

Pengaruh Ekstrak Anggur Laut terhadap pH Lambung dan duodenum pada *Rattus norvegicus* Jantan yang Diinduksi Indometasin

Ardilon Raxel Faruwu¹, Riemi², Fitri Handajani^{3*}

Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya¹

Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya²

Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya³

*e-mail: fitrihandajanidr@gmail.com

Abstrak

Indometasin merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang berkerja menghambat COX-1. Penghambatan COX-1 mengakibatkan penghambatan produksi prostaglandin. Prostaglandin adalah regulator sekresi buffer asam lambung. Hambatan prostaglandin mengakibatkan penurunan pH lambung dan duodenum dan merusak lambung dan duodenum. Anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) merupakan makroalga yang memiliki kandungan flavonoid sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh anggur laut terhadap pH lambung dan duodenum *rattus norvegicus* jantan yang diinduksi indometasin. 32 ekor *Rattus norvegicus* jantan dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok K (-) tanpa perlakuan. Kelompok K (+) diinduksi indometasin 30mg/Kg BB selama 7 hari. Kelompok P1 diinduksi indometasin 30mg/Kg BB selama 7 hari dilanjutkan pemberian ekstrak anggur laut 1g/100g BB selama 14 hari. Kelompok P2 diinduksi indometasin 30mg/Kg BB selama 7 hari dilanjutkan pemberian ekstrak anggur laut 2g/100g BB selama 14 hari. Pada hari ke-29 seluruh hewan coba dikorbankan, lambung dan duodenum diambil serta diukur pH cairannya. Hasil uji *One-way Anova* didapatkan nilai $p = 0,023$. Uji *Post Hoc* pada pH lambung didapatkan perbedaan rerata pada kelompok K (-) dengan K (+) dengan nilai $p 0,005$ dan kelompok K (-) dengan P2 dengan nilai $p 0,020$. pH duodenum hasil uji *post hoc* didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada semua kelompok. Pemberian ekstrak anggur laut tidak menunjukkan perbedaan pH lambung dan duodenum secara bermakna pada tikus yang diinduksi indometasin.

Kata Kunci: indometasin, COX-1, prostaglandin, bikarbonat, pH lambung, gastritis

Effect of Sea Grape Extract on Gastric and Duodenal pH in Male *Rattus norvegicus* Induced by Indomethacin

Abstract

Indomethacin is a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that act to inhibit COX-1. The inhibition of COX-1 leads to inhibition of prostaglandin production. Prostaglandin is a regulator of gastric acid buffer secretion. Inhibition of prostaglandin decrease gastric and duodenum pH and damage the gastric and duodenum. Sea grapes (Caulerpa racemose var. cylindracea) are marcoalgae that contain flavonoids as antioxidants and anti-inflammatory. The aim of this study was to determine the effect of sea grapes on gastric and duodenum pH in rattus norvegicus induced by indomethacin. 32 male Rattus norvegicus were divided into 4 groups. Group K (-) without treatment. Group K (+) was induced by 30 mg/Kg BW indomethacin for 7 days. Group P1 was induced by 30mg/Kg BW indomethacin for 7 days followed by

administration of 1g/100g BW sea grape extract for 14 days. Group P2 was induced by 30mg/Kg BW indomethacin for 7 days followed by administration of 2g/100g BW sea grape extract for 14 days. On the 29th day, rats were terminated, gastric and duodenal were isolated then the fluid pH was measured. One-way Anova test obtained $p = 0,023$. Post hoc test pH Gaster significantly different between group K (-) and K (+) ($p = 0,005$) and between group K (-) with P2 ($p = 0,020$). While in group K (+) with P1 and P2 there was no significant difference in pH. Post hoc test of pH duodenum showed no differences in all group. The administration of sea grape extract did not show a differences of the gastric and duodenal pH significantly between rats induced by indomethacin.

