Khasiat Kulit Pisang Kepok (*Musa acuminata*) sebagai Agen Preventif Ulkus Gaster

Deborah N, Gemayangsura

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Dewasa ini keberadaan penyakit ulkus gaster semakin meningkat prevalensinya. Dikenal tiga penyebab utama ulkus gaster diantaranya penggunaan Obat-obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS), infeksi kronis oleh *H.pylori*, dan kondisi hipersekresi asam seperti *Zollinger-Ellison syndrome*. Meskipun sudah banyak dikembangkan agen preventif maupun kuratif untuk penyakit ulkus gaster, namun perlu dipikirkan alternatif obat pengganti yang lebih aman. Antiulcerogenik banyak ditemukan dari produk alami pada tumbuh-tumbuhan dan rempah-rempah yang memiliki kemampuan dalam meningkatkan pertahanan mukosa lambung. Di Provinsi Lampung, pisang kepok (*Musa acuminata*) merupakan buah yang banyak digunakan sebagai bahan baku utama dalam pembuatan keripik pisang yang menjadi salah satu komoditi utama. Namun pemanfaatan limbah kulit pisang kepok belum dimanfaatkan secara optimal. Berdasarkan penelitian, kulit pisang ambon memiliki kandungan antioksidan yang berperan sebagai agen preventif ulkus gaster. Penelitian lain menunjukan bahwa kandungan antioksidan di kulit pisang ambon juga di temukan di kulit pisang kepok. Kulit pisang kepok juga diyakini memiliki khasiat sebagai agen preventif ulkus gaster.

Kata kunci: agen preventif, antioksidan, pisang kepok, ulkus gaster

Banana Peel (Musa Acuminata) as Preventif Agent for Gastric Ulcer

Abstract

Today the presence of the disease is increasing prevalence of gastric ulcers. Known three major causes of gastric ulcers they are use of non steroidal anti inflamantory drugs (NSAIDs), chronic H. pylori infection, and acid hypersecretion conditions such as Zollinger-Ellison syndrome. Although many developed preventive and curative agent for gastric ulcer disease, but should be considered an alternative safer substitute drugs. Antiulcerogenik lot of products is found naturally in plants and herbs that have the ability to increase gastric mucosal defense. In Lampung Province, kepok banana (Musa acuminata) is a fruit that is widely used as the main raw material in the manufacture of banana chips which became one of the main commodities. But the banana peel waste utilization kepok not used optimally. Based on research, banana peel contains antioxidants that act as a preventive agent of gastric ulcer. Other studies have shown that antioxidants in green banana skin are also found in banana peel kepok. Kepok banana peel is also believed to have efficacy as a preventive agent of gastric ulcer.

Keywords: antioxidant, gastric ulcer, kepok banana, preventive agent

Korespondensi: Deborah N; Gemayangsura, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 082280559731, e-mail deborah.natasha28@gmail.com

Pendahuluan

Ulkus gaster adalah ulserasi atau robeknya lapisan mukosa yang disebabkan oleh rusaknya ketahanan mukosa gaster. Penyakit ini masih menjadi masalah di bidang kesehatan karena bisa menyebabkan anemia akibat perdarahan saluran cerna bagian atas.¹ Dewasa ini ulkus gaster tersebar di seluruh dunia dengan prevalensi berbeda tergantung pada sosial ekonomi dan demografi. Prevalensi ulkus gaster di Indonesia pada beberapa penelitian ditemukan antara 6-15% terutama pada usia 20-65 tahun dengan puncak faktor risiko pada umur 55-65 tahun.²

Menurut WHO (2011) angka kematian ulkus gaster di Indonesia mencapai 14.123 per tahun atau 0,99% dari total kematian.

Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya ulkus (tukak) adalah adanya riwayat keluarga yang mengidap ulkus peptik, penderita dengan riwayat paru kronik, sirosis merokok, minum alkohol dan mengkonsumsi Obat-obatan Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) serta analgesik.³

Hingga saat ini banyak obat sitoprotektif mukosa lambung yang sering digunakan oleh penderita ulkus gaster. Akan tetapi, penggunaannya perlu diperhatikan berkaitan dengan efek samping yang dapat ditimbulkan yaitu konstipasi, insomnia, gatal-gatal, sakit perut dan muntah. Sehingga perlu dipikirkan alternatif obat pengganti yang lebih aman. Antiulcerogenik banyak ditemukan dari produk alami tumbuh-tumbuhan dan rempah-rempah.

