



## EFEK PROTEKTIF EKSTRAK DAUN ALPUKAT (*PERSEA AMERICANA* MILL.) TERHADAP GASTRITIS YANG DIINDUKSI OLEH ASPIRIN

Malyca Rachmaniar Dita Rifzian<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Corresponding Author:** Malyca Rachmaniar Dita Rifzian, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: [malycarachmaniar02@gmail.com](mailto:malycarachmaniar02@gmail.com)

**Received** August 06, 2021; **Accepted** August 14, 2021; **Online Published** October 04, 2021

### Abstrak

Swamedikasi atau pengobatan sendiri menggunakan obat antiinflamasi saat sakit kepala dan flu seperti aspirin dalam jumlah besar dapat memicu kenaikan asam lambung yang berlebihan sehingga dapat mengiritasi mukosa lambung. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) seperti aspirin menginduksi kerusakan mukosa melalui spesies oksigen reaktif atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang diproduksi oleh leukosit yang direkrut yang kemudian menyebabkan apoptosis (kematian sel) dan cedera mukosa seperti pada kejadian gastritis. Persentase dari angka kejadian gastritis di Indonesia pada tahun 2012 menurut WHO adalah 40,8% dan angka kejadian gastritis di beberapa daerah di Indonesia cukup tinggi dengan prevalensi 274.396 kasus dari 238.452.952 jiwa penduduk. Gastritis merupakan suatu inflamasi atau peradangan pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin merupakan senyawa aktif yang berpotensi sebagai antioksidan dan tergolong antioksidan kuat dengan nilai  $IC_{50} < 50$  ppm yang dapat mencegah cedera yang disebabkan oleh radikal bebas dengan salah satu caranya yaitu membersihkan radikal bebas secara langsung. Senyawa antioksidan tersebut dimiliki oleh buah alpukat (*Persea americana* Mill.). Hasil penelitian dari Annisah (2019), didapatkan Ekstrak Daun Alpukat dapat memberi efek protektif dari gastritis yang diinduksi oleh Aspirin (OAINS) tetapi tidak secara signifikan. Namun, pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 7,5mg/2,5grBB mencit sudah bekerja lebih baik dalam mengurangi kerusakan mukosa lambung jika dibandingkan dengan obat kontrol (misoprostol), dibuktikan dengan nilai rata-rata tingkat kerusakan epitel lambung mencit pada dosis tersebut memiliki nilai rata-rata tingkat kerusakan terendah.

**Keywords:** Aspirin; OAINS; Gastritis; Antioksidan; Alpukat

### PENDAHULUAN

Swamedikasi atau pengobatan sendiri menjadi alternatif yang banyak dipilih masyarakat untuk mengatasi gejala penyakit ringan.<sup>1</sup> Pemakaian obat antiinflamasi saat sakit kepala dan flu seperti aspirin dalam jumlah besar dapat memicu kenaikan asam lambung yang berlebihan sehingga dapat mengiritasi mukosa lambung karena terjadinya difusi baik ion hidrogen ke epitel lambung, selain itu jenis obat ini

dapat mengakibatkan kerusakan langsung pada epitel mukosa karena dapat bersifat iritatif dan sifatnya asam sehingga dapat menambah derajat keasaman pada lambung.<sup>2</sup> Gangguan pada lambung dapat berupa gastritis.<sup>3</sup>

Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2012, gastritis merupakan salah satu dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia dengan jumlah 30.154 kasus (4,9%).

Sementara persentase dari angka kejadian gastritis di Indonesia menurut WHO adalah 40,8% dan angka kejadian gastritis di beberapa daerah di Indonesia cukup tinggi dengan prevalensi 274.396 kasus dari 238.452.952 jiwa penduduk.<sup>4</sup> Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) seperti aspirin menginduksi kerusakan mukosa melalui spesies oksigen reaktif atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang diproduksi oleh leukosit yang direkrut. Kerusakan mitokondria yang dimediasi ROS serta lipid, protein, dan oksidasi *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) menyebabkan apoptosis (kematian sel) dan cedera mukosa. Gastritis biasanya dianggap sebagai suatu hal yang remeh namun gastritis merupakan awal dari sebuah penyakit yang dapat menyusahkan seseorang. Gastritis merupakan suatu inflamasi atau peradangan pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histopatologi dapat ditemukan infiltrasi sel-sel radang pada lapisan tersebut.<sup>5</sup>