Keywords: *indomethacin, COX-1, prostaglandin, bicarbonate, gastric pH, duodenal pH gastritis*

PENDAHULUAN

Gastritis merupakan penyakit yang sering dialami masyarakat luas. Gastritis terjadi akibat kerusakan pada mukosa lambung akibat reaksi inflamasi yang berkembang menjadi luka atau peptik ulser. Gastritis dapat juga disebabkan oleh berbagai agen perusak seperti, infeksi bakteri, terpapar bahan yang terlalu asam, alkohol, obat NSAIDs (*non-steroidal Anti-inflammatory Drugs*). Secara fisiologis, lambung memiliki berbagai mekanisme pertahanan untuk melawan agen perusak. Mekanisme pertahanan pre-epitel secara umum tersusun atas lapisan mukosa yang mengandung mukus, bikarbonat, dan fosfolipid permukaan yang mencegah sel epitel dari agen perusak seperti asam lambung. Prostaglandin meregulasi sekresi bikarbonat dan mukus, menghambat sekresi asam lambung yang penting dalam mempertahankan restitusi sel epitel dan aliran darah mukosa (Matsui *et al*, 2011). Apabila mekanisme pertahanan ini terganggu, dapat menyebabkan kerusakan

pada mukosa lambung yang disebabkan oleh sekresi asam lambung yang berlebihan, juga oleh agen perusak lainnya. Kerusakan ini dapat berkembang menjadi ulser memicu reaksi inflamasi. Bila iritasi berlanjut tidak hanya lambung saja yang akan mengalami kerusakan namun juga berdampak pada kerusakan duodenum. (Tarique *et al*, 2016).

Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) ini sering diresepkan diantaranya aspirin dan indometasin. Aspirin dan indometasin merupakan obat paling umum terhadap arthritis, inflamasi dan proteksi kardiovaskular. Selain itu NSAIDs juga dapat menyebabkan komplikasi pada gastrointestinal seperti ulser dan erosi (Matsui *et al*, 2011). Obat ini bekerja dengan cara menghambat Cyclooxygenase (COX). COX adalah suatu reseptor enzim prostaglandin yang berperan menimbulkan rasa nyeri. COX-1 banyak ditemukan pada sel endotel, sel epitel lambung dan platelet. Sebaliknya COX-2 hanya terdapat pada beberapa jaringan. COX-2 terbentuk akibat

adanya induksi inflamasi (Drini, 2017). Penggunaan obat NSAIDs dapat mengganggu sistem pertahanan serta dapat memicu terjadinya kerusakan pada lambung. NSAID, seperti indometasin, pada dosis antara 150-200 mg/hari dapat menghambat produksi prostaglandin (PG), serta meningkatkan motilitas lambung, menghasilkan peningkatan permeabilitas mukosa juga menyebabkan terjadinya infiltrasi neutrofil dan produksi *oxyradical*. Jika infiltrasi neutrofil dan produksi *oxyradical* berlangsung terus menerus dapat menimbulkan lesi lambung (Laine *et al*, 2008; Amrulloh dan Utami, 2016).

Algae hijau, coklat atau pun merah ekstraknya dapat diperoleh melalui proses fraksinasi atau dimurnikan. Proses fraksinasi dapat menghasilkan hasil metabolit yang dapat menghambat bakteri, virus, jamur dan epibion lainnya diantaranya adalah sebagai: cytostatic, antivirus, antihelminik, antibakteri, aktivitas antijamur. Selain itu juga bersifat sebagai antioksidan, antikanker dan antiinflamasi (Pérez *et al*, 2016). Pemeriksaan fitokimia

BAHAN DAN METODE

Alat dan Bahan Penelitian

Sebanyak 32 ekor *Rattus norvegicus* jantan yang dipilih secara random. Hewan coba diperoleh dari Laboratorium Biokimia Universitas Hang Tuah Surabaya yang

pada *Caulerpa racemosa* dilaporkan mengandung senyawa bioaktif fenol, tanin, flavonoid, dan alkaloid, gallokatekin, epikatekin dan katekin. Antioksidan merupakan senyawa – senyawa turunan fenol (Djapiala *et al*, 2013). *Caulerpa racemosa* mengandung berbagai macam antioksidan seperti protoklorofilide, beta karoten, dan senyawa-senyawa polifenol (flavonoid, lignin. Tannin). *Caulerpa racemosa* mengandung metabolit *caulerpin* berperan sebagai *anti-nociceptive* dan anti-inflamasi. Ridhowati dan Asnani (2016) melaporkan bahwa pemberian *cauleprin* secara oral pada mencit mampu menurunkan nosisepsi oleh asam asetat tanpa mengubah aktivitas motorik. Selain itu, dapat menurunkan defek formalin pada konsentrasi 35,4% dan 45,6%, aktivitas anti-inflamasinya sebesar 55,8%. Berdasarkan teori tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dari pemberian ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) terhadap pH lambung dan duodenum *Rattus norvegicus* gastritis diinduksi indometasin.

