbakan dan dibedah, serta diambil lambungnya. Preparat histopatologi dibuat dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin, kemudian diamati secara mikroskopik dan dinilai skor jumlah dan keparahan. Data tersebut dianalisis dengan uji *Kruskal wallis* dilanjutkan *Mann Whitney* (taraf kepercayaan 95%).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol wortel dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB mempunyai efek gastroprotektif.

Kata kunci : Gastroprotektif, Aspirin, Jumlah dan Keparahannya Tukak

ABSTRACT

GASTROPROTECTIVE EFFECTS OF ETHANOL CARROT EXTRACTS (DAUCUS CAROTA L.) ON MALE WISTAR RATS INDUCED BY ASPIRIN

Aspirin has side effects that can cause damage to the gastric mucosa. Carrots have gastroprotective potential. This study aims to determine the gastroprotective effect of carrot ethanol extract in male wistar-induced rats in aspirin.

The study used a randomized matched post test only control group design. Carrot ethanol extract (EEW) was made using ultrasonic extraction methods. A total of 24 male Wistar strain rats were divided into 6 groups: normal control, ulcer control (eating and drinking), positive control (ranitidine 10 mg / kgBB), carrot ethanol extract (200 mg / kgBB, 400 mg / kgBB, 800 mg / kgBB kgBB). Test solution was given once a day orally for 14 days. After one hour of treatment on the 14th day, all groups were given aspirin induction of 200mg / kgBB orally (except normal controls), then 12 hours were being fasted. On the 15th day, all the rats were sacrificed and dissected, and the stomach was taken. Histopatology preparations were made by hematoxylin and eosin staining, then were observed microscopically and assessed the number and severity scores. The data were analyzed by the Kruskal Wallis test, continued by Mann Whitney (95% confidence level).

The results showed that the administration of carrot ethanol extract at a dose of 200 mg / kgBB, 400 mg / kgBB, 800 mg / kgBB had a gastroprotective effect.

Keywords: Gastroprotective, Aspirin, Number of ulcers and ulcer severity

PENGESAHAN SKRIPSI


Berjudul

**EFEK GASTROPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL WORTEL
(*Daucus carota* L.) PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

oleh:
Budi Rohman Sapta Aji
145010060

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim
Pada tanggal:


Pembimbing,



(Ririn Lispita W, M. Si., Med., Apt)

Mengetahui:
Fakultas Farmasi
Universitas Wahid Hasyim
Dekan,




(Apes Budianti, S.F.,M.Sc., Apt)

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Budi Rohman Sapta Aji

NIM : 145010060

Judul Skripsi : Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Wortel (*Daucus carota*
L) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aspirin

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi saya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah skripsi saya dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian surat pernyataan ini dibuat untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 9 Maret 2020



Budi Rohman Sapta Aji

PERSEMBAHAN

“ Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda–tanda bagi orang yang berakal.” (Q.S. Ali Imron ; 190)

Kupersembahkan untuk:

*Kedua orang tua sebagai wujud hormat dan baktiku
Almamater sebagai wujud terima kasih dan khidmahku*

KATA PENGANTAR

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat, nikmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Wortel (*Daucus carota* L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aspirin”**.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Universitas Wahid Hasyim Semarang. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dengan ikhlas dalam penyusunan skripsi ini, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih secara tulus kepada :

1. Ibu Aqnes Budiarti, M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah memberikan dukungan dan bantuan guna kelancaran penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Ririn Lispita W, M. Si., Med., Apt, selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Junvidya Heroweti, S.Farm., M.P.H., Apt, selaku dosen pembimbing pendamping yang selalu sabar memberikan bimbingan, semangat, bantuan, nasihat, ilmu, waktu dan perhatian yang luar biasa dalam persiapan penelitian hingga penyusunan skripsi ini.

3. Seluruh dosen di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan sebagai dasar penulisan skripsi ini.
4. Seluruh Staf Tata Usaha di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah banyak membantu administrasi sehingga selesainya skripsi ini.
5. Pimpinan dan Staf di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini.
6. Pimpinan dan Staf di Laboratorium Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.
7. Pimpinan dan Staf di Laboratorium Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang yang telah banyak membantu pelaksanaan penelitian ini.
8. Kedua orang tuaku tercinta Bapak Pulung Budi Nasrul dan Ibu Siti Maesaroh yang selalu mendoakan dan memberikan semangat.
9. Teman-teman seperjuangan skripsiku, Gita dan Maulida yang selalu membantuku saat penelitian.
10. Sahabat-sahabatku yang tiada henti nya memberikan semangat, diantaranya Minjar, Aria, Lutfisa.
11. Staf Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro Semarang.
12. Staf Laboratorium Terpadu Universitas Sultan Agung Semarang

13. dr. Yovi Nitawardani SpPA yang telah membantu melakukan pembacaan sampel
14. Teman-teman Farmasi A Angkatan 2014, terima kasih atas solidaritas, kebersamaan selama kita bersama.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat-Nya kepada pihak-pihak yang telah berjasa dalam penyusunan skripsi ini. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, untuk itu segala kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang berarti bagi ilmu pengetahuan pada umumnya dan dunia farmasi pada khususnya.

