

Potensi Ekstrak Etanol Buah Semangka (*Citrullus lanatus*) sebagai Antiinflamasi melalui Pengamatan Ukuran Tebal Epitel Duodenum Mencit BALB/c

The Potential of Watermelon (Citrullus lanatus) Ethanol Extract as an Anti-Inflammatory through duodenum epithelium Thickness Observation of Mice BALB /c

Rizka Ulfatin Arifah¹, S. N. Nurul Makiyah²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMY, ²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran dan Kesehatan UMY

Email : rizkarifah@gmail.com

Intisari

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan ketebalan epitel duodenum mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin setelah pemberian ekstrak etanol *C. lanatus*. Jenis penelitian ini adalah eksperimental *in vivo* pada hewan uji dengan *post-test only control group design*. Tiga puluh ekor mencit BALB/c jantan dibagi menjadi enam kelompok. Kelompok kontrol (normal, negatif, Metilprednisolon), dan kelompok perlakuan ekstrak *C. lanatus* (dosis 175, 350, dan 700 mg/kgbb per hari). Ekstrak dan Metilprednisolon diberikan selama 28 hari. Ovalbumin diberikan pada hari ke-15 dan ke-22 secara intraperitoneal, dan peroral pada hari ke-23 hingga ke-28. Pada hari ke-29, mencit dikorbankan dan duodenum dibuat preparat histologi dengan pengecatan HE. Efek antiinflamasi ekstrak dinilai dari rata-rata tebal epitel duodenum. Data tebal epitel duodenum dianalisis menggunakan *One Way Anova* dilanjutkan uji *Tukey*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tebal epitel duodenum tertinggi adalah kelompok kontrol normal $20,02 \pm 3,50$, kontrol negative memiliki tebal epitel duodenum terendah yaitu $15,98 \pm 3,22$, pemberian ekstrak etanol *C. lanatus* dosis 175, 350, dan 700 mg/kgBB/hari serta Metilprednisolon meningkatkan tebal epitel duodenum dengan ekstrak *C. lanatus* dosis 350 mg/kgbb/hari paling mendekati normal dan kelompok Metilprednisolon. Analisa *One Way Anova* $p=0.00$ menunjukkan data memiliki perbedaan bermakna ($p<0,05$). Disimpulkan bahwa ekstrak etanol *C. lanatus* meningkatkan ketebalan epitel duodenum BALB/c yang diinduksi Ovalbumin dengan dosis yang paling mendekati normal dan kelompok Metilprednisolon adalah 350 mg/kgbb/hari sehingga berpotensi sebagai agen antiinflamasi.

Kata kunci: *Citrullus lanatus*, epitel duodenum, antiinflamasi, Ovalbumin

Abstract

This study aimed to determine the change in size of duodenal epithelial thickness BALB/c mice induced Ovalbumin after giving ethanol extract of C. lanatus. The study is experimental in vivo in test animals with post-test only control group design. Thirty male BALB/c mice were divided into six groups : control group (normal, negative, Methylprednisolone), and C. lanatus extract treatment groups (dose of 175, 350 and 700 mg/kg per day). Extract and methylprednisolone administered for 28 days. Ovalbumin was given on 15th and 22nd day (intraperitoneally), and orally on 2^{3rd} until 28th. On 29th day mice were sacrificed and the duodenum were taken for histological preparations with HE staining. Anti-inflammatory effect of extracts assessed by the average of duodenal epithelial thickness. Data epithelium thickness were analyzed using One Way ANOVA followed Tukey test. Result of this study is that the thickest duodenum epithelial is normal control group 20.02 ± 3.50 , the negative control has lowest duodenum epithelial 15.98 ± 3.22 , ethanol extract of C.lanatus (doses of 175, 350, and 700 mg/kg/day) and Methylprednisolone increase the duodenum epithelium thickness. Extracts of C. Lanatus dose of 350 mg/kg/day closest to normal and methylprednisolone group. Analysis of One Way ANOVA $p=0.00$ The data showed significant differences ($p < 0.05$). The conclusion is the ethanol extract of C. lanatus increase the size of the duodenum epithelial thickness BALB/c mice Ovalbumin induced with the closest dose to normal and methylprednisolone group is 350 mg/kg/day so it has potential as anti-inflammatory agent.