Mengonsumsi makanan yang mengandung antioksidan dapat mengurangi penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif dan inflamasi seperti gastritis.<sup>6</sup> Hal yang menarik perhatian yaitu ternyata buah alpukat (*Persea americana* Mill.) yang biasa dimakan oleh masyarakat mengandung senyawa antioksidan seperti saponin, flavonoid, tannin, dan alkaloid. Hasil skrining fotokimia yang dilakukan oleh Zuhrotun (2007) terhadap simplisia dan ekstrak etanol buah alpukat menunjukkan bahwa daun alpukat diantaranya mengandung saponin, flavonoid, alkaloid, dan tannin.<sup>7</sup> Tannin, flavonoid, dan fenol dapat berfungsi sebagai antioksidan.<sup>8</sup> Senyawa dalam daun alpukat seperti flavonoid dan tanin sangat berguna dalam melindungi terhadap oksidasi langsung atau tidak langsung yang disebabkan oleh kation logam. Kation ini merangsang penciptaan ROS, yang berbahaya bagi kesehatan manusia. Flavonoid merupakan golongan senyawa polifenol yang diketahui memiliki sifat sebagai

penangkap radikal bebas, penghambat enzim hidrolisis dan oksidatif, dan bekerja sebagai antiinflamasi. Sementara itu, saponin memiliki efek penghambatan pada lesi mukosa lambung sebagai protektor membran mukosa.<sup>9</sup>

## ISI

### METODE PENELITIAN

Metode penelitian dilakukan dengan pencarian literatur melalui penelusuran menggunakan pencarian *online* dengan instrumen *Google Scholar*, *PubMed*, *WHO*, dan *Kemenkes*. Kata kunci yang digunakan adalah Aspirin, Gastritis, Antioksidan, dan Fitokimia Alpukat dengan publikasi bahasa Inggris dan Indonesia dalam rentang tahun 2011-2021.

### HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil penelitian dari Owoyele (2015), pemberian ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) pada dosis 200 mg/KgBB secara signifikan mampu mengurangi indeks ulser sebesar 3,81 dan menurunkan keasaman getah lambung sebesar 84,9 pada tikus wistar yang diinduksi dengan indometasin. Penelitian lain yang mendukung adalah penelitian dari Annisah (2019) mengenai pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap histopatologi lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin, menunjukkan terdapat kerusakan pada sel-sel epitel mukosa lambung. Kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan persentase sel normal 25% dan memiliki rata-rata kerusakan tertinggi yaitu sebesar 312. Pada kelompok yang diberi obat kontrol (K+) menunjukkan persentase sel normal tertinggi yaitu 28,56% dengan rata-rata tingkat kerusakan epitel sebesar 256,5.

Sedangkan hasil dari kelompok P3 menunjukkan rata-rata nilai tingkat kerusakan epitel lambung terendah yaitu sebesar 241,5. Walaupun hasil uji parametrik *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) secara signifikan tidak memiliki pengaruh dalam mengurangi tingkat kerusakan epitel lambung mencit (*Mus musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin, tetapi pemberian ekstrak daun alpukat pada dosis 7,5mg/2,5grBB mencit sudah bekerja lebih baik dalam mengurangi kerusakan mukosa lambung jika dibandingkan dengan obat kontrol (misoprostol), dibuktikan dengan nilai rata-rata tingkat kerusakan epitel lambung mencit pada dosis tersebut memiliki nilai rata-rata tingkat kerusakan terendah.

## PEMBAHASAN

### Aspirin

Aspirin merupakan salah satu jenis Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) yang paling banyak digunakan di dunia karena selain harganya yang relatif murah, aspirin mempunyai banyak kegunaan yaitu sebagai analgesik (peredam nyeri), antipiretik (peredam demam), dan antiinflamasi (peredam inflamasi).