kemudian diadaptasi selama 7 hari. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, masing masing terdiri dari 8 ekor yaitu: kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan. Kelompok kontrol positif (K+) diberi Indometasin dengan dosis 30 mg/kg BB per hari. Kelompok P1 diberi Indometasin dengan

dosis 30 mg/kg BB dan dilanjutkan pemberian ekstrak anggur laut dosis 1g/100g BB selama 14 hari. Kelompok P2 diberi Indometasin dengan dosis 30 mg/kgBB dan dilanjutkan pemberian ekstrak anggur laut dosis 2g/100g BB selama 14 hari. Pemberian indometasin melalui sonde intragastrik 1x/hari di pagi hari sebelum makan selama 7 hari.

Pembuatan ekstrak anggur laut

Ekstrak anggur laut dibuat menggunakan metode maserasi, sebanyak 8 kg anggur laut segar yang ditimbang kemudian dicuci bersih dan dipotong kecil lalu dimaserasi menggunakan bahan pelarut etanol 60%. Maserasi dilakukan selama 24 jam, maserat dipisahkan dengan cara disaring dan proses maserasi diulang dua kali dengan jenis pelarut dan jumlah pelarut yang sama. Hasil maserasi dimasukkan ke

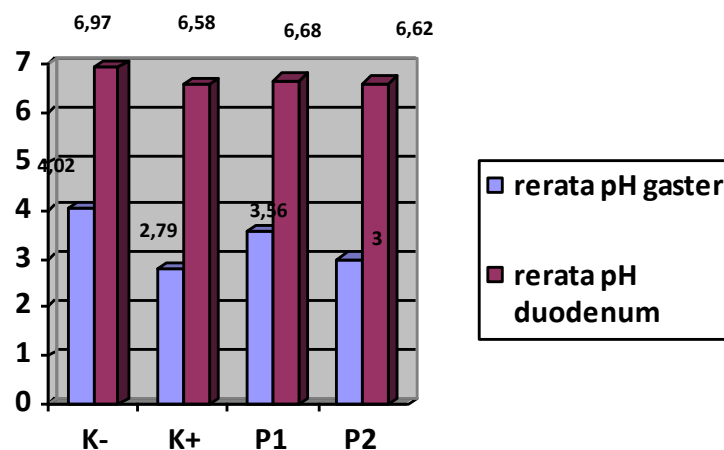
dalam cawan porselin lalu diletakkan diatas *waterbath* untuk diuapkan agar didapatkan ekstrak yang lebih kental.

Cara pengukuran pH Lambung dan duodenum

Hewan coba dikorbankan dengan anastesi kemudian Lambung dan duodenum dikeluarkan dari abdomen. Selanjutnya diinjeksikan NaCl 0.9% 3 mL ke dalam lambung, sama halnya dengan duodenum. Kemudian bagian kurvatura mayor dibedah dan cairan lambung diambil, kemudian dimasukan ke dalam tabung dan disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Hal yang sama dilakukan pada cairan duodenum, kemudian mengambil cairan bening di atas endapan dengan mikropipet lalu dipisahkan untuk diukur pH cairan menggunakan pH-meter merk starter 300 (Suhartri *et al*, 2008).

HASIL

Data hasil penelitian ini di tunjukkan rerata pH lambung dan pH duodenum antar kelompok pada Gambar 1.



Gambar 1. Rerata pH Lambung dan pH duodenum antar kelompok

Hasil penelitian menunjukkan nilai rata-rata pH lambung terendah yaitu sebesar 2,79 terdapat pada kelompok K (+) sedangkan nilai rata-rata pH lambung tertinggi terdapat pada kelompok K (-) yaitu sebesar 4,02. Sebaliknya, rerata pH lambung pada kelompok P1 yaitu sebesar 3,56 dan P2 sebesar 3 memiliki pH diatas k (+) setelah

pemberian ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa var. cylindracea*).