Semarang, 9 Maret 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
INTISARI.....	iii
<i>ABSTRAK</i>	iv
PENGESAHAN SKRIPSI	v
PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian.....	2
E. Tinjauan Pustaka.....	3
1. Gastroprotektif.....	3
2. Wortel.....	4
3. Metode Induksi Ulkus.....	7
4. Ekstraks Ultrasonik.....	8
F. Landasan teori.....	9
G. Hipotesis.....	11
BAB II. METODE PENELITIAN.....	12
A. Desain Penelitian.....	12
B. Jalannya Penelitian.....	12
C. Bahan dan Alat yang Digunakan.....	13
D. Jalannya Penelitian	13
1. Identifikasi Tanaman.....	13

2. Pengumpulan Bahan.....	14
3. Pembuatan Serbuk Simplisia.....	14
4. Pembuatan Ekstrak Etanol Wortel.....	14
5. Pemilihan dan Pengelompokkan Hewan Uji	15
6. Identifikasi Senyawa Flavonoid	16
7. Penyiapan dan Pembuatan Sediaan Uji.....	16
8. Pengujian Efek Gastroprotektif	18
E. Analisis Data	20
BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	21
A. Determinasi tanaman.....	21
B. Pembuatan Serbuk Wortel.....	21
C. Pembuatan Ekstrak Etanol Wortel.....	22
D. Pengujian Efek Gastroprotektif	24
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN	32
A. Kesimpulan	32
B. Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN.....	38

DAFTAR TABEL

Tabel I. Penilaian Berdasarkan Jumlah Tukak.....	18
Tabel II. Penilaian Berdasarkan Keparahan Tukak	18
Tabel III. Hasil Uji Fitokimia	26
Tabel IV. Penimbangan dan Volume Pemberian Ekstrak	47
Tabel V. Skor Jumlah Tukak dan Keparahan Tukak	48
Tabel VI. Data Hasil Uji Gastroprotektif Ekstrak Etanol Wortel.....	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Wortel.....	5
Gambar 2. Hasil Pengamatan Histopatologi Mikroskopis.....	23
Gambar 3 Grafik Rata-rata Skor Jumlah Tukak dan Keparahan Tukak.....	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Hasil Determinasi Tanaman	34
Lampiran 2. Surat Keterangan Melakukan Penelitian di UNNISULA.....	35
Lampiran 3. Surat Lab Farmakologi, Universitas Wahid Hasyim.....	36
Lampiran 4 Surat Keterangan Pembuatan Slide Preparat.....	37
Lampiran 5 Surat Keterangan Pembacaan Slide.....	38
Lampiran 6. Perhitungan Rendemen Simplisia	40
Lampiran 7. Perhitungan Susut pengeringan	41
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen Ekstrak	42
Lampiran 9. Perhitungan Dosis dan Larutan Stok Ranitidin	43
Lampiran 10. Perhitungan Dosis dan Larutan Stok Aspirin	44
Lampiran 11. Perhitungan Dosis dan Pembuatan Larutan Stok EEW.....	45
Lampiran 12. Volume Pemberian Ekstrak Etanol Wortel pada Hewan Uji	47
Lampiran 13. Skor Jumlah Tukak dan Keparahan Tukak	48
Lampiran 14. Data Hasil Uji Gastroprotektif Ekstrak Etanol Wortel.....	49
Lampiran 15. Hasil uji Normalitas dan Homogenitas secara Statistik	50
Lampiran 16. Hasil Uji Statistik Non-Parametrik Test.....	51
Lampiran 17. Hasil Uji Statistik <i>Mann Whitney</i>	52

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Non steroidal anti inflammatory drugs (NSAID) merupakan analgesik yang diindikasikan untuk penyakit-penyakit seperti *rheumatoid* dan *osteoarthritis* dengan cara menekan reaksi peradangan dan meringankan nyeri yang bekerja pada perifer. NSAID selain berfungsi sebagai analgesik (pereda nyeri) juga sebagai *antiinflamasi* atau anti radang (Dannhardt dan Laufer, 2000).

Penggunaan NSAID jangka panjang memiliki resiko 2-4% berkembangnya ulcer dan perdarahan gastrointestinal (Goodman dan Gilman, 2003). Efek samping yang sering terjadi karena penggunaan NSAID ditandai dengan gejala perut terasa perih, mual, muntah (Tarigan, 2001). Salah satu NSAID yang sering menimbulkan efek samping kerusakan gastrointestinal adalah aspirin. Aspirin dapat merusak gastrointestinal dengan cara menghambat sintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai pertahanan mukosa lambung. Hambatan tersebut dapat mengakibatkan peningkatan sekresi asam lambung yang berakibat pada kerusakan lambung berupa gastritis maupun ulkus (Price dan Wilson, 1995). Penelitian Kim dkk (2011) menyebutkan bahwa penambahan terapi dengan agen gastroprotektif diperlukan untuk menghindari efek samping pada gastrointestinal.

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk mengatasi masalah lambung adalah wortel (*Daucus carota* L). Secara tradisional wortel dapat digunakan untuk mengatasi kerusakan lambung, mencegah konstipasi (sembelit), sebagai antioksidan dan lain-lain (Suharti dkk, 2015). Wortel memiliki kandungan senyawa yaitu flavonoid (Pramono,2005).

Uji efek gastroprotektif ekstrak dapat dilakukan secara praklinik menggunakan tikus yang mengalami tukak lambung. Penginduksi yang paling sering digunakan dalam penelitian untuk menimbulkan tukak lambung adalah indometasin, natrium diklofenak dan aspirin. Aspirin dikenal dapat menimbulkan tukak lambung dengan indeks ulkus paling tinggi dibandingkan dengan indometasinyang memiliki indeks ulkus dan jumlah skor 0 (Saputri dkk., 2008). Berdasarkan latar belakang di atas maka akan dilakukan uji efek gastroprotektif ekstrak etanol wortel (*Daucus carota* L) pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aspirin.

B. Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol wortel (*Daucus carota*L) mempunyai efek gastroprotektif pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aspirin?