Produk alami ini memiliki kemampuan lebih meningkatkan pertahanan mukosa serta mengurangi faktor-faktor penyebabnya. Penelitian membuktikan bahwa antioksidan yang terkandung dalam produk alami tersebut dapat mencegah kerusakan mukosa gaster. ⁴

Tanaman herbal merupakan khasanah kebudayaan tradisional yang mudah didapatkan, murah dan sudah digunakan sejak lama.⁵ Saat ini sedang dikembangkan penggunaan tanaman sebagai obat, salah satunya adalah buah pisang.⁶ Hasil pengolahan pisang menjadi bahan makanan seperti keripik, sale, gorengan, maupun setelah konsumsi pisang secara langsung akan menghasilkan limbah berupa kulit pisang. Konsumsi pisang dengan diolah lebih dahulu menghasilkan limbah padat berupa kulit pisang. Kulit pisang saat ini digunakan sebagai pakan ternak atau dibuang saja sebagai sampah.⁷

Sebuah penelitian menyebutkan bahwa pada pengobatan ulkus gaster dengan kulit pisang yang dilakukan pada tikus, pada hari ke-3 terlihat adanya regenerasi epitel, pada hari ke-7 mulai tampak adanya proses angiogenesis dan pada hari ke-12 proses regenerasi epitel dan angiogenesis sudah sempurna. Pada penelitian in vitro, antioksidan kulit pisang kepok dan ambon memiliki persentase yang sama (3-4%).

lsi

Gaster adalah sebuah organ yang berbentuk huruf J yang terletak dalam traktus yang gastrointestinal berfungsi untuk mencerna makanan oleh enzim dan cairan gaster lalu akhirnya makanan dari gaster akan dikeluarkan ke duodenum. Letak gaster di antara traktus esofagus dan duodenum, pada region hipokondrium sinistra. Volume isi gaster kurang lebih 1500 mL pada orang dewasa. Gaster terdiri dari beberapa bagian besar, antara lain fundus, corpus, pilorus antrum dan antrum.31 Lambung dilapisi oleh mukosa yang teridir atas epitel permukaan, lamina propia dan mukosa muskularis.36

Mukus dan bikarbonat berfungsi sebagai pelindung mukosa terhadap asam dan pepsin, empedu dan zat perusak luar seperti salisilat dan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) lain. Pada mukosa lambung dan duodenum diproduksi mukus (glikoprotein) dan bikarbonat. Lapisan mukus ini melapisi

permukaan mukosa dengan tebal 2-3 kali tinggi sel epitel permukaan.³¹

Resistensi mukosa, dalam hal ini yang dimaksud adalah regenerasi sel, potensial listrik membran mukosa dan kemampuan penyembuhan luka. Potensial listrik akan turun oleh empedu atau salisilat sehingga kemampuan proliferasi sel mukosa pada ulkus kronik rendah. Cairan empedu dan salisilat dapat menurunkan potensial listrik membran mukosa. Kerusakan atau kehilangan sel akan segera dikompensasi dengan mitosis sehingga keutuhan permukaan mukosa dipertahankan. Kemampuan proliferasi sel mukosa sangat penting untuk mempertahankan keutuhan mukosa dan penyembuhan lesi mukosa. Pada penderita dengan lesi mukosa akut dalam waktu singkat akan terjadi proliferasi sel untuk menutupi lesi.32

Aliran darah pada gaster akan menjamin pasokan oksigen dan nutrisi yang cukup. Tiap penurunan baik lokal maupun sistemik akan menyebabkan anoksia penurunan pertahanan mukosa, mempermudah ulserasi. Prostaglandin yang dihasilkan mukosa lambung dan duodenum penting untuk ketahanan mukosa (efek sitoprotektif) dengan meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mempertahankan pompa natrium, stabilitas membran sel dan meningkatkan aliran darah mukosa. Komponen lain yang akan memelihara ketahanan mukosa adalah Epidermal Growth Factor (EGF) dan Transforming Growth Factor Alpha (TGF- α). Kedua peptida ini pada lambung akan meningkatkan produksi mukus menghambat produksi asam.34 Produksi asam lambung yang tidak terkontrol menyebabkan terjadinya proses patologi pada mukosa lambung hingga dapat menimbulkan ulkus gaster. 35