Aspirin merupakan obat yang mengandung asam asetil salisilat. Mekanisme kerja dari aspirin yaitu menghambat enzim siklooksigenase (COX) terutama siklooksigenase-1 (COX-1) yang merupakan pengubah aktivitas enzimatis dari siklooksigenase-2 (COX-2). Tidak seperti OAINS lainnya (ibuprofen / naproxen), yang mengikat enzim ini secara *reversible*, pengikatan enzim pada aspirin *irreversible*. Aspirin juga memblok tromboksan A2

(TBXA<sub>2</sub>) pada trombosit secara *irreversible* sehingga mencegah agregasi trombosit. Para peneliti berhipotesis bahwa karena pemblokiran jalur COX, asam arakidonat dikonversi ke jalur lipoksigenase. Produksi lipoksin antiinflamasi adalah hasil modifikasi sintase prostaglandin-endoperoksida (PTGS<sub>2</sub>), juga disebut COX-2, yang menghasilkan produksi lipoksin, yang sebagian besar bersifat antiinflamasi.<sup>10</sup>

### Dosis dan Efek Samping dari Aspirin

Dosis standar aspirin mulai dari 500 hingga 1.000 mg setiap hari, sebagian besar diresepkan untuk kondisi inflamasi dan pereda nyeri.<sup>11</sup> Efek samping yang paling umum terjadi dari konsumsi aspirin terkait dengan saluran gastrointestinal (GI). Mulai dari kondisi ringan, seperti dispepsia, hingga efek samping yang lebih parah, seperti gastritis, ulkus peptikum, dan perdarahan GI yang parah. Secara keseluruhan, aspirin telah muncul sebagai salah satu penyebab utama perdarahan ulkus peptikum dan dikaitkan dengan peningkatan risiko dua hingga empat kali lipat dari perdarahan GI bagian atas dan tukak.<sup>12</sup> Kerusakan mukosa gastrointestinal (GI) seperti pada gastritis terjadi pada sekitar 40% -50% pasien dengan penggunaan aspirin dosis rendah.<sup>13</sup>

### Gastritis

Gastritis adalah proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histopatologi dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi sel-sel radang pada daerah tersebut dan secara endoskopi didapatkan mukosa hiperemis di bagian *rugae* lambung. Gastritis dalam klasifikasi

masuk pada kategori dispepsia organik. Dispepsia merupakan rasa tidak nyaman yang berasal dari daerah abdomen bagian atas. Rasa tidak nyaman tersebut dapat berupa salah satu atau beberapa gejala berikut yaitu: nyeri epigastrium, rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh setelah makan, cepat kenyang, rasa kembung pada saluran cerna atas, mual, muntah, dan sendawa. Dispepsia organik adalah dispepsia dengan penyebab sudah ditemukan dapat berupa ulkus peptikum, ulkus duodenal dan gastritis erosif.<sup>14</sup>

### **Manifestasi Klinik Gastritis**

Manifestasi klinik dari Gastritis dikenal dengan sindrom dispepsia menurut kriteria Roma III adalah suatu penyakit dengan satu atau lebih gejala yang berhubungan dengan gangguan di gastroduodenal seperti: nyeri epigastrium, rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh atau tidak nyaman setelah makan, rasa cepat kenyang. Pada gastritis dapat ditemukan juga perdarahan saluran cerna.<sup>14</sup>

### **Patogenesis Gastritis**

Keseimbangan antara faktor agresif (perusak) dan faktor defensif (ketahanan) mukosa lambung berperan penting untuk mempertahankan fungsi dan integritas mukosa lambung. Apabila terjadi gangguan keseimbangan yang dikarenakan oleh meningkatnya faktor agresif atau menurunnya faktor defensif maka akan terjadi kerusakan atau lesi pada mukosa lambung berupa gastritis maupun ulserasi. Faktor agresif diantaranya yaitu asam lambung (HCl) dan pepsin yang memiliki peran yang dominan apabila hipersekresi asam pada lambung.<sup>15</sup>

Normalnya, asam lambung (HCl) dan pepsin tidak akan melukai lambung karena ada faktor ketahanan dari mukosa lambung. Tetapi, ketahanan mukosa dapat rusak yang diakibatkan oleh berbagai sebab seperti asam asetat, salisilat (Aspirin), empedu, dan iskemia mukosa yang berakibat terjadi difusi balik ion H<sup>+</sup> ke dalam mukosa lambung. Difusi balik ion H<sup>+</sup> akan mengakibatkan terjadinya reaksi yang dapat menginduksi terjadinya kerusakan mukosa lambung dan mengakibatkan pepsin dilepas dalam jumlah besar, protein plasma dan Na<sup>+</sup> banyak yang masuk ke dalam lumen lambung dan selanjutnya akan terjadi pelepasan histamin oleh sel *Enterochromaffin-Like* (ECL). Pelepasan histamin tersebut dapat menstimulasi sel parietal untuk menyekresikan asam dalam jumlah banyak, peningkatan permeabilitas kapiler, oedema, dan perdarahan. Selain itu juga akan merangsang parasimpatik lokal akibat semakin meningkatnya sekresi asam lambung meningginya tonus muskularis mukosa, sehingga kongesti vena semakin hebat, dan menyebabkan pendarahan. Keadaan ini merupakan penyebab semakin melanjutnya kerusakan mukosa sehingga terjadi erosi superfisial dan ulserasi.<sup>16</sup>