C. Tujuan Peneletian

Membuktikan adanya efek gastroprotektif ekstrak etanol wortel (*Daucus carota* L) pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aspirin.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk memberikan bukti ilmiah dalam rangka pengembangan ekstrak etanol wortel (*Daucus carota* L.) sebagai agen gastroprotektif.

E. Tinjauan Pustaka

1. Gastroprotektif

Gastroprotektif didefinisikan sebagai kemampuan faktor endogen untuk melindungi lambung. Secara umum gastroprotektif tergantung pada keseimbangan antara mekanisme agresif dan defensif tidak hanya bergantung pada blokade sekresi asam tetapi juga pada peningkatan mekanisme perlindungan lambung (Suleyman dkk, 2010). Menurut Chen H dkk., (2015) Gastroprotektif juga dikaitkan dengan kemampuannya dalam meningkatkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, serta merangsang pembentukan prostaglandin E2 (PGE2).

Ada beberapa golongan obat yang dapat digunakan sebagai agen gastroprotektif seperti antagonis reseptor H₂ dan analog prostaglandin misoprostol. Antagonis reseptor H₂ dapat menurunkan resiko tukak tetapi perlindungan terhadap tukak lambung rendah. Proton pump inhibitor merupakan pilihan komedikasi untuk mencegah gastropati OAINS (obat anti inflamasi non steroid). Obat ini efektif untuk penyembuhan ulkus melalui mekanisme penghambatan HCl dan melindungi sel epitel. Misoprostol adalah analog prostaglandin E yang digunakan secara lokal untuk mengganti prostaglandin yang dihambat oleh OAINS. Analog prostaglandin meningkatkan sekresi mukus bikarbonat, stimulasi aliran darah mukosa dan menurunkan pergantian sel mukosa (Gosal dkk., 2012).

2. Wortel (*Daucus carota*)

a. Deskripsi

Wortel termasuk jenis tanaman sayuran umbi semusim berbentuk perdu (semak) yang tumbuh tegak dengan ketinggian antara 30-100 cm atau lebih, tergantung jenis atau varietasnya. Wortel digolongkan sebagai tanaman semusim karena hanya berproduksi satu kali dan kemudian mati. Tanaman wortel berumur pendek, yakni berkisar antara 70-120 hari, tergantung pada varietasnya (Cahyono.,2002).

Tanaman wortel berasal dari daerah yang beriklim sedang (subtropis). Tanaman ini berasal dari daratan Asia, selanjutnya menyebar luas ke Eropa hingga kedataran Afrika dan Amerika hingga ke seluruh dunia. Penyebaran wortel di berbagai wilayah yang ada di Indonesia menyebabkan wortel memiliki sebutan yang berbeda-beda di setiap daerah. Misalnya sebutan wortel untuk daerah Sunda adalah bortol, wertel, wortol untuk daerah Jawa, dan ortel untuk Madura. Sedangkan di kalangan internasional wortel dikenal dengan nama *carrot* (Cahyono,2002).

b. Klasifikasi

Tatanama tanaman wortel diklasifikasikan sebagai berikut (Rukmana, 1995):

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Umbelliferales
Famili : Umbelliferae
Genus : *Daucus*
Spesies : *Daucus carota L.*



Gambar 1.Umbi Wortel (Munawwaroh, 2017)

c. Kandungan Kimia

Wortel segar mengandung vitamin (beta karoten, B1, dan C) serta asparagin. Biji wortel mengandung flavonoid, minyak termasuk asaron, karotol, pinen, dan limonen (Dalimartha, 2001). Pramono (2005) menyebutkan bahwa kandungan saponin pada akar dan biji wortel sebesar 0,15% dan 0,14%, sedangkan kandungan flavonoid pada akar dan biji wortel sebesar 0,25% dan 0,22%.

Hasil penelitian Chatatikun dan Chiabchalard (2013) menemukan bahwa ekstrak etanol dari wortel dan *baby* wortel memiliki kandungan flavonoid total $35,3 \pm 6,8$ dan $20,4 \pm 2,8$ mg QE / g bahan tanaman kering.

d. Khasiat Wortel

Wortel merupakan sayuran yang multi khasiat. Di Indonesia wortel dianjurkan sebagai bahan pangan potensial yang digunakan karena kandungan karoten (pro vitamin A) pada wortel dapat mencegah penyakit rabun senja (buta ayam) dan masalah kurang gizi. Beta karoten di dalam tubuh akan diubah menjadi vitamin A, zat gizi yang sangat penting untuk fungsi retina (Khomsan, 2007). Umbi wortel juga memiliki kegunaan sebagai bahan obat-obatan untuk mengobati beberapa jenis penyakit. Adapun senyawa-senyawa lain yang dapat mengatasi penyakit tertentu, misalnya lemah syaraf, mual-mual pada wanita hamil, radang lambung, tubuh lesu, gangguan empedu, penyakit dalam pencernaan (*hyperaciditas*), pendarahan gusi, sembelit, bau mulut, mencegah serangan jantung dan penyempitan pembuluh darah, membersihkan darah, menurunkan kolesterol darah, meningkatkan ketahanan tubuh terhadap infeksi penyakit, serta meningkatkan kesehatan usus besar (Cahyono,2002).

3. Metode Induksi Ulkus

Penggunaan NSAID berkaitan erat dengan terjadinya perdarahan lambung melalui iritasi sel-sel epitel secara langsung dan inhibisi sistemik sintesis prostaglandin mukosa saluran pencernaan (Saputri dkk, 2008). Efek yang tidak diinginkan pada penggunaan NSAID adalah penghambatan sintesis prostaglandin secara sistemik, terutama pada epitel lambung dan duodenum sehingga

melemahkan proteksi mukosa (Silbernagl dan Lang, 2000). Salah satu obat golongan NSAID adalah aspirin.