Ulkus gaster adalah suatu tukak bulat atau semi bulat atau oval, ukuran >5 mm ke dalam submukosa pada mukosa lambung akibat terputusnya kontinuitas/integritas mukosa lambung. Ulkus gaster merupakan luka terbuka dengan pinggir edema disertai indurasi dengan dasar ulkus ditutupi debris. Teori penyebab ulkus gaster bermacam-macam. Akan tetapi, semuanya merujuk pada ketidakseimbangan faktor ketahanan gaster dan faktor agresif gaster itu sendiri. Kejadian ulkus gaster tersebar di seluruh dunia dengan

prevalensi berbeda tergantung pada sosial ekonomi, demografi, dijumpai lebih banyak pada pria meningkat pada usia lanjut dan kelompok sosial ekonomi rendah dengan puncak dekade keenam. Pasien mengeluh riwayat nyeri epigastrium (80-90% penderita) keterkaitan dengan makanan bervariasi. Gejala bersifat ritmik dan periodik. Akan tetapi, sepuluh sampai 20% penderita ulkus tanpa menderita gejala sebelumnya. Patofisiologinya terdiri dari beberapa teori seperti: faktor asam lambung (no acid no ulcer Schwarst 1910), and sun: balance theory 1974, Helicobacter pylori (H. pylori), no HP no ulcer Warren and Marshall 1993.²

Pada teori faktor asam lambung histamin mengeluarkan lebih banyak asam akan lambung jika terdapat bahan iritan yang akan menimbulkan defek barier mukosa. Keadaan ini juga diikuti dengan dilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, kerusakan mukosa lambung dan menimbulkan ulkus gaster. Sedangkan pada teori Shay and sun, ulkus gaster terjadi bila terdapat gangguan keseimbangan antara faktor agresif/ asam dan pepsin dengan defensive (mukus, bikarbonat, aliran darah, prostaglandin). Teori terakhir adalah no HP no ulcer, Helycobacter pylori (Hp) adalah kuman pathogen gram negative yang hidup pada permukaan epitel.Infeksi kuman HP dapat menimbulkan pas gastritis kronik diikuti atrofi sel mukosa korpus dan kelenjar, metaplasia intestinal dan hipoasiditas. Proses ini dipengaruhi oleh faktor host, lamanya infeksi, bakteri dan lingkungan (asam lambung, OAINS, empedu dan faktor iritan lainnya).²

Diagnosa ulkus gaster secara golddapat ditegakkan standard melalui gastroduodenoskopi, melalui alat ini dokter spesialis penyakit dalam tidak hanya dapat mendeteksi adanya ulkus tetapi juga dapat mengambil spesimen jaringan untuk dilakukan biopsi. Secara mikroskopik terlihat gambaran defek di mukosa yang menembus paling sedikit hingga submukosa dan sering hingga muskularis propria atau lebih dalam.12 Ulkus gaster memperlihatkan gambaran mikroskopik yang identik dan banyak di temukan di kurvatura minor lambung. Biasanya tepi ulkus tegak lurus dan terdapat sedikit edema di mukosa sekitar. 13,14

Salah satu prototip OAINS yang paling umum digunakan dan merupakan obat yang dibandingkan dengan semua obat antiinflamasi adalah aspirin. Aspirin cepat dideasetilasi oleh esterase dalam tubuh, menghasilkan salisilat yang mempunyai efek anti inflamasi, antipiretik dan analgesik. OAINS, termasuk aspirin, mempunyai tiga efek terapi utama, yaitu mengurangi inflamasi (anti–inflamasi), rasa sakit (analgesia) dan demam (antipireksia).¹⁵

Sediaan aspirin memiliki aktivitas penghambat radang dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin dari asam arakhidonat melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. ¹⁶ OAINS menghambat produksi prostaglandin dengan menghambat COX (siklooksigenase) sehingga menyebabkan sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan aliran darah mukosa, kerusakan vaskular, akumulasi leukosit dan penurunan cell turnover, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan mukosa. Selain itu, terjadi peningkatan jumlah neutrofil yang terlekat pada endotel vaskular vang menyebabkan stasis aliran pada mikrovaskular dan kerusakan mukosa melalui iskemia dan pelepasan oxygen derived free radicals and proteases.17 Cedera topikal menginisiasi erosi inisiasi awal dengan mengganggu pertahanan mukosa epitel lambung.¹⁸

Tidak hanya itu, pemberian aspirin juga menginduksi akumulasi radikal bebas di permukaan mukosa lambung yang dapat memicu perlekatan neutrofil di permukaan epitel sehingga menyebabkan akumulasi radikal bebas. Radikal bebas akan memicu peroksidasi lipid dan kerusakan jaringan.¹⁹ Radikal bebas ini akan menginduksi lipid peroksidase yang akan mempengaruhi lemak tak jenuh pada dinding sel epitel melalui proses stres oksidatif dan akan berakibat gangguan permeabilitas dinding sel sehingga timbul kerusakan sel.¹ Radikal bebas yang merupakan penyebab kerusakan pada mukosa dapat diatasi dengan antioksidan.4 Di dunia ada dua jenis antioksidan yang ditemukan yaitu yang disintesis dan berasal dari alam seperti buah pisang.4,6

Di Indonesia, pisang menduduki tempat pertama di antara jenis-jenis buah lainnya, baik dari segi sebaran, luas pertanaman maupun produksinya. Produksi pisang di Indonesia pada tahun 2006 sekitar 5.037.472 ton dan Lampung menyumbang 535.732 ton, atau 10,6% dari produksi pisang nasional.⁸

Tanaman buah pisang terdiri dari akar, batang, daun, bunga dan buah. Buah pisang kerap dijadikan sumber vitamin dan mineral, sebagai buah meja, olahan makanan seperti sale pisang, nagasari dan sebagainya. Bagian yang dapat dimakan dari buah pisang adalah dua pertiga bagian dan sepertiga bagian sisanya merupakan limbah pisang. Angka tersebut (1/3 x 535.732=178.577 ton/tahun) merupakan jumlah yang cukup banyak dapat mencemari lingkungan di Lampung apabila tidak ditangani dengan cepat.⁹

Limbah kulit pisang biasa digunakan sebagai pakan ternak, kulit buah pisang juga sering dimanfaatkan untuk banyak hal seperti krim antinyamuk dan campuran pembunuh larva serangga. Akan tetapi, pada penelitian yang terbaru kulit buah pisang juga dapat diambil ekstraknya untuk dijadikan sebagai bahan dasar obat-obatan.¹⁰

Pisang kepok (Musa acuminata) memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi dan berfungsi sebagai penangkap radikal bebas.²⁰ Antioksidan merupakan senyawa kimia yang sangat berguna bagi tubuh manusia saat ini. Oleh karena antioksidan dapat menurunkan radikal bebas dalam tubuh manusia dan/atau menurunkan derajat produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid di tubuh manusia yang dapat menyebabkan penyakit dan penuaan. Beberapa studi in vitro menunjukkan antioksidan dapat menangkap tidak hanya hidroksil dan peroksil dan superoksida, memberikan efek terhadap berbagai tahap kaskade arakidonat melalui siklooksigenase 2 dan lipooksigenase. Aktivitas antioksidan dari kulit pisang kepok efisien dalam menangkap anion superoksida, hidroksil, peroksil dan radikal alkoholik.21 Pada penelitian sebelumnya, disebutkan bahwa secara in vitro kulit pisang memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibanding bagian tanaman pisang lainnya. Aktivitas antioksidan pada kulit pisang mencapai 94,25% pada konsentrasi 125 µg/ml sedangkan pada bagian buah pisang hanya sekitar 70% pada konsentrasi 50 mg/ml.¹⁰

Kulit Pisang kepok (*Musa acuminata*) memiliki kandungan flavonoid dan fenol yang sangat tinggi. Flavonoid merupakan senyawa turunan dari grup *polyphenolic* yang terdapat pada banyak tumbuhan dan tidak sedikit penelitian yang telah membuktikan bahwa senyawa ini dapat menjadi agen pelindung traktus gastrointestinal antara lain sebagai

antiulkus, antidiare, antispasmodik dan antisekretorik. 22, 23 Tumbuhan menyintesis flavonoid sebagai respon dari stress (infeksi, luka, dan lain-lain). Beberapa tahun lalu flavonoid menjadi sangat terkenal di kalangan peneliti karena dipercaya memiliki kemampuan untuk memproteksi tubuh manusia dari radikal bebas oleh kemampuan mendonasi ion hidrogennya. 24