Inflamasi pada mukosa lambung dapat berupa hiperemi ringan dan oedema disertai dengan sekumpulan sel radang, makrofag, limfosit, eosinofil, dan polimorfonuklear pada lamina propria mukosa lambung, terkadang disertai pula dengan pelepasan sebagian mukosa pada lambung. Apabila inflamasi tersebut tidak dihambat maka akan meluas hingga mencapai daerah muskularis mukosa.<sup>17</sup>

## Patofisiologi Gastritis

Kerusakan pertahanan mukosa juga dapat terjadi akibat konsumsi OAINS bersifat asam lemah, sehingga bila berada dalam lambung yang lumennya bersifat asam ( $\text{pH} < 3$ ), akan terbentuk partikel yang tidak terionisasi. Selanjutnya, partikel obat tersebut akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion  $\text{H}^+$ . Dalam epitel lambung, suasana menjadi netral sehingga bagian obat yang mengalami difusi akan terperangkap dalam sel epitel dan terjadi penumpukan obat dalam lapisan epitel mukosa. Selanjutnya akan terjadi kerusakan mukosa mulai dari peradangan dan berlanjut kepada ulserasi.<sup>(5)</sup> Selain itu, OAINS dapat merusak mukosa lambung secara sistemik dengan menekan produksi prostaglandin sehingga produksi prostaglandin menurun. Prostaglandin merupakan substansi sitoprotektif yang sangat penting bagi mukosa lambung, efek sitoprotektifnya dilakukan dengan cara menjaga aliran darah mukosa, meningkatkan sekresi mukosa dan ion bikarbonat dan meningkatkan pertahanan epitel (*epithelial defence*), aliran darah mukosa yang menurun menimbulkan adhesi netrolit pada endotel pembuluh darah mukosa dan memacu lebih jauh proses imunologis. Radikal bebas dan protease yang dilepaskan akibat proses imunologis tersebut akan merusak mukosa lambung.<sup>18</sup>

Kerusakan mukosa lambung ditandai dengan adanya perubahan pada epitel lambung seperti deskuamasi, erosi, dan ulserasi. Deskuamasi adalah suatu keadaan sel-sel epitel lambung yang mengalami pengelupasan. Pengelupasan tersebut merupakan bentuk salah satu

pertahanan bagi mukosa lambung karena sel-sel epitel tersebut mengalami regenerasi akibat terpapar oleh zat-zat yang dapat merusak mukosa lambung. Dalam keadaan normal, lambung mengalami sekuamasi sel-sel epitel setiap 1-3 hari sekali. Selain terjadi deskuamasi, mukosa lambung yang terpapar oleh zat-zat yang dapat mengiritasi mukosa lambung juga ditandai dengan adanya erosi. Erosi merupakan suatu kejadian hilangnya 1-10 sel-sel epitel pada mukosa lambung. Sedangkan ulserasi merupakan suatu bentuk kerusakan mukosa lambung yang terjadi karena hilangnya lebih dari 10 sel-sel epitel pada mukosa lambung. Bagian ini menyajikan pembahasan hasil penelitian. Bagian pembahasan memaparkan hasil pengolahan data, menginterpretasikan penemuan secara logis, mengaitkan dengan sumber rujukan yang relevan.<sup>19</sup>

## Kandungan Antioksidan pada Alpukat

Flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin merupakan senyawa aktif yang berpotensi sebagai antioksidan dan tergolong antioksidan kuat dengan nilai  $\text{IC}_{50} < 50$  ppm. Senyawa tersebut dapat mencegah cedera yang disebabkan oleh radikal bebas dengan salah satu caranya yaitu membersihkan radikal bebas secara langsung.<sup>20</sup> Senyawa antioksidan tersebut dimiliki oleh buah alpukat (*Persea americana* Mill.) yang dibuktikan oleh penelitian dari Zuhrotun (2007).<sup>7</sup>

Berdasarkan data dari Arukwe (2012) kandungan senyawa fitokimia yang didapatkan pada buah alpukat adalah sebagai berikut.