Aspirin bersifat ulserogenik. Penggunaan aspirin sebagai agen ulserogenik dengan dosis 200 mg/kgBB mampu memberikan kerusakan pada lambung (Dhasan dan Jagadeesan, 2010). Aspirin merusak lambung dengan cara menghambat COX-1 (*cyclo-oxygenase-1*), COX-1 berfungsi mensintesis prostaglandin yang merupakan pertahanan mukosa lambung sehingga jika dihambat dapat menimbulkan tukak lambung (Miladiyah,2012).

Obat golongan NSAID yang sering digunakan dalam menimbulkan efek tukak lambung diantaranya Indometasin, Na diklofenak dan Aspirin. Saputri dkk (2008) menyebutkan aspirin dapat menimbulkan kerusakan lambung paling tinggi dibandingkan dengan NSAID lainnya. Penelitian Susiloningrum (2012) juga membuktikan bahwa kemampuan aspirin, indometasin, dan natrium diklofenak dalam merusak lambung yaitu sebagai berikut indometasin (48 mg/kgBB) menunjukkan tidak adanya jumlah lesi dan indeks ulkus yang terbentuk, aspirin (150 mg/kgBB) menunjukkan jumlah lesi yang terbentuk 16,17 dan indeks ulkus 5,39, natrium diklofenak (15 mg/kgBB) menunjukkan indeks ulkus 2,6 (Susiloningrum, 2012).

4. Ekstraksi Ultrasonik

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi

dalam sel tanaman. Setelah proses ekstraksi selesai, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan (Mukhriani, 2014).

Salah satu metode ekstraksi yang dapat digunakan yaitu ekstraksi menggunakan ultrasonik. Teknik ini dikenal dengan sonokimia, yaitu pemanfaatan efek gelombang ultrasonik untuk mempengaruhi perubahan-perubahan yang terjadi pada proses kimia (Hartuti dan Supardan, 2013). Mekanisme kerja dari ultrasonik ini menggunakan gelombang ultrasonik pada sonicator (reaktor ultrasonik) untuk membuat kavitasi pada material larutan. Kavitasi pada sekeliling bahan yang diekstraksi menimbulkan pemanasan pada bahan dan bahan akan melepaskan senyawa yang dikandungnya. Pecahnya dinding sel disebabkan karena terbentuknya gelembung dan pancaran cairan (*liquid jets*). Hal ini yang dapat mempercepat dan menghasilkan waktu lebih efisien dibandingkan dengan ekstraksi konvensional misalnya maserasi (Cintas dan Cravotto, 2005).

Metode ultrasonik diketahui memiliki kelebihan dibandingkan metode maserasi karena metode ultrasonik menggunakan gelombang ultrasonik yaitu gelombang akustik dengan frekuensi lebih besar dari 16-20 kHz. Salah satu kelebihan metode ekstraksi ultrasonik adalah kecepatan ekstraksinya, dibandingkan dengan ekstraksi secara termal atau konvensional. Metode ultrasonik kini lebih aman, lebih singkat, dan meningkatkan jumlah rendemen kasar (Handayani dan Sriherfyna, 2016). Ekstraksi dengan gelombang ultrasonik memiliki beberapa manfaat diantaranya adalah memiliki efisiensi lebih besar, waktu operasi lebih singkat, dan biasanya laju perpindahan massa lebih cepat jika dibandingkan dengan ekstraksi konvensional (Garcia dkk., 2007).

F. Landasan Teori

Wortel merupakan tumbuhan yang kaya akan manfaat, dan memiliki khasiat mengatasi kerusakan lambung (Suhatri dkk, 2015). Wortel memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat mencegah terjadinya inflamasi (Pramono, 2005). Flavonoid mempunyai efek antitukak dan antiinflamasi dengan mekanisme penurunan sekresi HCl, peningkatan sintesis PGE2 dan COX-1 dan penghambatan terhadap pertumbuhan *H. pylori* serta sebagai antioksidan (Narayana dkk, 2001).

Penelitian Suhatri dkk (2015) telah membuktikan adanya efek anti tukak lambung dari pemberian sari wortel secara per oral pada tikus putih jantan yang diinduksi etanol absolute. Pemberian sari wortel terlihat dapat mengurangi jumlah tukak pada mukosa lambung tikus yang dilihat dari pengurangan skor ulkus.

Ekstrak etanol daun jambu biji 200 mg/kg BB dan fraksi etil asetat daun jambu biji 200 mg/kg BB mampu memberikan efek anti-*ulcer* dan antioksidan karena adanya kandungan flavonoid yang mampu memperbaiki mukosa lambung serta menghambat radikal bebas (Jayakumari dkk, 2012). Mota dkk (2009) mengatakan bahwa flavonoid dapat melindungi mukosa gastrointestinal dari lesi yang dihasilkan oleh berbagai model ulserogenik.

Hasil penelitian dari Dhasan dan Jagadeesan, (2010) menyatakan bahwa penggunaan aspirin sebagai agen ulserogenik dengan dosis 200 mg/kgBB mampu memberikan kerusakan pada lambung. Aspirin dapat menimbulkan tukak lambung dengan indeks tukak paling tinggi yaitu 5,39 dibandingkan dengan natrium diklofenak yang hanya menimbulkan indeks tukak 2,6 serta indometasin yang tidak menimbulkan adanya indeks tukak (Saputri dkk, 2008 dan Susiloningrum,

2012). Aspirin merusak lambung dengan cara menekan produksi prostaglandin dengan menghambat COX-1 (*cyclo-oxygenase-1*) yang berfungsi mensintesis prostaglandin dan menyebabkan timbulnya tukak lambung (Miladiyah,2012).