Hasil Uji One Way Anova

Hasil uji *One-way Anova* menunjukkan nilai $p= 0,023$ yang menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok., sedangkan hasil uji *post hoc* dapat diamati pada Tabel 1.

Tabel 1. Uji *Post Hoc* pH lambung dan duodenum *Rattus norvegicus* yang diinduksi indometasin

Kelompok (I)	Kelompok (J)	pH Lambung	pH duodenum
K (-)	K (+)	0,005*	0,008*
	P1	0,273	0,040*
	P2	0,020	0,022
K (+)	P1	0,069	0,472
	P2	0,598	0,646
P1	P2	0,185	0,792

Hasil uji *Post Hoc* terhadap pH lambung menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok K (-) dengan K (+) dengan nilai $p= 0,005$ kelompok K (-) dengan P1 dengan nilai $p= 0,273$. pada K (-) dengan P2 menunjukkan nilai $p= 0,02$, antara kelompok K (+) dengan P1 dengan nilai $p= 0,069$, antara kelompok K (+) dengan P2 dengan nilai $p= 0,598$, antara kelompok P1 dan P2 dengan nilai $= 0,185$, menunjukkan tidak terdapat perbedaan secara bermakna.

(+) dengan nilai $p= 0,008$ dan kelompok K (-) dengan P1 dengan nilai $p= 0,040$. Antara K (-) dengan P2 didapatkan nilai $p=0,022$, antara kelompok K (+) dengan P1 dengan nilai $p= 0,472$, antara kelompok K (+) dengan P2 dengan nilai $p= 0,646$, antara kelompok P1 dan P2 dengan nilai $p= 0,792$, menunjukkan tidak terdapat perbedaan secara bermakna.

Hasil uji *Post Hoc* terhadap pH duodenum menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok K (-) dengan K

Dari hasil tes ini dapat disimpulkan tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa var. cylindracea*) terhadap pH lambung dan duodenum tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi indometasin.

PEMBAHASAN

Pada penelitian, pH lambung dan duodenum *Rattus norvegicus* kelompok tanpa perlakuan (K-) dan kelompok induksi indometasin (K+) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Pemberian indometasin pada *Rattus norvegicus* selama 7 hari dengan dosis 30 mg/KgBB ini dapat menyebabkan peningkatan asam lambung yang ditandai terjadinya gastritis. Hal ini diduga akibat pemberian indometasin yang berperan bekerja menghambat COX khususnya COX-1 (Hawkey, 2001). COX adalah enzim pengkatalis reaksi dari asam arakidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin merupakan suatu mediator proinflamasi. COX-1 di epitel lambung berfungsi menghasilkan prostaglandin untuk meregulasi pengeluaran bikarbonat. Bikarbonat pada lambung berperan sebagai buffer terhadap pH lambung. (Matsui *et al*, 2011; Maaten *et al*, 2016).

Penurunan bikarbonat menimbulkan gangguan keseimbangan pH lambung meningkatkan sintesis HCl. Sintesis HCl menyebabkan pH lambung menjadi rendah. Selanjutnya pH lambung yang rendah menyebabkan proteolysis pada mukosa lambung dan bila keadaan berlanjut, dapat mengakibatkan kerusakan pada sel lambung dan memicu proses inflamasi. (Amrulloh and Utami, 2016; Song *et al*, 2020; Tarique *et al*, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat perbedaan bermakna pada pH lambung antara kelompok K (-) dengan K (+) dengan nilai $p= 0,005$. Hal ini diduga akibat induksi indometasin 30mg/KgBB menyebabkan penurunan pH duodenum menjadi lebih asam. Pada duodenum terjadi sekresi senyawa alkali yang berasal dari kantung empedu sehingga pH duodenum meningkat. Peningkatan ini sebagai akibat dari induksi indometasin. Hal ini dapat dilihat melalui pH duodenum (K-) kelompok kontrol negatif lebih rendah dibandingkan dengan (K+) kelompok tanpa perlakuan.

Tidak terdapat perbedaan antara pH lambung kelompok K (-) dengan P1 dengan nilai $p=0,73$. Hal ini disebabkan karena rata rata kedua kelompok hampir sama. Ini memberi makna bahwa kandungan flavonoid anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) bersifat sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. Flavonoid yang ada juga membantu memperbaiki sistem pertahanan fisiologis terhadap paparan asam lambung. (Handajani, 2019; Nursandi, 2014). Antioksidan dan flavonoid dari anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) berfungsi memulihkan lambung dan memperbaiki sistem pertahanan fisiologis. Dengan demikian sekresi bikarbonatnya dapat menaikkan pH lambung mendekati normal dikisaran 2-4 (Im *et al*, 2013).

Terdapat perbedaan yang bermakna pH lambung antara kelompok K (-) dengan P2 dengan nilai $p= 0,020$. Keadaan ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) tidak memberikan hasil yang baik mendekati pH lambung normal. Pada penelitian ini penggunaan dosis yang tinggi justru merusak, karena asam askorbat yang dikandungnya dapat menurunkan pH lambung (Lee *et al*, 2018).

Tidak terdapat perbedaan signifikan pH lambung antara K (+) dengan P1 meskipun hasil pengukuran rerata pH lambung mengalami peningkatan. Selanjutnya tidak ada perbedaan antara kelompok P1 dengan K (-) karena pH lambung mendekati kelompok tanpa perlakuan. Ini memberi makna bahwa antioksidan yang terdapat pada ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) dengan dosis 1g/100gBB dapat memperbaiki fungsi lambung setelah diinduksi indometasin (Djapiala *et al*, 2013).

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata pH lambung antara kelompok K (+) dengan P2, hal ini disebabkan karena asam askorbat dari ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) dengan dosis 2g/100g BB memiliki kandungan lain yang justru menimbulkan penurunan rerata pH lambung. Selanjutnya tidak terdapat

perbedaan antara kelompok P1 dengan P2, meskipun pada hasil pengukuran rerata pH lambung pada P2 lebih rendah dari P1. Dapat disimpulkan pemberian dosis 2g/100g BB kurang efektif untuk meningkatkan pH lambung. Rendahnya rerata pH pada P2 diduga akibat adanya senyawa asam askorbat dalam anggur laut (Fithriani, 2015). Dengan demikian pemberian dosis tinggi lebih menurunkan rerata pH lambung dibandingkan kelompok P1 (Lee *et al*, 2018).

Pada penelitian ini pemberian ekstrak anggur laut (*Caulerpa racemosa* var. *cylindracea*) tidak mempengaruhi rerata pH lambung secara bermakna dalam uji statistika. Meskipun terdapat perubahan pada pengukuran pH lambung.

Dari dosis bisa disimpulkan bahwa pemberian dosis 1g/100g BB pada kelompok P1 dapat menaikkan rerata pH lambung. Sebaliknya tidak ada pengaruh pemberian dosis 2g/100g BB pada kelompok P2. Dosis 1g/100g BB dapat dikembangkan dan diteliti kembali dan berpotensi dalam menaikkan rerata pada pH lambung. Penelitian ini memiliki kemiripan kandungan antioksidan dengan penelitian ekstrak bayam merah (*Amaranthus tricolor* L) dari Hanafi *et al* (2014), yaitu sama-sama memiliki efek sitoprotektif terhadap lambung.

Pada penelitian ini pemberian ekstrak anggur laut terhadap pH duodenum kelompok kontrol (+) menurun secara signifikan akibat induksi indometasin dibanding kelompok kontrol (-), meskipun pH nya masih dalam kisaran pH netral. Hal ini karena pada duodenum disekresikan senyawa yang bersifat alkali dari kandungan empedu namun belum mampu meredam penurunan pH dari lambung dan netralisir keasaman akibat induksi indometasin. Selanjutnya pemberian ekstrak anggur laut tidak mengakibatkan peningkatan pH yang bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol (+), meskipun rerata pH duodenum sudah mencapai kisaran pH netral. Pemberian ekstrak anggur laut, mampu merangsang sekresi senyawa dalam kandungan empedu yang bersifat alkali dan mampu meningkatkan pH duodenum dan menetralkan keasaman yang ditimbulkan oleh induksi indometasin.

KESIMPULAN

Induksi indometasin 30mg/kg BB secara intragastrik dapat menurunkan rerata pH lambung dan duodenum secara bermakna ($p= 0,23$). Pemberian ekstrak anggur laut tidak menunjukkan perbedaan pH lambung dan duodenum secara bermakna pada tikus yang diinduksi

indometasin. Ekstrak anggur laut dosis 1g/100g BB meningkatkan rerata pH lambung hampir mendekati rerata pH lambung normal, namun tidak mempengaruhi pH duodenum.

DAFTAR PUSTAKA

- Amrulloh FM, and Utami N, 2016. Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. *Medical Journal of Lampung University*. 5(5): 18-21.
- Djapiala FY, Lita, Montolalu ADY, and Mentang F, 2013. Kandungan Total Fenol Dalam Rumput Laut *Caulerpa racemosa* yang Berpotensi Sebagai Antioksidan. *Media Teknologi Hasil Perikanan*. 1(2).
- Drini M, 2017. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber*. 40(3): 91-93.
- Fithriani D, 2015. Opportunities And Challenges For Developing *Caulerpa Racemosa* As Functional Foods. *The 1st International Symposium on Aquatic Product Processing 2013*. p: 85-96.
- Hanafi NA, Sutjiatmo AB, and Vikasari SN, 2014. Uji Efek Antitukak Lambung Ekstrak Air Herba Bayam Merah (*Amaranthus Tricolor* L.) terhadap

- Tikus Wistar Betina. Kartika: *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2(1): 45-50.
- Handajani F, 2019. Oksidan dan antioksidan pada beberapa penyakit dan proses penuaan. Penerbit: *Zifatama Jawara*. p: 5-19.
- Hawkey CJ, 2001. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 15(5): 801-820.
- Im WJ, Nam Y, Park SY, and & Sohn UD, 2013. Gastroprotective Effect Of The Three Glucuronopyranoside Flavonoids In Rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. 17(5): 411-415.
- Laine L, Takeuchi K, and Tarnawski A, 2008. Gastric Mucosal Defense And Cytoprotection: Bench To Bedside. *Gastroenterology*. 135(1): 41-60.
- Lee JK, Jung SH, Lee SE, Han JH, Jo E *et al*, 2018. Alleviation of ascorbic acid-induced gastric high acidity by calcium ascorbate in vitro and in vivo. *Korean J Physiol Pharmacol*. 22(1): 35-42.
- Mateen S, Moin S, Khan AQ, Zafar A, and Fatima N, 2016. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 11(4), 1–15.
- Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, *et al*, 2011. The Pathophysiology Of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-Induced Mucosal Injuries In Stomach And Small Intestine. *J Clin Biochem Nutr*. 48(2): 107-111.
- Nursandi NMNJ, 2014. Karakteristik Kimiawi Rumput Laut Lokal (*Caulerpa* sp.) dan Potensinya sebagai Sumber Antioksidan. *Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Teknologi Pertanian Politekbik Negeri Lampung*. p: 577-584.
- Pérez MJ, Falqué E, and Domínguez H, 2016. Antimicrobial Action Of Compounds From Marine Seaweed. *Marine Drugs*. 14(3): 52.
- Ridhowati S, Asnani, 2016. Potensi Anggur Laut Kelompok *Caulerpa racemosa* Sebagai Kandidat Sumber Pangan Fungsional Indonesia. *Oseana*. 41(4): 50-62.
- Song H, Zeng M, Chen X., Chen X, Peng J, 2020. Antiulcerogenic Activity of Li-Zhong Decoction on Duodenal Ulcers Induced by Indomethacin in Rats: Involvement of TLR-2/MyD88 Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.

Suhartri, Aldi Y, and Maradona A, 2008. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya Linn*) Terhadap Tukak Lambung Yang Diinduksi Dengan Etanol Absolut Pada Tikus Putih Betina. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 13(2): 1-11.

Tarique M, Siddiqui HH, Khushtar M, and Rahman MA, 2016. Protective Effect Of Hydro-Alcoholic Extract Of Ruta Graveolens Linn. Leaves On Indomethacin And Pylorus Ligation-Induced Gastric Ulcer In Rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 7(1): 38–43.