Beberapa mekanisme yang berkaitan dengan aktivitas antioksidan dari kulit pisang kepok antara lain adalah penangkap radikal bebas, kelasi dari transisi ion metal, inhibisi dari enzim oksidan atau produksi radikal bebas yang diproduksi oleh sel dan regenerasi αtokoferol dari radikal α-tokoferoksil. Dalam hal ini mekanisme tersebut akan mempromosikan pembentukan mukosa gaster, mengurangi sekresi asam pada mukosa lambung, inhibisi produksi pepsinogen dan mengurangi lesi ulserogenik.²⁵ Fenol dan flavonoid merupakan antioksidan dari golongan antioksidasi pemutus rantai yang akan memotong perbanyakan reaksi berantai sehingga akan mengendalikan dan mengurangi peroksidasi manusia dimana peroksidasi merupakan reaksi rantai dengan berbagai efek yang berpotensial merusak jaringan.²⁶

Flavonoid dikenal sebagai antioksidan yang baik karena dapat menemukan spesies oksigen reaktif dengan golongan phenolic hydroxyl yang dimilki oleh flavonoid.²³ Salah satu studi menunjukkan bahwa flavonoid dapat memproteksi gaster dengan mekanisme *Platelet Activating Factor* (PAF), peningkatan sekresi mukus dan sebagai agen antihistamin yang akan menurunkan kadar histamin dan mereduksi jumlah sel mast.²⁷

Ringkasan

Kulit pisang kepok seringkali dianggap sebagai limbah organik di Propinsi Lampung namun pengolahannya dinilai kurang bermanfaat. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kulit pisang kepok memiliki kandungan kandungan flavonoid dan fenol sebagai antioksidan yang lebih tinggi dari bagian pisang lainnya. Flavonoid dapat memproteksi gaster dengan mekanisme Platelet Activating Factor (PAF), peningkatan sekresi mukus dan sebagai agen antihistamin yang akan menurunkan kadar histamin dan mereduksi jumlah sel mast. Telah dilakukan banyak penelitian, kulit pisang kepok memiliki fungsi sebagai penyembuh luka

bakar, luka tusuk, penurun tekanan darah, glukosa darah, krim antinyamuk bahkan sebagai agen penyembuh kanker payudara.

Dalam penelitian terdahulu, kulit pisang kepok terbukti memberikan manfaat sebagai 'kelasi' mukosa gaster sehingga mukosa terproteksi dari agen-agen agresif pembentuk ulkus.

Simpulan

Kulit pisang kepok (Musa acuminata) memiliki fungsi sebagai antioksidan yang dapat menjadi agen preventif terhadap ulkus gaster. Kandungan antioksidan pada kulit pisang kepok dapat membuat meningkatkan produksi mukus sebagai pelindung mukosa gaster. Potensi antiulcerogenik dari limbah kulit pisang kepok ini perlu mendapat perhatian dan penelitian lebih lanjut sebagai agen preventif untuk ulkus gaster.

Daftar Pustaka

- Kaneko T, Matsui H, Shimokawa O. Cellular membrane fluidity measurement by fluorescence polarization in indomethacin-induced gastric cellular injury in vitro. J Gastroenteral. 2007; 42(12): 939-946.
- Suyono S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Balai Penerbit Buku Kedokteran; 2001.
- 3. Priyanto A. Endoskopi Gastro Intestinal. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
- Patil AB, Jadhav AS. Flavonoids and antioxidant: a review. International J of Pharmaceutical and Biological Sciences Research and Development. 2013; 1(2):7– 20.
- 5. Kirtida T, Shah BK, Deoghare S. A study of ulcer healing effect of vegetable plantain banana (*Musa sapientum var. paradisiacal*) on aspirin induced gastric ulcer in rats. International J of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2013; 4(1):339-43.
- Imam M. Antioxidant activities of different parts of *Musa sapientum L. ssp.* sylvestris fruit. J Applied Pharmaceutical Science. 2011.
- 7. Ahda, Berry S. Pengolahan limbah kulit pisang menjadi pektin dengan metode ekstraks [makalah]. Semarang: Fakultas Teknik Universitas Diponegoro; 2008.