**Tabel 1: Senyawa fitokimia daun, buah, dan biji *P. americana* (mg/100g)**

Senyawa	Daun	Buah	Biji
Saponin	1.29±0.08	0.14±0.01	19.21±2.81
Tannins	0.68±0.06	0.12±0.03	0.24±0.12
Flavonoid	8.11±0.14	4.25±0.16	1.90±0.07
Alkaloid	0.51±0.21	0.14±0.00	0.72±0.12
Fenol	3.41±0.64	2.94±0.13	6.14±1.28
Steroid	1.21±0.14	1.88±0.19	0.09±0.00

Tabel 1 di atas menunjukkan adanya saponin pada daun, buah dan biji *P. americana*. Saponin memiliki efek penghambatan pada lesi mukosa lambung sebagai protektor membran mukosa yang dapat disebabkan oleh iritan. Tanin terkenal karena mempercepat penyembuhan luka dan selaput lendir yang meradang. Kandungan rendah tanin terdapat pada buah *P. americana* sedangkan kandungan tertinggi terdapat pada daunnya. Flavonoid adalah antioksidan super kuat yang larut dalam air dan pengangkut radikal bebas. Flavonoid mencegah kerusakan sel oksidatif, memiliki aktivitas anti-kanker yang kuat dan melindungi dari semua tahap karsinogenesis juga bersifat anti-inflamasi. Efek anti-oksidan lain dari flavonoid adalah melindungi sel dari kerusakan akibat *singlet oxygen*, *superoxide*, *peroxyl radicals*, *hydroxyl radicals*, dan *peroxy nitrite* yang berperan dalam patogenesis gastritis. Flavonoid mampu menjadi agen sitoproteksi bagi lambung dengan cara menstabilisasi membran dan mempengaruhi beberapa proses metabolisme

intermediet serta menghambat peroksidasi lipid dengan cara meningkatkan aktivitas enzim Superoksida Dimutase (SOD). Selain itu, flavonoid juga mampu meningkatkan kandungan prostaglandin mukosa lambung dengan menstimulasi enzim siklooksigenase-1 (COX-1).<sup>21</sup> Kandungan tertinggi flavonoid terdapat pada daun dan buah *P. americana* dalam penelitian ini. Alkaloid merupakan metabolit sekunder tanaman yang penting untuk terapi. Bentuk murni alkaloid terisolasi dan turunan sintetisnya digunakan sebagai agen obat dasar untuk efek analgesik dan bakterisidal. Fenol telah banyak diteliti sebagai pencegahan penyakit. Fenol yang terdeteksi pada *P. americana* yang diselidiki dalam penelitian ini menunjukkan kemampuannya untuk bertindak sebagai anti-inflamasi, anti-pembekuan, anti-oksidan, dan peningkat kekebalan. Tannin yang terkandung dalam buah alpukat berfungsi sebagai astringen yang memiliki efek dalam memproteksi membran mukosa dan mempertahankan integritas mukosa lambung dari enzim proteolitik serta iritan dari bahan-bahan kimia. Tannin juga dapat mempresipitasi mikroprotein pada daerah lesi mukosa lambung sehingga membentuk lapisan protektif tipis yang melindungi dari faktor iritan dan enzim proteolitik.<sup>22</sup> Selama bertahun-tahun sekarang, telah diketahui bahwa steroid tanaman merupakan antioksidan in-vitro, dan memiliki kaitan dengan reproduksi pada manusia. Kandungan steroid dalam sampel yang diteliti cukup besar dan dapat menambah khasiat obatnya. Selain itu, daun alpukat juga diketahui mengandung vitamin C dengan kadar yang tinggi. Fungsi dari flavonoid dan