G. Hipotesis

Ekstrak etanol wortel memiliki efek gastroprotektif pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aspirin.

BAB II. METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah *Randomized Matched Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, menggunakan sebanyak 24 ekor tikus sebagai hewan percobaan yang selanjutnya dibagi menjadi 6 kelompok. *Randomized matched* merupakan teknik yang digunakan untuk mengontrol suatu kelompok hewan uji. *Randomized* dilakukan untuk mengelompokkan hewan uji secara acak dan *matching* dilakukan agar kriteria dalam suatu kelompok sama. *Posttest Only Control Group Design* merupakan rancangan dimana kelompok eksperimen langsung diberikan perlakuan tanpa pengambilan data sebelum perlakuan (*pretest*) terlebih dahulu. Selanjutnya kelompok perlakuan dan kelompok kontrol mendapat perlakuan dan dilakukan pengambilan data (*post test*), sehingga akan terlihat perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (Imron, 2014). Pengambilan data jumlah tukak dan keparahan tukak dilakukan setelah pemberian sediaan uji selama 14 hari.

B. Variabel Penelitian

Variabel penelitian yang digunakan terdiri dari :

- a. Variabel bebas : Seri dosis ekstrak etanol wortel.
- b. Variabel tergantung : Skor jumlah dan keparahan tukak.
- c. Variabel terkendali : Galur, jenis kelamin, berat badan, usia, kondisi lingkungan (cahaya dan suhu), pakan.

C. Bahan dan Alat yang Digunakan

1. Bahan

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian adalah wortel (*Daucus carota* L.) yang diperoleh dari desa Kopeng, Kota Semarang, Jawa Tengah. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi daging wortel adalah Etanol 70% (PT Brataco). Bahan untuk uji gastroprotektif adalah ranitidin (ranitidin HCl 150 mg) produksi Hexpharm Jaya, aspirin (aspirin 80 mg) produksi Medifarma Laboratories, Serbuk CMC-Na, hematoksin dan eosin. Bahan uji fitokimia yang digunakan adalah MgSO₄ p.a, HCL P p.a.

2. Alat

Sonicator (Cole Palmer/CPX 130), *rotary evaporator* (Heidolp), alat penyaring *vacuum*, waterbath, lemari pengering, alat-alat gelas (Iwaki Pyrex). 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, objek glass (slide), mikroskop, *moisture balance* (Ohaus), tabung reaksi (Pyrex), rak tabung, pisau, talenan, corong dan kertas saring.

D. Jalannya Penelitian

1. Identifikasi Tanaman Wortel

Identifikasi wortel dilakukan untuk memastikan bahwa wortel yang akan digunakan dalam penelitian adalah benar-benar berasal dari tanaman wortel. Identifikasi wortel dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang.

2. Pengumpulan Bahan

Umbi wortel (*Daucus carota* L.) diperoleh dari desa Kopeng, Salatiga, Jawa Tengah. Wortel yang diambil berumur 3-4 bulan dan umbi segar berwarna jingga.

3. Pembuatan Serbuk Simplisia

Wortel (*Daucus carota* L.) sebanyak 5 kg di pisahkan dari kulitnya dan dicuci bersih untuk menghilangkan kotoran yang menempel. Daging wortel di iris dengan ketebalan 5 mm dan diameter 2,5 mm, kemudian dikeringkan menggunakan lemari pengering dengan suhu 50°C. Setelah simplisia kering, dibuat serbuk sampai halus dengan diblender. Setelah itu, kadar air simplisia dihitung dengan alat *moisture balance*. Simplisia dikatakan memiliki mutu yang baik jika kadar air <10% (Depkes RI, 2000). Serbuk wortel disimpan dalam wadah kaca tertutup rapat dengan silica gel.

4. Pembuatan Ekstrak Etanol Wortel

Ekstraksi wortel dilakukan dengan metode ultrasonik. Serbuk wortel dimasukkan kedalam dua gelas beker masing-masing sebanyak 50 gram, selanjutnya serbuk ditambahkan pelarut etanol 70% masing-masing 500 mL sesuai dengan rasio bahan : pelarut yang akan digunakan, yaitu 1:10 b/v dan ditutup menggunakan alumunium foil agar pelarut tidak menguap, kemudian diletakkan pada alat ekstraksi ultrasonik. Ekstraksi dilakukan selama 20 menit dengan suhu 40°C (Handayani dan Sriherfyna, 2016). Selanjutnya, hasil ekstraksi disaring dengan kertas saring menggunakan alat penyaring vakum. Filtrat hasil penyaringan kemudian dipekatkan menggunakan rotari evaporator pada suhu

50°C. Ekstrak etanol wortel yang diperoleh selanjutnya dikumpulkan dan ditimbang bobotnya. Rendemen yang dihasilkan dihitung menggunakan rumus :

$$\text{Rendemen hasil} = \frac{\text{Bobot Ekstrak Etanol}}{\text{Bobot Serbuk Simplisia}} \times 100\%$$

5. Pemilihan dan Pengelompokkan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan untuk penelitian adalah tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yaitu : jenis kelamin jantan, galur Wistar, berat badan tikus 150-200 gram, usia 2-3 bulan, sehat dan tidak cacat, sedangkan kriteria eksklusi yaitu mati atau cacat selama proses adaptasi. Jumlah kelompok hewan uji pada penelitian ini adalah 6 kelompok, replikasi atau pengulangan setiap kelompok dihitung menggunakan Rumus Federer (Federer, 1991), sebagai berikut :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(6-1) \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n = 4$$

keterangan

n : besar sampel

t : jumlah kelompok

t = 6

Berdasarkan perhitungan di atas, maka jumlah replikasi atau pengulangan yang dibutuhkan setiap kelompok adalah 4 ekor, sehingga jumlah keseluruhan hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor. Sebelum diberi perlakuan, semua hewan diadaptasikan selama 7 hari dengan pemberian minum aquades setiap hari *ad libitum* di dalam kandang. Kebersihan

kandang dijaga dengan mengganti sekam dan membersihkan kandang hewan uji setiap dua hari sekali (Hidayati dkk., 2015)