- Mulyanti N, Suprapto, Jekvy H. Teknologi budidaya pisang. Bogor: Agro Inovasi; 2008.
- Tety. Kandungan kulit pisang [internet].
 2006 [disitasi tanggal 12 Maret 2015].
 Tersedia dari www.risvank.com/reaksi bioetanol.
- 10. Andini NAM. Pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit pisang ambon dan kulit pisang kepok terhadap kadar kolesterol total tikus putih jantan galur *Sprague dawley* [skripsi]. Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung; 2014.
- 11. Onansanwo S. Anti ulcer and ulcer healing potentials of methanol extract of Musa Sapientum peel in laboratory rats. 2013.
- 12. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Buku ajar patologi edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2007.
- 13. Pahwa R, Kumar V, Kohli K, 2010. Clinical manifestations, causes and management strategies of peptic ulcer disease. International J of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 2010; 2(2):99–106.
- 14. Zinia N. Tannins, peptic ulcers and related mechanisms. International J of Molecular Sciences. 2012. 13:203–228.
- Mycek, Mary J, Richard AH, Pamela CC. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1997.
- 16. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik edisi ke-10. Jakarta: EGC; 2011.
- 17. Kautsar A. Pengaruh capsaicin pada proses penyembuhan lambung tikus yang diberi paparan piroksikam [skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
- 18. Orrenius S. Reactive oxygen species in mitochondria-mediated cell death. Drug Metab Rev. 2007; 39:443–545.
- McCarthy. Mechanism of mucosal injury and healing: the role of non-steroidal antiinflammatory drugs. Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30:24–29.
- 20. Singhal, Ratra P. Antioxidant activity, total flavonoid and total phenolic content of Musa acuminata peel exctracts. Global J. Pharmacol. 2013; 7(2):118-22.
- 21. Alanko J, Riutta A, Holm P, Mucha I, Vapatalo H, Metsa-Ketela. Modulation of arachidonic acid metabolism by phenols: relation to their structure and antioxidant/prooxidant properties. Free

- Radical Biology and Medicine. 1999; 26 (Suppl 1-2):141-6.
- 22. Baskar R. Antioxidant potential of peel extracts of banana varieties (*Musa sapientum*). Food and Nutrition Sciences. 2011; 2(10):1128–1133.
- Hussain T. Routin, a natural flavonoid, protects against gastric mucosal damage in experimental animals. Asian Journal of Tradisional Medicines. 2011; 4(5):188–197.
- 24. Bigoniya P, Singh K. Original article ulcer protective potential of standardized hesperidin, a citrus flavonoid isolated from Citrus sinensis Papiya Bigoniya, Kailash Singh. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2014; 24(3):330–340.
- 25. La Casa C, Villegas I, Alarcon C, Motilva V, Martin CM. Evidence for protective and antioxidant properties of routine, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. Journal of Ethnopharmacology. 2000; 71:45-53.
- 26. Priyanto. Toksisitas obat zat kimia dan terapi antidotum. Depok: Leskonfi; 2007.
- 27. Samara K. Flavonoids with gastroprotective activity. Molecules. 2009; 14:979–1012.
- 28. Floch BMH, Hospital N, Neil R. *Netter 's Gastroenterology 2nd ed.* Philadelphia: Saunders. 2010. hlm. 91-92.

- 29. Standring BS. Gray 's anatomy 40th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2008.
- Russo MARC. Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006.
- 31. Raini, Isnawati A. Penyakit peptik dan misoprostol. J Kefarmasian Indo. 2009; 1:105–11.
- 32. Johnson A, Kratz B, Scanion L, Spivak A. Guts and glory H. pylori: cause of peptic ulcer. Eukarion. 2007; 3: 67-72.
- 33. Ramakrishnan K, Salnas RC. Peptic ulcer disease. American Family Physician. 2007; 76:1005-12.
- 34. Philipson M, Johanson MEV, Henriknas J, Petersson J, Gendler SJ. The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008
- 35. Boligon A, Freitas R, Brum T, Waczuk E et al. Antiulcerogenic activity of Scutia buxifolia on gastric ulcers induced by ethanl in rats. 2014; (5):358-367
- Junquiera L.C., J.Carnerio, R.O Kelley. Histologi Dasar. Edisi ke-5. Jakarta: EGC; 2007.
- 37. Kumar V, Cotran R, Robbinns S. Buku Ajar Patologi. Jakarta: EGC; 2008.