Keywords: *Citrullus lanatus*, duodenal epithelium, anti-inflammation, Ovalbumin

Latar Belakang Masalah

Alergi makanan merupakan gejala yang mengenai banyak organ atau sistem organ dikarenakan hipersensitivitas terhadap makanan tertentu yang sebagian besar diperantarai reaksi hipersensitivitas tipe I (Tanukusumah, 2015). Prevalensi alergi meningkat dari tahun ke tahun. Tercatat peningkatan sebesar 18% kasus alergi pada anak dibawah 18 tahun sejak tahun 1997 hingga 2007 (Branum, 2008).

Alergi pada saluran pencernaan dapat menyebabkan peradangan pada duodenum. Duodenum merupakan bagian yang paling pendek dari usus halus. Fungsi utama duodenum adalah menyerap isi lambung dan mengabsorpsi nutrisi ke dalam kapiler darah dan lakteal limfe. Radang pada duodenum dapat memicu kerusakan epitel, edema vili, dan proliferasi sel Goblet. Kerusakan ini kemudian digambarkan dengan gejala klinis berupa mual, muntah, diare, nyeri perut dan hipotensi (Mollica, 2013).

Penggunaan tanaman sebagai antiinflamasi semakin meningkat, salah satunya adalah tanaman semangka. Tanaman semangka (*Citrullus lanatus*) merupakan tanaman yang dapat dimanfaatkan hampir semua bagian tumbuhannya termasuk daging buahnya. Daging buah *Citrullus lanatus* mengandung 92% air dan 6% glukosa sehingga sangat cocok untuk dikonsumsi di Indonesia yang beriklim tropis (Khaki *et al.*, 2014). *Citrullus lanatus* mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid mempunyai manfaat sebagai antiinflamasi. Berbagai teori diajukan untuk menjelaskan mekanisme flavonoid sebagai antiinflamasi diantaranya dengan mengaktifkan antioksidan, menghambat enzim eicosanid, dan memodulasi molekul proinflamasi. Flavonoid dapat mengatur pengeluaran sitokin

proinflamasi sehingga dapat menekan respon imun (García-Lafuente *et al.*, 2009).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak etanol buah semangka (*Citrullus lanatus*) sebagai antiinflamasi melalui pengamatan ukuran tebal epitel duodenum mencit BALB/c diinduksi ovalbumin.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* pada hewan uji dengan *post-test only control group design* (Septiawati *et al.*, 2013). Hewan uji dalam penelitian ini adalah 30 ekor mencit galur BALB/c diperoleh dari Unit Pengelolaan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gadjah Mada.

Mencit kemudian dibagi menjadi 6 kelompok dengan menggunakan *Simple Random Sampling*. Jumlah anggota per kelompok ditentukan dengan rumus Federer sehingga didapatkan 5 ekor mencit setiap kelompok. Keenam kelompok tersebut terdiri dari kelompok kontrol normal (K-N), kelompok kontrol yang hanya disensitisasi dengan Ovalbumin (K-OVA), kelompok kontrol yang disensitisasi dengan OVA dan diberi metilprednisolon 0.13 mg/hari (K-MP), dan tiga kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol *C. lanatus* dosis 175 mg/kgbb/hari (K-P1), dosis 350 mg/kgbb/hari (K-P2), dosis 700 mg/kgbb/hari (K-P3).

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak etanol *Citrullus lanatus* dosis 175 mg/kgbb/hari; 350 mg/kgbb/hari; dan 700 mg/kgbb/hari selama 28 hari berturut-turut. Variabel tergantung adalah ukuran tebal epitel duodenum mencit BALB/c. Variabel terkendali adalah mencit BALB/c jantan, umur 8 minggu, berat

± 20 gram yang dilakukan aklimatisasi selama 1 minggu, dipelihara dalam kandang, pencahayaan yang sama, diberi pakan standar BR 1 dan minum akuades.

Ekstrak etanol *Citrullus lanatus* diperoleh dari daging buah *Citrullus lanatus* yang dijadikan simplisia kemudian diekstrak dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 80 % dan diuapkan pelarutnya sehingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak etanol *Citrullus lanatus* kemudian diberikan pada ketiga kelompok perlakuan dengan dosis 175 mg/kgBB, 350 mg/kgBB dan 700 mg/kgBB per hari selama 28 hari dengan menggunakan bantuan sonde.

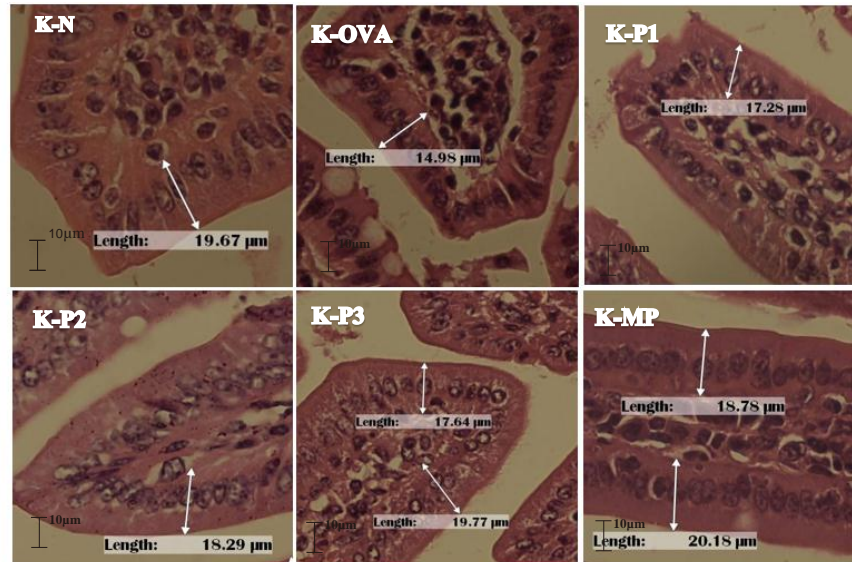
Mencit dibuat alergi saluran pencernaan dengan sensitisasi Ovalbumin secara intraperitoneal pada hari ke 15 dengan dosis 0.15 cc OVA dalam Al(OH)₃/mencit dari 2.5 mg OVA yang dilarutkan pada 7.75 ml aluminium hidroksida dan pada hari ke 22 dengan dosis 0.15 cc OVA dalam akuades/mencit dari 2.5 mg OVA yang dilarutkan pada 10 ml akuades. Selanjutnya dilanjutkan secara per oral pada hari ke 23 hingga 28 dengan dosis 0.15 cc OVA dalam akuades yang dibuat dari 2.5 mg OVA dalam 2.5 ml akuades. Mencit dikorbankan pada hari ke 29 kemudian diambil organ duodenum untuk dibuat preparat histologi dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin. Tahap terakhir adalah pengamatan preparat histologi duodenum mencit dengan mikroskop perbesaran 400 kali pada 4 lapang pandang dan setiap lapang pandang diukur tebal dari 4 epitel

Data penelitian ini berupa ukuran tebal epitel yang diuji normalitas distribusinya menggunakan *Kolmogorov Smirnov* karena jumlah sampel lebih dari 50. Apabila distribusinya normal, data dianalisis menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan *Tukey test* untuk mengetahui perbedaan pengaruh

antar perlakuan mencit. Jika distribusi datanya tidak normal maka dianalisis menggunakan *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan *Mann-Whitney* (Desiana, 2015).

Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dilihat pada gambar 1



Gambar 1. Histologi duodenum mencit BALB/c dengan perwarnaan HE perbesaran 400 x pada K-N (normal), K-OVA, EECL (175, 350, 700 mg/kgbb/hari), K-MP (Metilprednisolon) setelah 28 hari perlakuan

Tabel 1. Rata-rata tebal epitel duodenum ($\bar{x} \pm SD$) dalam satuan μm pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan setelah 28 hari perlakuan.

No	Kelompok	Rata-rata \pm SD (μm)
1	K-Normal	$20,02 \pm 3,50^d$
2	K-Ova	$15,98 \pm 3,22^a$
3	K-P1	$17,46 \pm 3,50^{abc}$
4	K-P2	$19,03 \pm 4,47^{cd}$
5	K-P3	$17,17 \pm 3,58^{ab}$
6	K-MP	$18,44 \pm 3,03^{bcd}$

Keterangan : SD: standar deviasi ; ^{a,b}:angka-angka yang diikuti oleh huruf yang sama menunjukkan tidak ada beda nyata antar kelompoknya

Kelompok Normal (K-N) yang tidak diberi perlakuan apapun memiliki tebal epitel paling tinggi yaitu $20,02 \pm 3,50 \mu\text{m}$. Kelompok yang hanya diberi Ovalbumin (K-OVA) memiliki tebal epitel paling rendah yaitu $15,98 \pm 3,22 \mu\text{m}$. Kelompok yang diberi ekstrak etanol *Citrullus lanatus* pada semua dosis mengalami penebalan dibandingkan dengan K-OVA dengan penebalan paling tinggi terjadi pada kelompok dengan dosis 350 mg/kgBB/hari (K-P2) dengan tebal $19,03 \pm 4,47 \mu\text{m}$. Pada kelompok dengan dosis 175 mg/kgBB/hari (K-P1) memiliki tebal epitel $17,46 \pm 3,50 \mu\text{m}$ dan pada kelompok dengan dosis 700 mg/kgBB/hari (K-P3) memiliki tebal epitel $17,17 \pm 3,58 \mu\text{m}$. Kelompok kontrol Metilprednisolon (K-MP) juga mengalami penebalan epitel yaitu $18,44 \pm 3,03 \mu\text{m}$.

Tebal epitel duodenum yang telah didapatkan kemudian di uji normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov* dan didapatkan hasil data normal ($p>0,05$) kemudian dilanjutkan uji parametrik *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,00$ ($p<0,05$) menunjukkan bahwa rata-rata tebal epitel duodenum berbeda secara signifikan.

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek antiinflamasi dari ekstrak etanol *Citrullus lanatus*. Semua kelompok kecuali kelompok normal (K-N) dibuat alergi inflamasi dengan cara pemberian Ovalbumin secara intraperitoneal pada hari ke 15 dan 22 dilanjutkan dengan pemberian peroral pada hari ke 23 hingga 28. Pada kelompok yang hanya diberi Ovalbumin saja (K-OVA) didapatkan rata-rata tebal epitel paling rendah yaitu $15,98 \pm 3,22 \mu\text{m}$. Hal ini terjadi karena terjadi

kerusakan pada epitel duodenum. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Diding HP pada tahun 2008 yaitu paparan Ovalbumin kronik dapat meningkatkan derajat inflamasi pada duodenum mencit BALB/c.

Duodenum merupakan organ pencernaan yang menjadi tempat penyerapan pertama zat-zat nutrisi. Paparan zat-zat tertentu pada duodenum dapat berefek pada kerusakan epitel mukosa duodenum. Kerusakan epitel duodenum dapat didefinisikan dengan melihat kedalamannya yaitu berupa erosi mukosa dan ulserasi mukosa. Erosi mukosa merupakan hilangnya sebagian ketebalan mukosa, sedangkan ulserasi mukosa adalah hilangnya seluruh tebal mukosa dan sering menembus lapisan yang lebih dalam. Kerusakan juga bisa di karenakan kurangnya produksi mukus oleh kelenjar Brunner yang terdapat di submukosa duodenum yang berfungsi sebagai pelindung mukosa, aktivasi kelenjar Brunner dihambat oleh stimulus simpatis yang meningkat pada keadaan stres kronik yang disebabkan paparan Ovalbumin (Wahab, 2012).

Paparan Ovalbumin pada saluran pencernaan dapat menyebabkan terjadinya alergi atau hipersensitifitas tipe I. Alergi terjadi karena ketidakseimbangan hasil diferensiasi sel CD4⁺ T yaitu Sel CD4⁺ Th1 dan Sel CD4⁺ Th2. Sel CD4⁺ Th1 mensekresikan IFN γ (Interferon γ), TNF (*Tumor Necrosis Factor*) dan limfotoksin yang berperan dalam imunitas seluler, sedangkan sel CD4⁺ TH2 mensekresikan interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13, yang berperan penting dalam respon imun humoral. Pada alergi-inflamasi terjadi peningkatan sel CD4⁺ Th2 dan terjadi supresi sel CD4⁺ Th1. Pemaparan yang berulang dari OVA mampu meningkatkan sel limfosit CD4⁺ untuk selanjutnya akan merangsang sel B untuk meningkatkan produksi Ig E. Ig E

merupakan sitokin yang sangat berperan dalam perkembangan terjadinya reaksi alergi (Prasetyo, 2008). Sitokin yang dihasilkan oleh sel CD4+ Th2 memicu produksi sel mast dan basofil. Interaksi antara alergen berulang dengan permukaan sel mast akan memicu terjadinya degranulasi sel mast, basofil dan eosinofil sehingga mediator inflamasi terlepas dan mengakibatkan terjadinya inflamasi (Baratawidjaja *et al.*, 2014; Subijanto, 2008). Salah satu sitokin yang dihasilkan adalah histamin. Tingginya kadar histamin ini akan meningkatkan tingkatan inflamasi pada mukosa usus. Pada keadaan ini terjadi ketidakseimbangan flora di usus, sebagai akibat terlepasnya mediator-mediator inflamasi, sehingga terjadi kerusakan sistem barier mukosa usus (Prasetyo, 2008).

Pemberian ekstrak etanol *Citrullus lanatus* pada dosis 175, 350 dan 700 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan tebal epitel duodenum karena pada buah *Citrullus lanatus* memiliki metabolit sekunder salah satunya adalah flavonoid. Flavonoid merupakan kumpulan senyawa polifenol yang memiliki karakteristik dan susunan kimia yang beragam. Saat ini ada lebih dari 9000 jenis flavonoid yang ditemukan di dalam tanaman. Manfaat flavonoid sangat beragam salah satunya adalah sebagai agen antiinflamasi (Xiao, 2011). Mekanisme flavonoid sebagai antiinflamasi melalui berbagai jalur diantaranya adalah dengan aktivitas antioksidan yaitu *radical scavenging*, menghambat produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*), dan menghambat enzim prooksidan sehingga menurunkan radikal bebas dan *lipidic peroxidation*. Mekanisme kedua adalah modulasi enzim proinflamasi yaitu asam arakhidonat dan NO (*Nitric Oxide*) sehingga menurunkan mediator inflamasi seperti NO, leukotriens dan prostaglandin. Mekanisme ketiga adalah modulasi mediator proinflamasi sehingga menurunkan

sitokin proinflamasi seperti TNF α dan leukotriens. Mekanisme yang terakhir adalah dengan modulasi gen proinflamasi dengan menghambat sinyal transduksi sehingga menurunkan modulasi transkripsi gen (García-Lafuente, 2009).

Kelompok yang diberi ekstrak etanol *Citrullus lanatus* mengalami penebalan dibandingkan K-OVA dengan penebalan epitel yang paling mendekati normal terjadi pada KP-2 yaitu kelompok ekstrak etanol *Citrullus lanatus* dengan dosis 350 mg/kgBB/hari. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Citrullus lanatus* memiliki efek antiinflamasi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Niwanggalih pada tahun 2014 bahwa pemberian ekstrak kulit buah *Citrullus lanatus* dapat menurunkan jumlah netrofil pada mencit BALB/c yang mengalami luka gores.

Pemberian Metilprednisolon juga meningkatkan tebal epitel duodenum mencit. Salah satu efek metilprednisolon dalam tubuh adalah sebagai antiinflamasi. Metilprednisolon dapat mengurangi efek inflamasi karena efeknya yang hebat pada konsentrasi, distribusi dan fungsi dari lekosit perifer serta penghambatan aktifitas Fosfolipase A2. Metilprednisolon menghambat fungsi lekosit dari jaringan makrofag sehingga respon terhadap antigen menjadi berkurang. Efek terhadap makrofag sangat jelas yaitu dengan membatasi kemampuan memfagosit dan membunuh mikroorganisme serta mengeluarkan IL 1, pirogen, kolagenase, elastase, dan TNF dan aktivator plasminogen. Selain itu Metilprednisolon juga mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotrien oleh aktivasi fosfolipase A2. Selain itu Metiprednisolo juga menghambat COX 2 yang lebih berperan dalam peradangan dibandingkan COX 1. Metilprednisolon menyebabkan vasokonstriksi, menurunkan permeabilitas kapiler dengan

menghambat aktivitas kinin dan endotoksin sehingga mengurangi histamin yang dilepaskan oleh basofil. Pada dosis yang tinggi Metilprednisolon dapat menurunkan jumlah antibodi (Katzung, 2004).

Kesimpulan dan Saran

Pemberian ekstrak etanol buah semangka (*Citrullus lanatus*) dosis 175mg/kgbb, 350mg/kgbb, 700mg/kgbb mampu meningkatkan tebal epitel duodenum mencit Balb/C yang diinduksi Ovalbumin. Rata-rata tebal epitel pada kelompok yang diberi ekstrak *Citrullus lanatus* dosis 350mg/kgbb mendekati tebal epitel pada kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol Metilprednisolon sehingga berpotensi sebagai agen antiinflamasi.

Penulis menyarankan perlu dilakukan pengujian efektifitas ekstrak etanol *Citrullus lanatus* lebih lanjut sehingga dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek samping ekstrak etanol *Citrullus lanatus*.

Daftar Pustaka

1. Ariyani, R. (2015). *Studi Histopatologi Organ Limfoid Mencit (Mus Musculus) Dengan Pretreatment Untuk Penyiapan Hewan Penelitian Bidang Biomedis*. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
2. Baratawidjaja, K. G. & I. Rengganis. (2014). *Imunologi Dasar*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
3. Barlianto, W., M.S.C. Kusuma, S. Karyono dan K. Mintaroem. (2009). Pengembangan Model Mencit Alergi dengan Paparan Kronik Ovalbumin. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. XXV (1)
4. Bilhouee, T., G. Bouchaud, J. Chesné, D Lair, C. Rolland-Debord, F. Braza *et al.* (2014). Food allergy enhances allergic asathma in mice. *Respiratory Research*, 15 (142).
5. Branum, Amy M dan Lukacs, Susan L. (2008). Food Allergy Among U.S. Children: Trends in Prevalence and Hospitalizations. *Centers for Disease Control and Prevention's National Center for Health Statistics*
6. Budiawan, I.G.O., N.K Suwiti, I.P. Suastika, I.N.K. Besung. (2013). Pengaruh Pemberian Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Gambaran Mikroskopis Limpa Mencit yang Diinfeksi *Salmonellatyphi*. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 5 (1), 15-21.
7. Desiana, Dyah Tantri. (2015). *Efek Diuresis Ekstrak Semangka Kuning Berbiji (Citrullus Lanatus) pada Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus)*. Karya Tulis Ilmiah strata satu, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
8. Djam'an, Qathrunnada. (2008). *Pengaruh Air Perasan Daun Cyclea Barbata Miers (Cincau Hijau) Terhadap Konsentras Hcl Lambung dan Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Acetylsalicylic acid*. Karya Tulis Ilmiah strata dua, Universitas Diponegoro, Semarang.
9. Eroschenko, Victor P. (2010). *Atlas Histologi di Fiore*. Edisi 11 hal (303-323). Jakarta : EGC.
10. Garcí'a-Lafuente, Ana *et al.* (2009). Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents: Implications in Cancer and Cardiovascular Disease. *Inflammation Research*, 58, 537–552.
11. Geniosa, BP. (2016). *Efek Ekstrak Etanol Buah Carica Papaya L Terhadap Jumlah Sel Goblet Duodenum Mencit BALB/c Diinduksi Ovalbumin*. Karya Tulis Ilmiah, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.

12. Guyton, AC and Hall, J.E. (2007). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta : EGC.
13. Hasanah , A.N., F. Nazarudin, E. Febriana dan A. Zahrotun. (2011). Analisis Kandungan Minyak Atsiri dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga L.*) *Jurnal Matematika & Sains*, 16 (3), 148-152.
14. Junquiera LC, Carneiro J. (2007). Saluran Cerna-Usus Halus. Dalam *Histologi Dasar Teks & Atlas. 10th ed* (hal. 395-404). Jakarta: EGC
15. Katzung, B. G., 2004. Farmakologi Dasar dan Klinik.Edisi XIII. Buku 3. *Translation of Basic and Clinical Pharmacology Eight Edition*. Alih bahasa oleh Bagian Farmakologi Fakultas kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika
16. Khaki, A., F. Fathiazad, M. Nouri, dan A.F. Khaki. (2014). Effect of Citrullus lanatus Seeds Extracts on Serum Total Testosterone in Rat. *Arash Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 1 (1), 25-27.
17. Kusmana, C dan A. Hikmat. (2015). Keanekaragaman Hayati Flora di Indonesia. *Jurnal Pengelolaan Sumberdaya Alam dan Lingkungan*, 5 (2), 187-198
18. McKinley, M. dan DL O'Loughin. (2012). *Human Anatomy*. McGraw Hill : New York.
19. Mollica, J.Q., Cara, D.C., D'Auriol, M., Oliviera, V.B., Cesar, I.C., Brandao, M.G.L. (2013). Anti-inflammatory Activity of American Yam *Dioscorea trifida L.f.* in Food Allergy Induced by Ovalbumin in Mice. *Journal of Functional Food* 5 (2013) p. 1975 – 1984. Diakses pada 1 April 2016 dari www.elsevier.com/locate/jff
20. Moore, K.L., & A.F. Dalley. (2013). *Anatomi Berorientasi Klinis*. Jakarta: Erlangga
21. Niwanggalih, P. (2014). *Pengaruh Ekstrak Kulit Semangka (Citrullus Lanatus (Thunb.)) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Radang Luka Gores Mencit (Mus musculus) Jantan BALB/c Dan Pemanfaatannya Sebagai Karya Ilmiah Populer*. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu, Universitas Negeri Jember. Jember.
22. Nurani, R. (2013). *Potensi Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi Linn) Terhadap Peningkatan Ketebalan Epitel Pasca Gingivektomi Pada Tikus Wistar*. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu, Universitas Negeri Jember, Jember.
23. Olamaide, A.A., O. Demetrius, O. Oguntayo, O.J. Olatoy, dan A.A. Kehinde. (2011). Effects of Methanolic Extract of *Citrullus lanatus* Seed on Experimentally Induced Prostatic Hyperplasia. *European Journal of Medicinal Plants*, 1(4). 171-179.
24. Oseni, O. A & V.I. Okoye. (2013). Studies of Phytochemical and Antioxidant properties of the Fruit of Watermelon (*Citrullus lanatus*). (Thunb.). *Journal of pharmaceutical and biomedical sciences (J Pharm Biomed Sci.)*. 27(27). 508-514.
25. Pardede, T.R dan D.S.S Muftri. (2011). Penetapan Kadar Kalium, Natrium Dan Magnesium Pada Semangka (*Citrullus Vulgaris*, Schard) Daging Buah Berwarna Kuning Dan Merah Secara Spektrofotometri Serapan. *Jurnal Darma Agung. International Journal of Science and Technology*, 2 (1)
26. Paulsen, F & J. Waschke. (2012). Sobotta: *Atlas Anatomi Manusia*. Edisi 23 hal (86-102). Jakarta: EGC.
27. Price, S.A. dan L.M Wilson. (2006). Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit Edisi 6. Jakarta: EGC.
28. Prinarbaningrum, A. (2014). Derajat Peradangan Duodenum Mencit BALB/c Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) Diinduksi Ovalbumin. Karya Tulis Ilmiah strata satu, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
29. Puspita, E.C. (2014). *Pengaruh Pemberian Metanil Yellow Peroral Dosis Bertingkat Selama 30 Hari Terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Mencit BALB/c*. Karya Tulis Ilmiah strata satu, Universitas Diponegoro, Semarang.
30. Rokhmanika, A. (2015). *Effects of Methylprednisolon to the incidence of SIRS after thoracotomy using mouse model*. Karya Tulis Ilmiah strata dua, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
31. Ruhl, R., Hanel, A., Garcia, A.L., Herz, U., Dahten, A., Schweigert, F.J., Worm, M. (2007). Role of Vitamin A Elimination or Supplementation Diets during Postnatal Development on the Allergic Sensitisation in Mice. *Molecular Nutrition and Food Research vol.51 Issue 9 p.1173-1181*.
32. Sani, U.M. (2015). Phytochemical screening and antidiabetic effect of extracts of the seeds of *Citrullus lanatus* in alloxan-induced diabetic albino mice. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5 (03), 051-054.
33. Septiawati, A. (2013). *Pengaruh Ekstrak Etanol Umbi Uwi Ungu (Dioscorea alata) terhadap Kadar TNF- α pada Mencit Model Alergi*. Karya Tulis Ilmiah, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
34. Setyawati, R.N., S.N.N Makiyah, dan I. Darmawati. (2013). *Pengaruh Ekstrak Etanol Umbi Uwi Ungu (Dioscorea alata L.) terhadap Gambaran Histologis Mukosa Intestinum pada Mencit Model Alergi*. Karya Tulis Ilmiah strata dua, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
35. Sherwood, L. (2011). *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*. Jakarta : EGC.
36. Sriwahyuni, E., F. Risza, dan A. Yuni. *Ekstrak Jinten Hitam Memperbaiki Penyempitan Jalan Nafas pada Model Mencit Asthma*. Karya Tulis Ilmiah, Universitas Brawijaya, Malang.
37. Subijanto, AA dan H.P. Diding. (2008). Pengaruh Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella Sativa L.*) terhadap Derajat Inflamasi Saluran Napas. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 58 (6), 200-204.
38. sTanukusumah M, dkk. 2015. Prevalensi Alergi Makanan Pada Anak Usia Kurang Dari 3 Tahun Di Jakarta Berbasis Survei Dalam Jaringan/Online. 16(5), pp. 365
39. W.A, Fila, Itam, E.H., Johnson, J.T., Odey, M.O., Effiong, E.E., Dasofunjo, K., et al. (2013). Comparative Proximate Compositions of Watermelon *Citrullus Lanatus*, Squash *Cucurbita Pepo l* and Rambutan *Nephelium Lappaceum*. *International Journal of Science and Technology*, 2(1), 81-88.
40. Wistiani, H.N. 2011. Hubungan Paparan Alergen Terhadap Kejadian Alergi pada Anak. *Sari Pediatri*, 13(3),185-190.
41. Xiao ZP¹, Peng ZY, Peng MJ, Yan WB, Ouyang YZ, Zhu HL. *Flavonoids health benefits and their molecular mechanism*. *Mini Rev Med Chem*. 2011 Feb;11(2):169-77.