6. Identifikasi Senyawa Flavonoid

Skrining fitokimia senyawa flavonoid dilakukan dengan cara melarutkan 0,5 gram ekstrak etanol buah labu kuning dengan etanol 70% dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 0,2 gram serbuk magnesium ($MgSO_4$) dan 3 tetes HCl. Adanya kandungan flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah (Depkes RI, 1980).

7. Penyiapan, Perhitungan dosis dan Pembuatan Sediaan Uji

a. Pembuatan suspensi CMC-Na 0.5%

Suspensi CMC-Na 0.5% dibuat dengan cara menimbang 500 mg CMC-Na dimasukkan ke dalam 50 mL aquades sambil dipanaskan dan diaduk, ditunggu sampai jernih dan tidak ada gumpalan. Kemudian ditambahkan aquades sampai volume 100 mL (Yuswantina dkk., 2016).

b. Pembuatan Larutan Stok Aspirin (Aspilet)

Penentuan dosis aspirin mengacu pada penelitian Dhasan dan Jagadeesan (2010), bahwa pemberian aspirin 200 mg/kgBB mampu merusak lambungtikus albino wistar. Cara pembuatan larutan stok aspirin yaitu sebanyak 800 mg (2,3 gram) dari tablet aspilet (aspirin 80 mg) yang di gerus terlebih dahulu kemudian ditimbang dan dilarutkan dalam 50 mL larutan CMC-Na 0,5% b/v dalam labu takar 50 mL sampai homogen, sehingga didapatkan larutan stok aspirin 800 mg/50 mL. Setiap larutan yang akan

digunakan digojog terlebih dahulu. (Perhitungan dosis dan larutan stok secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 10)

c. Pembuatan Larutan Stok Ranitidin HCl

Penentuan dosis ranitidin mengacu pada penelitian Farikha dan Bachri (2017), bahwa pemberian ranitidin 10 mg/kgBB mampu memperbaiki kerusakan lambung tikus. Cara pembuatan larutan stok ranitidin sebanyak 80 mg (302,6 mg) dari tablet (ranitidin HCl 150 mg) yang digerus terlebih dahulu lalu ditimbang dan dilarutkan dalam 50 mL larutan CMC-Na 0,5% b/v dalam labu takar 50 mL sampai homogen, sehingga didapatkan larutan stok ranitidin 80 mg/50 mL. Setiap akan digunakan larutan digojog terlebih dahulu. (Perhitungan dosis dan larutan stok secara lengkap dapat dilihat pada lampiran 9)

d. Pembuatan Larutan Ekstrak Etanol Wortel (EEW)

Sediaan ekstrak etanol wortel dibuat dalam 3 seri dosis yaitu 200 mg/kgBB, 400mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Penentuan dosis EEW mengacu pada hasil penelitian Aulia dkk, (2013). Dengan asumsi berat ideal tikus 200 gram, volume pemberian adalah 2,5/200 gram BB (setengah dari volume pemberian maksimal tikus). (Perhitungan dosis dan larutan stok dapat dilihat pada lampiran 11)

Stok suspensi EEW dosis 800 mg/kgBB yaitu 3,2 gram bahan ditimbang, kemudian dilarutkan dalam 50 mL CMC Na 0,5% , dari larutan stok tersebut dilakukan pengenceran 2x yaitu diambil 12,5 mL kemudian di *ad* kan lagi dengan CMC Na 0,5% sampai 25 mL untuk dosis 200 mg/kgBB,

selanjutnya dilakukan pengenceran 4x dari larutan stok yaitu 6,25 mL di adkan sampai 25 mL CMC Na.

8. Pengujian Efek Gastroprotektif

Hewan uji yang akan digunakan sebelumnya ditimbang terlebih dahulu untuk menentukan dosis yang akan diberikan. Kelompok kontrol normal tikus tidak diberi perlakuan, kelompok kontrol tukak tikus hari ke-14 diberi induksi aspirin, kelompok kontrol positif tikus diberikan ranitidin 10 mg/kgBB, kelompok perlakuan EEW dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Semua pemberian dilakukan secara per oralsatu kali sehari selama 14 hari. Setelah satu jam perlakuan, Pada hari ke-14 diberikan induksi aspirin 200 mg/kgBB, kecuali kontrol normal. Setelah diberikan induksi aspirin hewan uji dipuasakan selama 12 jam, tikus dikorbakan dengan dibius kloroform diambil organ lambungnya (Widyaningsih dkk, 2018). Lambung dipotong pada bagian pertemuan esophagus (diatas kardia) sampai dibawah pilorus (bagian distal yang berhubungan dengan duodenum). Lambung dibuka dan dicuci dengan larutan garam fisiologis, untuk menentukan jumlah tukak dan keparahan tukak. Pada uji histopatologi, lambung direndam dalam larutan buffer formalin, didehidrasi, difiksasi dalam paraffin dan dibuat preparat mikroskopis dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin, dilihat lima lapang pandang dengan perbesaran 400x (Jain dkk, 2004).

Perubahan histopatologi lambung dinilai berdasarkan jumlah dan keparahan tukak. Penilaian jumlah dan keparahan tukak dinyatakan dengan skor sebagai berikut:

Tabel I. Penilaian Berdasarkan Jumlah Tukak (J)(Bancroft dan cook, 1984)

No	Warna Lambung	Skor Ulkus
1	Normal (tidak ada luka)	1
2	Timbul kemerahan	1,5
3	Timbul bintik pendarahan	2
4	Ada tukak terhitung sejumlah 1-3	3
5	Ada tukak terhitung sejumlah 4-6	4
6	Ada tukak terhitung sejumlah 7-9	5
7	Ada tukak terhitung sejumlah >9 atau perforasi	6

Tabel II. Penilaian Berdasarkan Keparahan Tukak (K)(Bancroft dan cook, 1984)

No	Warna Lambung	Skor Ulkus
1	Normal (tidak ada luka)	1
2	Timbul kemerahan	1,5
3	Timbul bintik pendarahan atau ada tukak dengan panjang <0,5 mm	2
4	Ada tukak dengan panjang 0.5-1.5 mm	3
5	Ada tukak dengan panjang 1.6-4.0 mm	4
6	Ada tukak dengan panjang >4.0 mm	5
7	Sudah perforasi	6

E. Analisa Data

Data yang diperoleh adalah skor jumlah tukak dan keparahan tukak. Data di uji terlebih dahulu dengan uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* untuk menguji normalitas data dan uji homogenitas dengan *Levene test* untuk menguji homogenitas data. Data dikatakan normal dan homogen apabila nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 dengan taraf kepercayaan 95% ($p > 0,05$). Data yang didapat tidak terdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis*. Data

yang didapat selanjutnya diuji menggunakan uji *Mann-Withney* untuk mengetahui perbedaan skor jumlah dan keparahan tukak antar kelompok. Data dikatakan memiliki perbedaan bermakna apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 dengan taraf kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Ekstrak etanol wortel memiliki efek gastroprotektif apabila skor jumlah dan keparahan tukak lebih rendah dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol tukak ($p < 0,05$)

BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Ekstrak etanol wortel (*Daucus carota L.*) memiliki efek gastroprotektif pada lambung tikus yang telah diinduksi aspirin.

B. Saran

Penelitian ini masih memiliki kekurangan sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan obat sediaan murni.

DAFTAR PUSTAKA

- Aulia.Y, Safitri.F, Fadilah.R.,2013, Efek Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Wortel (*Daucus Carota L*) Terhadap Tikus Strain Wistar (*Rattus Novergicus*) Yang Diinjeksi Karagenan,*Jurnal*.Vol 9 No 2.
- Aziz, N., 2002, Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum, *Sari Pediatri*, Vol.3, No. 4, 222-226.
- Bancroft, J. D., 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*, Vol VIII, No 15, Politeknik Kesehatan Kemenkes, Makassar.
- Cahyono, B. 2002. *Wortel Teknik Budi Daya Analisis Usah Tani*. Kanisius, Yogyakarta.
- Chatatikun, M. dan Chiabchalard, A., 2013, Phytochemical Screening and Free Radical Scavenging Activities Of Orange Baby Carrot and Carrot (*Daucus carota* Linn.) Root Crude Extracts. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(4):97-102.
- Chen, H., Liao, H., Liu, Y., and Zheng, Y. (2015). Protective effects of pogostone from *Pogostemonis Herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Fitoterapia*. 100: 7-110
- Cintas, P and Cravotto, G, 2005, Power Ultrasound in Organic Synthesis:Moving Cavitation Chemistry from Academia to Innovative and Large-Scale Applications, *The Royal Society Journal of Chemistry* (35), pp. 180-196.
- Dalimartha, S. 2001. Atlas, *Tumbuhan Obat Indonesia*, Trubus Agriwidya. 2:199.Jakarta
- Dannhardt, G. and Laufer, S., 2000. *Structural Approach to Explain the Selectivity of COX-2 Inhibitors*.Common Pharmacophore.Curr. Med. Chem., 7, 1101–1112.
- Depkes RI., 1980, *Materia Medika Indonesia Jilid IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 77-185
- Depkes RI., 1995, *Farmakope Indonesia*. Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Depkes RI, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Cetakan Pertama, Jakarta, 7, 10, 14.
- Dhasan, P.B and Jagadeesan, M., 2010, *Gastro protective activity of Momordica cymbalaria fruits against experimentally induced gastric ulcer in rats*. *Inter J Phytomed*. 2: 385-91.
- Farikha, F.R and Bachri, M.S., 2017, The Gastroprotective Activity of Ethanol Extract of *Curcuma domestica* Val. On Mice Induced Ethanol – HCl, *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevent.*, 7(3), 74-78.
- Fatih, Ahmad., 2008, *Kamus Kimia*, Panji Pustaka, Yogyakarta.
- Federer, W. T., 1991, *Statistics and Society : Data Collection and Interpretation*, edisi 2, Dekker, New York.
- Garcia-Perez, J.V., J.A. Carcel, J. Benedito, dan A. Mulet., 2007, *Power Ultrasound Mass Transfer Enhancement in Food Drying*, *Trans IChemE* 85 (C3): 247–254.
- Goodman and Gilman, 2003. *Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10, Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Gosal, F., B. Paringkoan, N.T. Wenas. 2012. Patofisiologi dan Penanganan Gastropati Obat Antiinflamasi Nonsteroid. *Jurnal Indonesia Medical Association* 62(11).
- Hartuti, Sri., M.D.Supardan. 2013. Optimasi Gelombang Ultrasonik untuk Produksi Oleoresin Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) Menggunakan Respon Surface Methodology (RSM). *Jurnal AGRITECH*, Vol.33 (4):415-423.
- Handayani, H., Sriherfyna, F.H., Yunianta, 2016, Ekstraksi Antioksidan Daun Sirsak Metode Ultrasonic Bath (Kajian Rasio Bahan: Pelarut dan Lama Ekstraksi), *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, vol.4 no.1 p.262-272.
- Hidayati, D. N, Anas, Y, dan Nurikha, S., 2015, Peningkatan Efek Antihipertensi Kaptopril oleh Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Monosodium Glutamat, *Jurnal, Universitas Wahid Hasyim Semarang*, Semarang, 12(2), 33-40.
- Imron, M., 2014, *Metodologi Penelitian Bidang kesehatan*, Edisi 2, CV Seto Agung, Jakarta, 163
- Jain, N. K., Patil, C. S., Kartasasmita, R. E., Decker, M., Lehmann, J., and Kulkarni, S. K., 2004, Pharmacological Studies on Nitro-Naproxen (Naproxen-2-Nitrooxyethylester), *Drug Development Research*, 61, 66-78.

- Keil, F. J. 2007. *Modeling of Process Intensification*. 2009. Ultrasonic Vs Microwave Extraction Intensification of Active Principles From Medicinal Plants A I D I C Conference Series 9: 1-8 hlm.
- Kenneth, R.M.Q. 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. EGC. Jakarta.
- Khomsan, A. 2007. *Sehat Dengan Makanan Berkhasiat*. Penerbit Buku Kompas., Jakarta.
- Kim HC, Lee MC, Moon YW, Seo SS, Lee KW, Lee JH, et.al. 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*; 2011; 26; 1432-1449
- Masbuchin.A.N, Nurdiana, Suryana.B.P.P.,2014.,Efek Gastroprotektif Bawang Prei (*Allium Fistulosum*) Terhadap Gastropati Pada Lambung Tikus Wistar (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Indometasin.,*Majalah Kesehatan FKUB*, Vol 1 No 4
- Miladiyah Isnatin, 2012. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in The Use of Aspirin As Antirheumatoid Drug. *Journal FK UII Yogyakarta*.
- Mota, K., Dias, G., Pinto, M., Ferreira, A., Brito, A., Lima, C., Filho, J., and Batista, L., 2009, *Flavonoids With Gastroprotective Activity*, *Molecules* (20):979-1012.
- Mukhriani, 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2): 361-367.
- Munawwarah, 2017, Analisis Kandungan Zat Gizi Donat Wortel (*Daucus carota L.*) Sebagai Alternatif Perbaikan Gizi Pada Masyarakat, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
- Narayana K.R, Reddy M.S, Chaluvadi M.R, Krishna D.R.,2001, Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and Therapeutic Potential. *Indian Journal of Pharmacology*; 33:2-16.
- Putri, C.A., Ramadani, A.P., dan Maulida, F.R, (2019). Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L*) pada Tikus yang Diinduksi dengan Aspirin. *Jurnal Ilmu-ilmu MIPA*. Vol 19, 98-104
- Pramono, Suwijjiyo. 2005. Efek Antiinflamasi Beberapa Tumbuhan Umbelliferae. *Jurnal, Hayati* Vol. 12 No. 1.p.7-10
- Price, S. A. and Wilson, L. M., 1984, *Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit*, edisi 2, EGC Medical Publisher, Jakarta, pp.270-274.

- Price, S. A. dan Wilson, L. M. C., 1995, *Fisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi Empat, Buku Kedua, 767-769, 773-776, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Rukmana, Ir. Rahmat. 1995. *Bertanam Wortel*. Penerbit Kanisius. Yogyakarta.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I., dan Makang, V.M.A., 2008, Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara. *Chemistry Progress*, Vol 1, No.1
- Saputri.F.C, Sari.S.P, Mun'im, A., 2008, Pengembangan Metode Induksi Tukak Lambung, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. V, No. 2.
- Sari, L. O. R. K., 2006, Pemanfaatan Obat Tradisional Dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. III, No.1, 01-07.
- Silbernagl, S., Lang, F., 2000, *Color Atlas of Pathophysiology*, New York : Thieme Stuttgart (144-147).
- Suhatri., Rusdi., Emi, S., 2015, Pengaruh Pemberian Sari Wortel (*Daucus carota* L.) terhadap Tukak Lambung Pada Tikus Putih Jantan, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* , 2(1), 99-103.
- Suleyman, H., Albayrak., Bilici, E., Cadirci, Z., and Halici. (2010). Different Mechanisms in Formation and Prevention of Indomethacin-induced Gastric Ulcers. 33: 224-234.
- Susilawati, N. M., Yuliet., dan Khaerati, K., 2016, Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Aspirin, *Journal of Natural Science*, Vol 5(3) : 296-306.
- Susiloningrum, Dwi., 2012, Pengaruh Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap Efek Ulserogenik Natrium Diklofenak pada Tikus, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, UMS, Surakarta.
- Tarigan, P., 2001, Tukak gaster dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid II, 132, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani N. S., UGM Press, Yogyakarta, 561.
- Widyaningsih, W., Sary, E. N., Halimah, D. N., dan Jannah, W. O. M., 2018, Efek Gastroprotektif Kombinasi Perasan Daun Cincau Kulit Manggis pada Tikus Yang Diinduksi Etanol, *Traditional Medicine Journal*, (23) 2, p 103-112.

Yuswantina, R., Yulianta, O., Utami, E, F., 2013, Efek Pemberian Perasan Buah Jambu Biji Merah (*Psidium guajava*, Linn) Terhadap Pengaruh Ulserogenik Asetosal pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar,*Skripsi*, Universitas Ngudi Waluyo Ungaran, Semarang.