vitamin C yaitu dapat berperan sebagai antioksidan di dalam tubuh.<sup>23</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan dan *literature review* ini dapat disimpulkan bahwa Ekstrak Daun Alpukat dapat memberi efek protektif dari gastritis yang diinduksi oleh Aspirin (OAINS) tetapi tidak secara signifikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hidayati A, Dania H, Puspitasari MD. Tingkat Pengetahuan Penggunaan Obat Bebas Dan Obat Bebas Terbatas Untuk Swamedikasi Pada Masyarakat Rw 8 Morobangun Jogotirto Berbah Sleman Yogyakarta. *J Ilm Manuntung*. 2018;3(2):139.
2. Dewantoro A. Hubungan pola makan dan pemakaian obat anti inflamasi dengan kejadian gastritis di Puskesmas Tanjung pinang Kota Jambi. *J Farm*. 2019;1(2):2–4.
3. Sukandar E. *Iso Farmakoterapi*. PT. ISFI; 2013.
4. Wahyuni SD, Rumpiati, LestaRiningsih REM. Hubungan Pola Makan Dengan Kejadian Gastritis Pada Remaja. *Glob Heal Sci* [Internet]. 2017;2(2):149–54. Available from: <http://jurnal.csdforum.com/index.php/ghs>
5. Amrulloh FM, Utami N. Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis The Relation of NSAID Consumption to Gastritis. *Majority*. 2016;5:18–21.
6. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci*. 2016;5.
7. Malangngi L, Sangi M, Paendong J. Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.). *J MIPA*. 2012;1(1):5.
8. Wahyulianingsih W, Handayani S, Malik A. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr & Perry). *J Fitofarmaka Indones*. 2016;3(2):188–93.
9. Ikalinus R, Widyastuti S, Eka Setiasih N. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa oleifera*). *Indones Med Veterinus*. 2015;4(1):71–9.
10. Cadavid AP. Aspirin: The mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front Immunol*. 2017;8(MAR).
11. Valkhoff V, Sturkenboom M, Kuipers E. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Res Clin Gastroenterol*. 26(2):125–40.
12. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med*. 2011;124(5):426–33.
13. Cryer B, Mahaffey KW. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: Pathobiology, diagnosis, and treatment. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:137–46.
14. Farishal A, Vidia E, R K. Diagnosis Dan Penatalaksanaan Kasus Gastritis Erosif Kronik Pada Geriatri Dengan Riwayat Konsumsi Nsaid. *J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2018;6(2):67–98.
15. Parhan, Aliman Yafarugi Gulo. Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lambung Terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID Pada Tikus Jantan The Effect Of The Speed Of Gastric Ulcer On The Administration Of Various Classes of NSAID In Male Rats Keywords: Gastric Ulcer , NSAID , Diclofenac. *J Farm*. 2019;1(1):15.

16. Siswanti R, Budiono U, Listiana D. Pengaruh Ketorolak dan Parekoksib Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar. *J Anesthesiol Indones*. 2014;6(3):161–9. <http://www.globalscienceresearchjournals.org/%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/282104753>
17. Haqiqi FN. Efek Pemberian Madu Hutan terhadap Mukosa Gaster yang Diinduksi Ibuprofen Suspensi. *Fak Kedokt Univ Lampung*. 2015;4(November):127–32.
18. Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Stiyohadi B, Syam A. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 1132–53 p.
19. Nugroho T, Hakim D, Satoto H. Perbandingan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar Setelah Pemberian Deksketoprofen dan Ketorolak. *J Anesthesiol Indones*. 2019;11(1):19–27.
20. Lisi AKF, Runtuwene MRJ, Wewengkang DS. Phytochemical Test and Antioxidant Activity of Soyogic Flower Methanol Extract (*DC Saurauia bracteosa*). *Pharmacon - Sci Pharm J*. 2017;6(1):53–61.
21. Islamiah MR, Sukohar A. Efektivitas Kandungan Zat Aktif Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers ) dalam Melindungi Mukosa Lambung Terhadap Ketidakseimbangan Faktor Agresif Dan Faktor Defensif Lambung. *Majority* [Internet]. 2017;7(November):41–8. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/1743/1697>
22. de Jesus NZT, de Souza Falcão H, Gomes IF, de Almeida Leite TJ, de Moraes Lima GR, Barbosa-Filho JM, et al. Tannins, peptic ulcers and related mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012;13(3):3203–28.
23. Henry LN, Mtaita UY, Kimaro CC. Nutritional efficacy of avocado seeds. *Glob J Food Sci Technol* [Internet]. 2015;3(5):192–6. Available from: