

ARTIKEL PENELITIAN

EFEK EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) SEBAGAI
PENCEGAH KERUSAKAN MUKOSA LAMBUNG

(*THE EFFECT OF MANGOSTEEN PERICARP EXTRACT AS GASTROPROTECTOR*)

Linlin Haeni¹, Ris Kristiana², Inge Lucya³

¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi,
Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

³Program Studi Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi : linlin.haeni@gmail.com

ABSTRAK

Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) mengandung *xanthone* dengan senyawa utama *alfa mangostin* dan *gamma-mangostin* yang berfungsi sebagai antioksidan dalam melindungi mukosa lambung. Tujuan dari penelitian ini ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis sebagai pelindung mukosa lambung tikus yang diinduksi asam asetilsalisilat (ASA). Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yang terdiri dari kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), perlakuan dosis ekstrak 750mg/KgBB (P1), dan dosis ekstrak 1000mg/KgBB (P2). Perlakuan diberikan setiap hari selama 7 hari. Pada hari ke-8 tikus di eutanasia, dibedah, diambil organ lambung untuk dibuat sediaan histopatologi dengan pewarnaan HE. Uji *Post Hoc Tukey* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 750mg/Kgbb (P1) dan dosis 1000mg/KgBB (P2) memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) terhadap kontrol positif (K+), tetapi (P1) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$) dibandingkan kelompok (P2). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak kulit manggis 750mg/KgBB efektif dalam mencegah kerusakan mukosa lambung tikus galur Wistar yang diinduksi asam asetilsalisilat dibandingkan dengan dosis ekstrak kulit manggis 1000mg/KgBB. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit manggis memiliki kemampuan untuk mencegah kerusakan mukosa lambung tikus Wistar.

Kata kunci : asam asetil salisilat, ekstrak kulit manggis, mikroskopis mukosa lambung

ABSTRACT

Mangosteen pericarp extract (Garcinia mangostana L.) contain alfa mangostin and gamma-mangostin which function as antioxidants in protect gastric mucosal. The purpose of this

research was known the effect of mangosteen pericarp extract as gastroprotector in wistar rat gastric induced with acetyl salicylic acid (ASA). This study was used 24 rats that were divided into 4 groups. The treatment groups consisted of a negative control group (K1), a positive control group (K2), and treatment groups were given an extract dose of 750 (K3) and 1000 mg/kgBW (K4). These doses were given daily for 7 days. On the 8th day the rats were euthanized and dissected to remove the gastric for histopathologic preparations with HE staining. The Post Hoc Tukey test results was shown that extract of mangosteen pericarp by doses of 750 and 1000mg / KgBW (K4) had a significantly different ($p < 0.05$) to the positive control (K2), but (K3) show no a significantly different ($p > 0.05$) than the group (K4). This showed that dose of mangosteen pericarp extract 750mg/KgBW will be effective in preventing the damage of gastric mucosa of wistar rats produced by acetylsalicylic acid compared with a dose of 1000mg/KgBW mangosteen pericarp extract. In this research, it may be concluded that the compound xanthone with the main compound alpha mangostin and gamma-mangostin contained within the mangosteen pericarp has the ability to prevent damage of the viscous structure of the wistar rat.

Keywords: acetyl salicylic acid, mangosteen pericarp extract, gastric mucosal microscopic

PENDAHULUAN

Manggis (*Garcinia mangoestana L.*) adalah tanaman buah yang banyak tersebar di negara Tropis. Yang berasal dari Asia Tenggara meliputi Indonesia, Thailand, Myanmar, dan Malaysia. Selain rasanya yang enak, masyarakat sering menggunakan kulit manggis sebagai pengobatan tradisional untuk penyakit diare, disentri, eksim, dan penyakit kulit. Dari penelitian terdahulu, banyak dilaporkan bahwa kulit buah manggis kaya akan senyawa golongan xanton yang dipercaya sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-alergi, anti-aterosklerotik, dan anti-mikroorganisme. Kulit buah manggis, diketahui memiliki kandungan asam fenolat dan tannin yang bersifat antioksidan. Kegunaan ekstrak kulit manggis untuk mengontrol reaksi oksidatif

pada kondisi *in vitro* dilaporkan lebih baik dari persik, lemon, pisang, kelapa, buah naga, markisa, dan jeruk purut. Ekstrak kulit manggis telah diketahui memiliki kandungan asam fenolat, tannin, dan xanton yang bersifat antioksidan. Penelitian terdahulu menunjukkan terdapat hubungan bermakna terhadap pemberian ekstrak kulit manggis sebelum induksi Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dengan kejadian kerusakan mukosa lambung pada tikus.¹⁻⁴

Lambung terdiri dari 4 lapisan utama sama seperti lapisan saluran pencernaan pada umumnya. Lambung terdiri dari lapisan mukosa, submukosa, tunika muskularis, dan tunika serosa. Ketahanan mukosa lambung yang sering disebut dengan sitoproteksi berperan untuk mempertahankan fungsi mukosa gaster.

Faktor yang berperan dalam ketahanan mukosa adalah mukus, aliran darah mukosa, dan prostaglandin. Mukosa lambung memproduksi mukus (glikoprotein) dan bikarbonat. Mukus dan bikarbonat berfungsi melindungi mukosa terhadap pengaruh asam dan pepsin, empedu dan zat perusak luar. Contoh dari zat perusak luar adalah asam salisilat dan analgetik non steroid.⁵ Asam Asetil Salisilat asetosal /aspirin adalah OAINS yang sangat luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. ASA merupakan analgesik yang dianggap efektif, dengan durasi kerja sekitar empat jam. ASA diabsorpsi di usus halus dengan baik apabila dikonsumsi baik secara oral maupun sistemik. Efek samping OAINS pada saluran cerna tidak terjadi hanya di lambung. Namun, efek samping pada lambung memang yang paling sering terjadi. Kerusakan mukosa lambung terjadi karena OAINS bersifat asam dan lipofilik, sehingga mempermudah pengikatan ion H⁺ masuk mukosa dan menimbulkan kerusakan. Mekanisme kerusakan mukosa yang terjadi disebabkan oleh inhibisi COX-1 yang terlibat pada sintesis prostaglandin. Prostaglandin adalah faktor protektor penting untuk mencegah kerusakan lambung sehingga ketika produksinya berkurang akan meningkatkan kerentanan mukosa terhadap asam asetilsalisilat. Kerusakan mukosa

lambung juga disebabkan oleh adanya peroksidasi lipid yang merupakan reaksi berantai hingga mengakibatkan kerusakan membran sel. Sel epitel lambung yang mengalami kerusakan selanjutnya kehilangan kemampuan memproduksi mukus dan dapat berujung pada kerusakan mukosa lambung.⁶⁻¹⁰

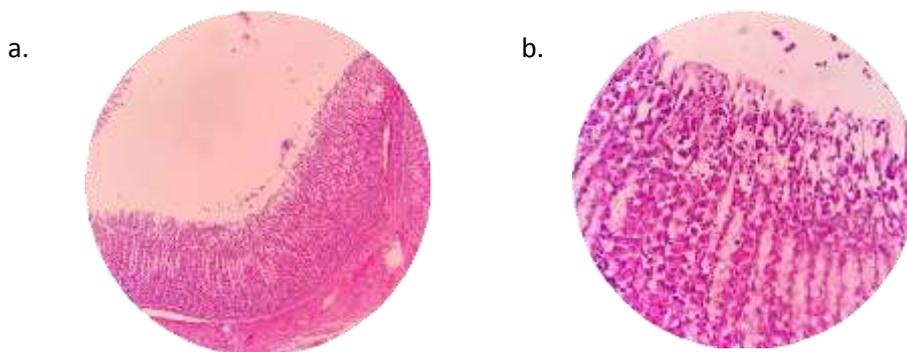
Penelitian terdahulu melaporkan adanya hubungan bermakna pemberian ekstrak kulit manggis sebelum diinduksi OAINS. Ekstrak kulit manggis efeknya dipercaya mampu menurunkan tingkat kejadian erosi pada mukosa lambung tikus. Pada penelitian Budiono dkk. (2016) menjelaskan pemberian ekstrak kulit manggis bubuk dengan dosis 500 mg/KgBB pada tikus yang diinduksi aspirin 200 mg/KgBB dalam 7 hari perlakuan secara peroral mampu membuat kejadian kerusakan mukosa gaster menurun.⁴ Batas pemberian dosis pada penelitian sebelumnya adalah 500 mg/KgBB, namun belum ada penelitian yang mencari dosis yang dapat memproteksi mukosa lambung sehingga tidak terjadi kerusakan mukosa. Hal tersebut memicu keingintahuan penulis untuk menaikkan dosis pemberian ekstrak kulit manggis pada tikus galur wistar yang diinduksi asam asetilsalisilat dalam mencegah kerusakan mukosa.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorik dengan rancangan *posttest only control group design*. Objek penelitian adalah ekstrak kulit manggis terstandar “mastin” dalam sediaan kapsul berisi serbuk yang diproduksi oleh PT Industri Jamu Borobudur. Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus galur Wistar. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan menggunakan subjek penelitian hewan coba yang secara acak dipisahkan menjadi empat kelompok dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) untuk melihat efek perlindungan ekstrak kulit manggis terhadap lapisan mukosa tikus galur Wistar yang diinduksi asam asetilsalisilat pada hewan coba dibandingkan dengan kontrol positif yang hanya diinduksi asam asetilsalisilat.

Kemudian dilanjutkan dengan membandingkan antar kelompok perlakuan untuk mengetahui pengaruh dosis terhadap efektivitas ekstrak kulit manggis. Dosis ekstrak kulit manggis yang akan digunakan yaitu 750 dan 1000mg/kgBB satu hari satu kali pemberian selama 7 hari perlakuan. Setelah perlakuan terakhir, tikus dipuasakan selama 12 jam kemudian diinduksi asam asetilsalisilat dengan dosis 200mg/kgBB secara peroral. Pada hari ke 8, tikus dikorbankan untuk pengamatan secara histopatologi. Pengamatan secara histopatologi dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x dan 400 x. Derajat kerusakan mukosa lambung ditentukan dengan skoring erosi.

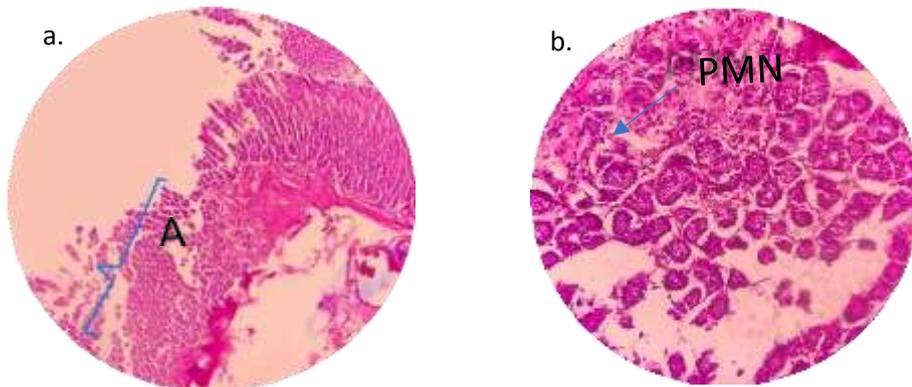
HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1 Jaringan mukosa lambung pada kelompok kontrol negatif pada pewarnaan HE
(a) 100x, (b) 400x

Kelompok kontrol negatif (K-) merupakan kelompok yang hanya diberikan makanan dan minuman standar selama 8 hari. Pada kelompok K- dengan pembesaran objektif 100x tidak terdapat daerah erosi dan mukosa masih dalam batas normal. Dalam pembesaran 400x juga tidak terlihat adanya erosi mukosa.(Gambar 1). Dinding lambung yang terdiri dari 4 bagian yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis dan

serosa terlihat utuh. Submukosa terletak tepat di bawah mukosa muskularis, mengandung jaringan ikat tidak teratur yang lebih padat dengan banyak serat kolagen yang terlihat utuh. Lapisan muskularis yang terdiri atas tiga lapis otot polos yang tersusun secara oblik, sirkular, dan longitudinal terlihat utuh. Tidak terdapat sel-sel radang pada seluruh lapisan lambung.⁵



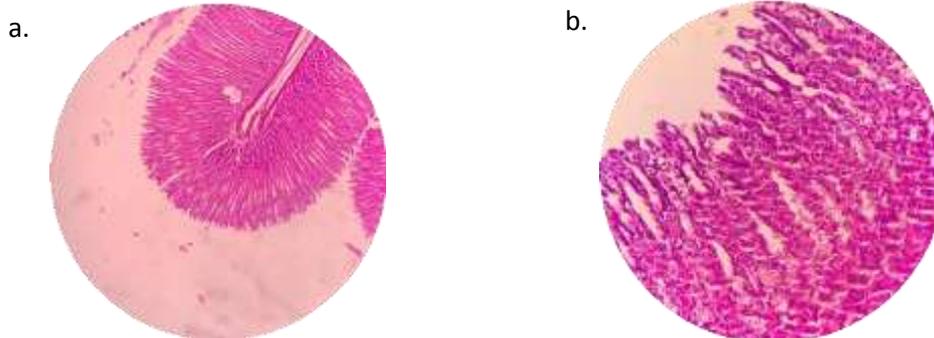
Gambar 2 Jaringan mukosa lambung pada kelompok kontrol positif pada pewarnaan HE (a). 100x (Keterangan: A; erosi epitel), (b). 400x (PMN; sel radang).

Kelompok kontrol positif (K+) merupakan kelompok yang diberikan makanan dan minuman standar selama 7 hari, dan pada hari ke 8 diinduksi ASA per oral dengan dosis 200mg/kgBB. Pada kelompok K+ dengan pembesaran objektif 100x terdapat daerah erosi hingga kedalaman sepertiga kelenjar tengah. Dan dalam pembesaran 400x terlihat adanya sebaran sel radang di daerah erosi (Gambar 2). Pada gambar 2 ini tampak

adanya kerusakan erosi sampai lamina propria lambung. ASA dapat menyebabkan penghambatan sintesis prostaglandin, dimana zat tersebut berfungsi sebagai pelindung mukosa lambung dan mengatur aliran darah ke lambung. Penghambatan sintesis prostaglandin akan mengakibatkan pertahanan mukosa lambung akan terganggu, sehingga terjadi penurunan sekresi mukus dan bikarbonat serta

berkurangnya aliran darah ke mukosa, yang mengakibatkan terhambatnya proses perbaikan epitel. ASA juga dapat

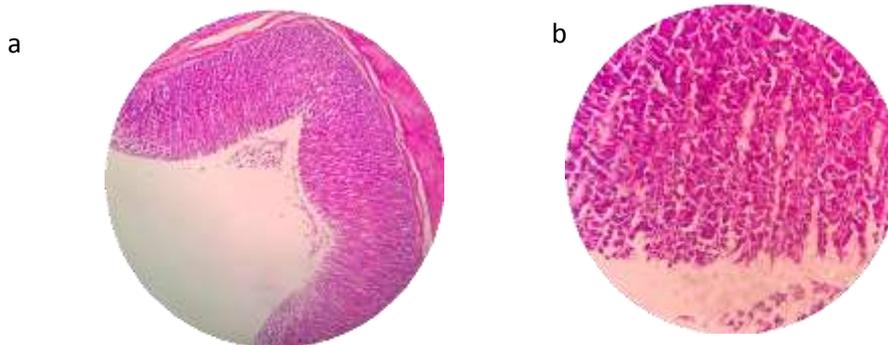
merusak mukosa lambung dikarenakan efeknya sebagai iritan.¹⁶⁻¹⁹



Gambar 3 Jaringan Mukosa Lambung pada Kelompok Perlakuan 1 (P1) pada Pewarnaan HE (a). 100x, (b). 400x.

Kelompok perlakuan 1 (P1) merupakan kelompok yang diberikan makanan dan minuman standar selama 8 hari, diberikan ekstrak manggis dosis 750 mg/kgBB pada hari ke-1 sampai ke-7, dan pada hari ke-8 diinduksi ASA peroral dosis 200mg/kgBB.

Pada kelompok P1 dengan perbesaran objektif 100x tidak terdapat daerah erosi dan mukosa masih dalam batas normal. Dan dalam perbesaran 400x juga tidak terlihat adanya erosi mukosa. (Gambar 3)



Gambar 4 Jaringan mukosa lambung pada kelompok perlakuan 2 (P2) pada pewarnaan HE (a) 100x, (b) 400x.

Kelompok perlakuan 2 (P2) merupakan kelompok yang diberikan makanan dan minuman standar selama 8 hari, diberikan ekstrak manggis dosis 1000 mg/kgBB pada hari ke-1 sampai ke-

7, dan pada hari ke-8 diinduksi ASA dosis 200mg/kgBB. Pada kelompok P2 dengan pembesaran objektif 100x tidak terdapat daerah erosi dan mukosa masih dalam batas normal. Dan dalam

pembesaran 400x juga tidak terlihat adanya erosi mukosa (Gambar 4).

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologis secara kualitatif lambung tikus putih diperoleh hasil bahwa erosi mukosa yang menunjukkan tingkat keparahan tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif (K+) yang ditandai dengan adanya erosi hingga kedalaman sepertiga kelenjar tengah (Skor 4). Sementara pada kelompok yang diberikan ekstrak kulit

manggis, kelompok P1 dan P2 tidak memiliki perbedaan dan tidak terdapat daerah erosi serta mukosa dalam batas normal. Kondisi dari mukosa lambung normal terdapat pada kelompok kontrol negatif (K-).

Pengamatan histopatologi secara kuantitatif dilakukan secara deskriptif dan analitik. Data hasil penelitian terhadap kerusakan mukosa lambung berupa skoring yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Hasil skor derajat kerusakan mukosa lambung

Sampel	Skoring erosi mukosa lambung tikus putih			
	Perlakuan			
	K+	K-	P1	P2
1	2	1	1	1
2	2,8	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1,6	1	1	1
5	2,4	1	1	1
6	1,6	1	1	1

Data yang terkumpul kemudian dilanjutkan dengan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk karena sampel ≤ 50 sampel. Uji normalitas bertujuan untuk menguji apakah data memiliki distribusi

normal atau tidak. Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk dengan dasar keputusan jika P value $> 0,05$ maka dapat dikatakan data tersebut berdistribusi normal. Hasil uji normalitas pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 Hasil uji normalitas shapiro wilk pada masing-masing kelompok

Kelompok	Uji Normalitas	
	P Value	Distribusi Data
K+	0,92	Normal
K-	0,00	Tidak Normal
P1	0,00	Tidak Normal
P2	0,00	Tidak Normal

Setelah dilakukan uji Normalitas selanjutnya dilakukan uji Kruskal Wallis pada table 3 yang digunakan sebagai alternatif dari uji Anova ketika salah satu atau seluruh sebaran data tidak berdistribusi normal.

Tabel 3 Hasil uji analisis data Uji Kruskal Wallis

Kelompok	Rata-Rata	Kruskall wallis	p-Value
K+	2,00	17.86	0.00
K-	1,00		0.00
P1	1,00		0.00
P2	1,00		0.00

*Menunjukkan perbedaan bermakna ($p \leq 0.05$)

Setelah di analisis menggunakan uji Kruskall Wallis, dilakukan uji Post Hoc Tukey untuk mengetahui efektivitas pengobatan antar kelompok yang dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4 Hasil data uji *post hoc tukey*

Kelompok	K+	K-	P1	P2
K+	-	0.00	0.00	0.00
K-	0.00	-	1.00	1.00
P1	0.00	1.00	-	1.00
P2	0.00	1.00	1.00	-

*Menunjukkan perbedaan bermakna ($p \leq 0.05$)

Uji kuantitatif pada tabel 4.4 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 750mg/kgBB (P1) dan dosis 1000mg/kgBB (P2) memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) terhadap kontrol positif (K+), tetapi kelompok P2 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$) dibandingkan kelompok P1. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 750mg/kgBB merupakan dosis yang paling optimal dalam mencegah kerusakan

mukosa lambung tikus galur wistar yang diinduksi asam asetilsalisilat.

Kerusakan mukosa lambung dapat disebabkan oleh beberapa hal, misalnya infeksi *H pylori*, kebiasaan makan, merokok, minum-minuman yang beralkohol dan yang paling sering adalah penggunaan obat OAINS salah satunya asam asetilsalisilat. Penggunaan obat asam asetilsalisilat dalam jangka panjang akan mengakibatkan inflamasi pada mukosa lambung yang disebabkan adanya iritasi lokal karena gugus karboksil bebas yang

terkandung di dalam asam asetilsalisilat.⁷ Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Budiono J (2016) yang menyebutkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 500mg/KgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi aspirin 200mg/KgBB pada hari ke 8 secara peroral mampu membuat kejadian kerusakan mukosa gaster menurun.⁴

Kandungan senyawa *xanthone* dengan senyawa utama *alfa mangostin* dan *gamma-mangostin* yang terkandung didalam kulit manggis memiliki kemampuan untuk menghentikan inflamasi. Selain kandungan tersebut, komponen tannin dan polifenolat-flavonoid diketahui mempunyai aktivitas anti inflamasi serta dapat mencegah kerusakan mukosa gaster.^{2-4,20}

Komponen flavonoid adalah sekelompok metabolit sekunder yang secara alami terdapat pada tanaman dan memiliki berbagai aktivitas farmakologis dalam mencegah kerusakan mukosa gaster. Beberapa penelitian membuktikan bahwa flavonoid merupakan senyawa yang efektif melindungi tubuh dari radikal bebas dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan endogen. Flavonoid pada ekstrak kulit manggis juga diduga dapat mempengaruhi aktivitas antioksidan endogen. Flavonoid bekerja meningkatkan aktivitas antioksidan endogen dengan cara meningkatkan sekresi enzim superoksida

dismutase, katalase, dan glutathion peroksida. Enzim enzim tersebut yang berperan dalam melindungi membran seluler dari peroksidasi lipid yang dapat disebabkan oleh radikal bebas.²⁻⁴

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian didapatkan ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 750 dan 1000mg/KgBB keduanya dapat mencegah kerusakan mukosa lambung tikus galur wistar yang diinduksi asam asetilsalisilat. Efek ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 750 dan 1000mg/KgBB tidak memiliki perbedaan yang bermakna dilihat dari gambaran histopatologi mukosa lambung tikus galur wistar yang diinduksi asam asetilsalisilat 200mg/KgBB.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan pada pembuatan artikel ilmiah ataupun penelitian yang dilakukan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada pihak Komisi Etik Penelitian FK Unjani yang telah membantu dalam proses perizinan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. BPS-Statistics Indonesia. Produksi Tanaman Buah Buahan [Internet].2019.Tersedia

- pada:<https://www.bps.go.id/indicator/55/62/1/produksi-tanaman-buah-buahan.html>
2. Suttirak W, Manurakchinakorn S. *In vitro antioxidant properties of mangosteen peel extract*. J Food Sci Technol. 2014;51(12):3546–58.
 3. Widyaningsih W, Novyyanti E, Halimah DN, Ode W, Jannah M. Efek Gastroprotektif Kombinasi Perasan Daun Cincau dan Kulit Manggis Pada Tikus yang Diinduksi Etanol *Gastroprotective Effect of Combinations of Cincau Leaves and Mangosteen Peel on Ethanol-Induced Gastric Damage*. Tradit Med J, 2018;23(July):5–6.
 4. Budiono J, Achadiyani, Girawan D. *Effect of Mangosteen Pericarp Extract on Gastric Mucosal Damage Induced by Aspirin*. Althea Med J. 2016;3(3):388–91.
 5. Alice S, John W. *Digital Histology*, USA; 2014: 110
 6. Takeuchi K. *Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility*. World J Gastroenterology, 2012;18(18):2147-2160.
 7. Widayati *Oxidasi Biologi, Radikal Bebas, dan Antioxidant*. Majalah Ilmiah Fakultas Kedokteran Unissula Semarang. 2021;50:128.
 8. Simanjuntak SGU, Siahaan JM. *Patofisiologi Gatropati NSAID*. Majalah ilmiah Methoda. Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia. 2018; 8(2):73-82
 9. Almasaudi SB, El-Shitany NA, Abbas AT, et al. *Antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer potential of manuka honey against gastric ulcer in rats*. Oxid Med Cell Longev. 2016;1:1-10
 10. Drini M. *Peptic Ulcer Disease and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Medical School, Australian National University Canberra. 2017:Vol.40:No.3.
 11. Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S, Grandin T, Greenacre C, et al. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: Schaumburg*. 2020.
 12. Handajani F. *Metode Pemilihan dan Hewan Model Beberapa Penyakit pada Penelitian Eksperimental*. Zifatama Jawara: Sidoarjo. 2021.
 13. Leary S, Underwood W. Anthony R, Cartner S, Grandin T, Greenacre C, et al. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition*. Schaumburg. 2020
 14. Mudassar Manzoor MM. *Proficient Handling and Restraint of the Laboratory Animal Rat(Rattus*

- Norvegicus*)*Facilitate Essential Biochemical and Molekular Level Studies in Biomedical Science*.IOSR J Pharm Biol Sci, 2013;6(2): 21-33.
15. Handajani F. Metode Pemilihan dan Hewan Model Beberapa Penyakit pada Penelitian Eksperimental. Zifatama Jawara, Sidoarjo. 2021;(1): 104.
16. Mahmoud YI, El-Ghffar EAA. Spirulina Ameliorates Aspirin-induced Gastric Ulcer in Albino Mice by Alleveating Oxidative Stress and Inflammation. Elsevier. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2019:314-321.
17. Departement Farmakologi FKUI. *Farmakologi dan Terapi Edisi VI*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI, 2017:819.
18. Lullman HMD, Mohr KMD, Ziegler APD, Bieger Dmd. *Color Atlas of Pharmacology 2nd Ed.* New York: Thieme Stuttgart:2000.
19. Kadar D.*Anti-Inflammatory analgesics*. In:Kalant H, Grant DM, Mitchell J. *Principal of Medical Pharmacology*. Toronto: Elsevier,2007;365-81
20. Muhatono, Fiana DN, Kurrahman GN. Efek Perlindungan Madu Terhadap Kerusakan Lambung Tikus yang Diberi Etanol. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung: Lampung, 2013;1(2): 1-10.