

POTENSI LABU SIAM SEBAGAI ANALGETIK

Jadeny Sinatra[✉], Jekson Martiar Siahaan

Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

Email: jadenysinatra@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol14No1.pp8-16>

ABSTRACT

*Pain is an unpleasant emotional sensation. Pain can begin after inflammation and/or after tissue damage. The use of analgesic or anti-pain drugs so far has undesirable side effects, so people have begun to look for alternative traditional medicines as a substitute. One of the plants that can be used as an alternative medicine for analgesics is chayote (*S. edule*). The purpose of this review is to provide information about chayote as an analgesic. This study focused on reviewing articles on experimental studies conducted in vivo and its bioactive components.*

Keyword: Anti-Pain, Analgesic, Chayote Fruit.

ABSTRAK

*Nyeri merupakan sensasi emosional yang tidak menyenangkan. Nyeri dapat dimulai setelah peradangan dan/atau setelah kerusakan jaringan. Penggunaan obat analgetik atau anti nyeri selama ini memiliki efek samping yang tidak diinginkan, sehingga masyarakat mulai mencari alternatif obat-obat tradisional sebagai pengganti. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk analgetik adalah buah labu siam (*S. edule*). Tujuan dari review ini adalah untuk memberikan informasi mengenai labu siam sebagai analgetik. Dalam penelitian ini difokuskan pada review artikel-artikel pada studi eksperimental yang dilakukan secara in vivo dan komponen bioaktifnya.*

Kata Kunci: Anti Nyeri; Analgetik; Buah Labu Siam.

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional telah lama dilakukan secara turun temurun oleh masyarakat Indonesia untuk mengatasi masalah kesehatan. Salah satu masalah kesehatan yang sering mengganggu aktifitas masyarakat Indonesia adalah rasa nyeri. Nyeri merupakan sensasi emosional tidak menyenangkan yang ditunjukkan pada saat terjadi kerusakan jaringan (International Association for the Study of Pain, 2023). Berdasarkan studi, didapatkan data bahwa rata-rata prevalensi nyeri kronis di dunia mencapai angka yang cukup tinggi, yaitu 30,3% sehingga hal ini patut diperhatikan (Elzahaf et al., 2012). Rangsangan nyeri dibedakan menjadi empat jenis, berupa rangsangan kimia, mekanik, panas, dan dingin (Hall, 2020). Mekanisme terjadinya nyeri dimulai pada saat saraf perifer menerima

stimulus hingga ambang batas tertentu (*threshold*) dari luar tubuh. Stimulus tersebut memicu sintesis prostaglandin (PG) serta beberapa senyawa lain oleh membran fosfolipid sel perifer, kemudian stimulus ditransduksikan ke traktus spinotalamikus dan ditransmisikan ke sistem saraf pusat agar dapat diproyeksikan menjadi rasa nyeri (Golan et al., 2017).

Selama ini efek analgesik didapatkan dari penggunaan obat jenis opioid yang bekerja di sistem saraf pusat, serta obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) yang bekerja di sistem saraf perifer. Salah satu jenis NSAID yaitu aspirin, memiliki efek sebagai antipiretik, anti-inflamasi dan analgesik (Hitner et al., 2021). Penggunaan obat analgesik menunjukkan angka yang tinggi, namun obat-obat tersebut memiliki efek samping yang tidak diinginkan, seperti gangguan pada saluran cerna, ginjal, dan hati,

sehingga masyarakat mulai mencari alternatif obat-obat tradisional sebagai pengganti. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat alternative untuk analgetik adalah buah labu siam (*S. edule*). Labu siam memiliki nutrisi dan kandungan gizi yang penting. Secara turunturun untuk penurun panas, tekanan darah dan memperlancar buang air kecil. (Rukmana 1998) Kandungan zat berkasiat: Saponin, tanin, flavanoid dan Senyawa Fenol: antifungal, antibakteri, antitumor dan antiinflamasi (Scalbert et al., 2005).

PEMBAHASAN

Labu Siam

Labu siam (*Sechium edule*) yang sering disebut jipang atau jipan ini merupakan tanaman merambat yang berasal dari Thailand. Labu siam memiliki rasa manis dan lezat serta teksturnya lembut. Labu siam memiliki warna hijau dan bentuk yang bervariasi mulai dari bulat telur hingga bulat melonjong. Ciri khas dari labu siam adalah memiliki alur-alur atau garis potongan pada bagian buahnya. Labu siam memiliki ukuran panjang sekitar 4 -20 cm dan lebar sekitar 3 – 10 cm. Labu siam memiliki biji berwarna putih yang terdapat pada bagian tengah labu siam (Viera et al., 2019; Flores, 1989). Kandungan gizi utama pada labu siam adalah mineral kalium, kalsium dan vitamin C. Mineral ini sangat berperan dalam menjaga kesehatan pencernaan, tulang dan jantung. Vitamin C berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah kanker dan merawat kesehatan kulit. Labu siam juga mengandung banyak asam amino. Beberapa diantaranya adalah valin, leusin, lisin, treonin, histidin, metionin, fenilalalin, triptofan. Asam amino ini sangat berperan dalam metabolisme tubuh dan menjaga kesehatan tubuh (Viera et al., 2019).

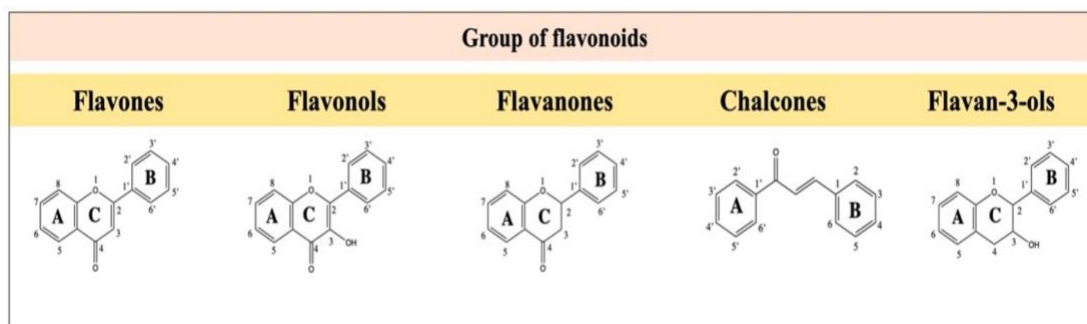
Penelitian Labu Siam sebagai Analgetik

Penelitian oleh Diah dkk menunjukkan adanya hubungan mengenai efek antiinflamasi fraksi etanol buah labu siam (*S.edule*) terhadap volume edema dan ekspresi COX-2 pada limfosit dan netrofil pada tikus yang diinduksi karagenin (Diah dkk, 2010) Hasil dari penelitian tersebut membuktikan bahwa fraksi etanol buah labu siam (*S.edule.*) memiliki efek antiinflamasi dengan menekan volume edema dan ekspresi COX-2 pada limfosit dan netrofil yang diinduksi karagenin. Fraksi etanol antiinflamasi COX-2 mampu menekan limfosit (18,17%) dan neutrophil (16,83%) pada tikus dosisnya adalah 0,568g/200g. (Anonim 1991).

Secara empiris daun buah labu siam dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pengobatan nyeri namun kandungan dalam tanaman tersebut tidak sepenuhnya dapat diambil. Oleh karena itu perlu dilakukan teknik pengambilan kandungan di dalam tumbuhan itu dengan metode ekstraksi. Metode ekstraksi yang dilakukan bertujuan untuk mengeluarkan senyawa-senyawa yang ada di dalam tumbuhan seperti alkaloid, saponin, flavonoid, triterpenoids, tannin, dan pytosterol. Dari senyawa metabolit sekunder yang ada di dalam tanaman flavonoid memiliki khasiat analgesik. (Rakhshandeh et al., 2007; Saptarini, 2015; Rice-Evans & Miller, 1996; Botham & Mayes, 2023). Labu siam memiliki senyawa flavonoid yang memiliki efek analgesik, antiinflamasi, anti hiperglikemia, antiapoptosis dan antioksidan (Siahaan dkk, 2021; Siahaan dkk, 2019; Siahaan dkk, 2021; Siahaan dkk, 2019)

Flavanoid

Flavanoid merupakan salah satu kelas senyawa yang paling banyak ditemukan dalam sayuran dan buah-buahan. Flavonoid merupakan kelompok penting dari senyawa polifenol, dan inti flavan merupakan karakteristik struktural yang utama.



Gambar 1. menunjukkan struktur flavonoid. Diambil dari : Ferraz, C.R., Carvalho, T.T., et al. (2020). Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development. *Molecules* 25(3):762

Struktur kimia flavonoid didasarkan pada kerangka lima belas-karbon yang terdiri dari dua cincin benzena yang terhubung melalui cincin pirane yang heterosiklik. Flavonoid dapat dibagi menjadi bermacam-macam kelas, diantaranya golongan flavon (misalnya, flavon, apigenin, dan luteolin), golongan flavonol (misalnya, quercetin, kaempferol, myricetin, dan fisetin), dan terakhir golongan flavanon (misalnya, flavanone, hesperetin, dan naringenin). Di dalam suatu kelas golongan dapat berbeda dalam pola substitusi cincin A dan B, dan dapat bervariasi dalam tingkatan oksidasi dan pola substitusi cincin C.

Flavonoid diketahui memiliki sifat analgesik, antiinflamasi, dan antioksidan. Efek ini terkait dengan penghambatan sitokin pro-inflamasi yang bergantung pada NF- κ B (Borghini et al., 2018), VEGF, ICAM-1, STAT3 (Verri et al., 2012), dan aktivasi faktor transkripsi antioksidan Nrf2 (Borghini 2018). Banyak flavonoid, seperti apigenin dan vitexin, dilaporkan menjadi terapi alternatif alami yang aman terhadap penyakit neuroinflamasi seperti Multiple Sclerosis (MS) (Ginwala et al., 2019; Anusha et al., 2017). Flavonoid merupakan obat multi-target, yang mempunyai aksi yang beragam. Sehingga aktivitas flavonoid itu sendiri, bukan merupakan penghapusan mekanisme yang tunggal, namun merupakan mekanisme yang bervariasi, sehingga fungsi fisiologis tetap dipertahankan dengan mengurangi insiden efek samping, dibandingkan dengan obat lainnya yang hanya mempunyai target tunggal.

Hubungan Struktur-Aktivitas (SAR)

Flavonoid dibagi menjadi berbagai kelas dengan struktur dasar 3 cincin. ONOO⁻ dihasilkan oleh reaksi antara anion superoksida dan oksida nitrat. Kedua mediator diproduksi pada jumlah tinggi selama proses inflamasi oleh NADPH oksidase dan nitrat yang dapat diinduksi oksida sintase (Szabo et al., 2007). Mediator ini menginduksi rasa sakit dengan meningkatkan mediator hiperalgiesik melalui aktivasi NF κ B (Pinho-Ribeiro et al., 2016), seperti TNF α melalui TNFR1 (Yamacita-Borin et al., 2015) dan COX-2/PGE2 (Ndengele et al., 2008), atau dengan langsung menginduksi depolarisasi neuronal. Untuk kemampuan scavenge ONOO⁻ secara in vitro, 3-hidroksil moiety pada ring B menunjukkan terbukti penting untuk flavonoid. Misalnya, quercetin flavonoid yang memiliki gugus 3-hidroksil, memiliki kemampuan *scavenger* yang lebih tinggi ($IC_{50} = 0,93 \pm 0,12 \mu M$) jika dibandingkan ke flavonol galangin ($IC_{50} = 3,37 \pm 0,99 \mu M$) dan kaempferol ($IC_{50} = 4,35 \pm 0,27 \mu M$) yang memiliki: kelompok 4-hidroksil (Chen et al., 2002).

Demikian pula, O-dihidroksi (gugus katekol) adalah penentu superoksida aktivitas *scavenging* anion flavon dan flavanone. Misalnya, kehadiran elemen berikut meningkatkan aktivitas *scavenging*: tidak ada gugus hidroksil di cincin-B, substitusi 40-hidroksil, dan O-dihidroksi (kelompok katekol), di mana fitur terakhir menunjukkan kapasitas antioksidan yang lebih tinggi. Oleh karena itu, gugus hidroksil pada cincin B tampaknya penting untuk aktivitas *scavenging* dari ONOO⁻

dan anion superoksida, dan memang bahwa aktivitas scavenging ini berperan dalam aktivitas analgesik dan anti-inflamasi dari flavonoid (Cos et al., 2000).

Aktivitas analgesik dan anti-inflamasi flavonoid terkait juga dengan efek penghambatan NF- κ B. Mengenai flavonoid, penghambatan aktivasi NF- κ B dalam konteks TNF--induced ekspresi ICAM-1 oleh luteolin dan apigenin tergantung pada adanya ikatan rangkap pada posisi C2-C3 dari cincin C, dengan fungsi OXO pada posisi 4, bersama dengan adanya gugus hidroksil pada posisi 4' dari cincin B. Faktanya, chrysin yang tidak memiliki gugus hidroksil pada posisi 4' cincin B memiliki efek inhibitory yang lebih rendah terhadap NF- κ B bila dibandingkan dengan apigenin dan luteolin (Chen et al., 2004). Fitur yang berbeda di setiap cincin dapat mengubah aktivitas penghambatan NF- κ B. Diperlukan lebih banyak penelitian untuk menentukan struktur aktivitas flavonoid terhadap aktivitas inhibitory NF- κ B. Seperti disebutkan, flavonoid adalah obat dengan profil pra-klinis yang aman tanpa efek samping dari yang biasanya muncul dengan penggunaan NSAID. Misalnya, luteolin menghambat PGI₂ yang diproduksi oleh COX-2 tanpa sisi efek samping yang biasa diproduksi oleh NSAID (Ziyan et al., 2007; Lodhi et al., 2020). Adalah masuk akal bahwa penghambatan flavonoid pada COX-2 dan COX-1 menghasilkan efek analgesik.

Walaupun flavonoid menghambat COX, namun tidak menunjukkan efek samping NSAID. Di sisi lain, flavonoid mengurangi efek samping yang disebabkan oleh NSAID. Contohnya hypericum perforatum menghambat acetaminophen-yang menginduksi hepatotoksitas dan yang mematikan pada tikus yang sebagian besar flavonoid yang terdiri dari quercetin dan rutin (Hohmann et al., 2015; Shanmugam et al., 2016). IL-1 adalah sitokin pro-inflamasi dan hiperalgisik yang mature dari reseptor yang mirip dengan NOD (NLR), domain pirin yang mengandung 3 (NLRP3) inflammasome. Struktur flavonoid terkait erat dengan aktivitas dan perubahannya seperti metilasi, metaksilasi, glikosilasi, dan polimerisasi dapat meningkatkan, menurunkan,

atau bahkan tidak mengubah aktivitas, seperti terjadi dengan gugus O-dihidroksi pada cincin B, ikatan terikat ganda 2,3 di konjugasi dengan gugus 4-okso pada cincin C, dan gugus 3-hidroksil dan 5-hidroksil pada cincin C dan A. Selain itu, derivasi flavonoid dapat meningkatkan aktivitasnya, seperti dalam kasus metoksi substitusi dalam 3,3',5,5'-Tetramethoxychalcone (Ren, K., & Torres, 2009).

Flavonoid memblokir sintesis mediator inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , NO, dan COX-2, menekan ekspresi VEGF dan ICAM-1, bersama dengan aktivasi jalur STAT3, NF κ B, NLRP3 inflammasome, dan MAP kinases. Terlepas dari sifatnya farmakologis yang luas, flavonoid menunjukkan kelarutan air yang buruk, permeabilitas yang tidak memadai, dan bioavailabilitas yang terbatas, sehingga membutuhkan dosis yang tinggi untuk menunjukkan efektivitasnya (Kumar & Pandey, 2013). Tahap 2 metabolisme dikenal sebagai bioavailabilitas flavonoid pada manusia (Manach et al., 2005). Umumnya, sebagian besar flavonoid mengalami sulfasi, metilasi, dan glukuronidasi dalam sistem pencernaan yang kecil dan hati dan metabolit terkonjugasi dapat ditemukan dalam plasma setelah mengkonsumsi flavonoid (Thilakarathna & Rupasinghe, 2013). Walaupun demikian beberapa metabolit flavonoid masih aktif (Wang et al., 2017).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai gastroprotektif adalah sebagai antiinflamasi adalah melalui penekanan pembentukan netrofil /sitokin dalam saluran cerna, pemicu perbaikan jaringan melalui ekspresi berbagai faktor pertumbuhan, antioksidan, antinukleolitik, inhibitor sitokrom P450 2F1, antinekrotik dan antikarsinogenik.(Saptarini, 2015). Flavonoid sebagai antiinflamasi menghambat ensim COX sehingga menekan pembentukan mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, tromboksan, leukotrien, dan lipoksin dari asam arakidonat (Rice-Evans & Miller, 1996), sedangkan sebagai antioksidan flavonoid tergolong sebagai antioksidan dan pemutus rantai yang akan memotong peningkatan reaksi berantai dari peroksidasi lipid (auto-oksidasi senyawa berminyak/ berlemak tidak larut dalam

air). Peroksidasi lipid merupakan reaksi rantai yang terus menerus menghasilkan radikal bebas sehingga potensial menimbulkan efek yang merusak seperti perusakan makanan dan perusakan jaringan tubuh secara *in vivo* sehingga menyebabkan penyakit kanker, peradangan, aterosklerosis, proses penuaan.(Botham & Mayes, 2023).

Selain manfaat labu siam seperti yang telah dijelaskan diatas, labu siam juga mempunyai manfaat lainnya diantaranya:

1. **Menjaga Kesehatan Sistem Pencernaan**

Labu siam kaya akan serat pangan yang sangat baik dalam proses pencernaan. Serat berfungsi untuk melancarkan buang air besar sehingga mencegah terjadinya sembelit. Kandungan air yang tinggi dalam labu siam juga membantu melancarkan pencernaan dan mencegah terjadinya sembelit (Elizabeth 2019). Labu siam mengandung asam amino jenis histidin yang berfungsi meningkatkan ketahanan dalam sistem pencernaan. Kandungan senyawa antioksidan juga mampu mencegah terjadinya kanker usus (Salazar-Aguilar et al., 2017)

2. **Menjaga Kesehatan Kulit**

Labu siam mengandung senyawa flavonoid yang mampu mencegah masuknya radikal bebas penyebab terjadinya penuaan dini. Labu siam mengandung asam amino treonin yang berfungsi dalam sintesis protein struktural seperti kolagen. Tubuh yang mengandung cukup kolagen sangat baik untuk kesehatan kulit. Kolagen berfungsi mencerahkan dan melembabkan wajah, mengurangi keriput pada wajah, menyamarkan noda, dan bekas luka di kulit (Siciliano et al., 2004)

3. **Menjaga Kesehatan Jantung dan Pembuluh Darah**

Labu siam mengandung vitamin B kompleks dan mineral zat besi yang berperan dalam produksi sel darah merah sehingga mencegah terjadinya anemia. Labu siam juga mengandung vitamin E sebagai senyawa antioksidan yang mampu mencegah terjadinya kanker terutama kanker pada jantung dan pembuluh darah. Vitamin E dalam labu siam juga mampu menurunkan tekanan darah yang tinggi. Labu siam yang

tidak mengandung lemak jahat ini sangat baik bagi kestabilan kolestrol dalam darah. Kadar kolestrol yang terjaga dapat mencegah terjadinya stroke dan serangan jantung. Labu siam mengandung asam amino leusin yang mampu menstabilkan kadar gula dalam darah. Selain itu, labu siam juga mengandung vitamin K sebanyak 4,1 mg dalam 100 gram berat keringnya. Vitamin K berperan penting dalam proses pembekuan darah. Hal ini dapat mencegah terjadinya pendarahan jika mengalami luka cedera (Aguñiga-Sánchez et al., 2015)

4. **Mencegah Kanker**

Salah satu kandungan vitamin dalam labu siam adalah vitamin C. Vitamin ini berfungsi sebagai antioksidan dalam tubuh. Vitamin C mampu mencegah kerusakan sel dan mencegah masuknya radikal bebas dalam tubuh. (Salazar-Aguilar et al., 2017). Konsumsi 100 gram labu siam akan memenuhi 13 persen dari kebutuhan tubuh akan vitamin C. Labu siam mengandung senyawa apigenin dan luteolin yang berfungsi sebagai antioksidan. Apigenin merupakan senyawa yang mengandung komponen flavonid yang mampu mencegah pertumbuhan sel-sel kanker. Luteolin juga merupakan senyawa yang mengandung flavonoid yang berperan membunuh penyebab penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas. Selain itu, luteolin juga mampu mengurangi risiko peradangan. (Salazar-Aguilar et al., 2017)

5. **Menjaga Kehamilan**

Labu siam mengandung vitamin B kompleks, khususnya vitamin B6 (piridoksin). Tubuh manusia membutuhkan vitamin B6 untuk mengaktifkan 100 enzim dalam proses metabolisme. Vitamin B6 dipercaya dapat meredakan *morning sick* pada ibu hamil. Morning sick adalah suatu kondisi mual dan muntah pada ibu hamil yang biasanya terjadi pada pagi hari. Tetapi, dapat juga terjadi siang dan malam hari. Morning sick biasanya terjadi pada ibu yang sudah masuk dalam fase trisemester pertama kehamilan (Koren et al., 2016). Selain kandungan vitamin B6, labu siam juga mengandung senyawa asam folat yang sangat terkenal baik bagi

perkembangan pada janin. Asam folat yang terkandung dalam labu siam sebesar 23 persen dapat memenuhi kebutuhan asam folat dalam tubuh. Asam folat merupakan salah satu senyawa dalam vitamin B kompleks. Asam folat berfungsi mencegah terjadinya cacat pada saraf bayi, mencegah terjadinya keguguran, dan mencegah terjadinya anemia pada ibu hamil. Selain itu, ibu hamil yang cukup asam folat terhindar dari resiko preeklamsia (Jalambadani et al., 2020)

6. **Menjaga Kesehatan Ginjal** Labu siam mengandung vitamin C sebanyak 7,7 mg. Vitamin C berperan sebagai antioksidan yang mampu mencegah terjadinya kanker khususnya kanker pada ginjal. (Salazar-Aguilar et al., 2017). Sebagai sayuran, labu siam mengandung serat yang sangat baik bagi kesehatan ginjal. Serat yang tinggi mampu mengurangi kadar kolestrol dan gula darah yang dapat mengakibatkan diabetes. Penyakit diabetes merupakan salah satu faktor yang menyebabkan kerusakan pada ginjal (Loizzo et al., 2016) Selain itu, kandungan asam folat dalam labu siam memiliki peran yang baik bagi ginjal. Asam folat mampu menaikkan kadar hemoglobin dalam darah. Asam folat berperan merangsang pembentukan sel darah merah oleh aktivitas ginjal (Jalambadani et al., 2020; Loizzo et al., 2016)

KESIMPULAN

Buah labu siam (*S. edule*) memiliki banyak kegunaan seperti mampu menjaga kesehatan system pencernaan dan mencegah sembelit, menjaga kesehatan kulit dengan mencegah terjadinya penuaan dini,, mampu menjaga kesehatan jantung dan pembuluh darah, mencegah terjadinya anemia dan kanker. Selain itu juga labu siam dapat mencegah terjadinya keguguran dan mencegah terjadinya anemia pada ibu hamil serta mampu menjaga kesehatan ginjal. Namun ada kegunaan lain dari buah labu siam yang penting juga adalah mempunyai efek analgetik. Fraksi etanol buah labu siam (*S.edule.*) memiliki efek antiinflamasi dengan menekan volume edema dan ekspresi COX-2 pada limfosit dan netrofil yang diinduksi

karagenin. Secara empiris daun buah labu siam dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pengobatan nyeri. Labu siam memiliki senyawa flavonoid yang memiliki efek analgesik, antiinflamasi, anti hiperglikemia, antiapoptosis dan antioksidan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguiñiga-Sánchez, I., Soto-Hernández, M., Cadena-Íñiguez, J., Del Mar Ruíz-Posadas, L., Cadena-Zamudio, J. D., González-Ugarte, A. K., Steider, B. W., & Santiago-Osorio, E. (2015). Fruit Extract from *ASechium edule* Hybrid Induce Apoptosis in Leukaemic Cell Lines but not in Normal Cells. *Nutrition and Cancer*, 67(2), 250–257. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.989370>
- Anonim. *Pyto Medika: Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*. Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam. Jakarta. Pp. 3-8, 1991.
- Anusha, C., Sumathi, T., & Joseph, L. D. (2017). Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 269, 67–79. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.03.016>
- Borghi, S. M., Mizokami, S. S., Pinho-Ribeiro, F. A., Fattori, V., Crespigio, J., Clemente-Napimoga, J. T., Napimoga, M. H., Pitol, D. L., Issa, J. P. M., Fukada, S. Y., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2018). The flavonoid quercetin inhibits titanium dioxide (TiO₂)-induced chronic arthritis in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 53, 81–95. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.010>
- Botham K.M., & Mayes P.A. (2023). Lipids of physiologic significance. Kennelly P.J., & Botham K.M., & McGuinness O.P., & Rodwell V.W., & Weil P(Eds.), *Harper's Illustrated Biochemistry*, 32nd Edition. McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3220§ionid=268301684>
- Chen, C. C., Chow, M. P., Huang, W. C., Lin, Y. C., & Chang, Y. J. (2004). Flavonoids

- inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kappaB: structure-activity relationships. *Molecular pharmacology*, 66(3), 683–693. <https://doi.org/10.1124/mol.66.3>.
- Chen, J. W., Zhu, Z. Q., Hu, T. X., & Zhu, D. Y. (2002). Structure-activity relationship of natural flavonoids in hydroxyl radical-scavenging effects. *Acta pharmacologica Sinica*, 23(7), 667–672.
- Cos, P., Calomme, M., Pieters, L., Vlietinck, A. J., & Vanden Berghe, D. (2000). Structure-Activity relationship of flavonoids as antioxidant and Pro-Oxidant compounds. In *Studies in natural products chemistry* (pp. 307–341). [https://doi.org/10.1016/s1572-5995\(00\)80029-0](https://doi.org/10.1016/s1572-5995(00)80029-0)
- Diah M, Purwono S, Rahmawati EN, Wibowo S. *Efek Antiinflamasi Fraksi Etanol Buah Labu Siam (Sechium edule) dan Ekspresi COX-2 pada Limfosit dan Neutrofil Tikus Putih yang diinduksi Karagenin*. Kongres IKAFFI XIII, 2010.
- Elzahaf, R. A., Tashani, O. A., Unsworth, B. A., & Johnson, M. I. (2012). The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 28(7), 1221–1229. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.703132>
- Ferraz, C. R., Carvalho, T. T., Manchope, M. F., Artero, N. A., Rasquel-Oliveira, F. S., Fattori, V., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, Pre-Clinical and clinical data, and pharmaceutical development. *Molecules*, 25(3), 762. <https://doi.org/10.3390/molecules25030762>
- Flores E. M. (1989). El chayote, *Sechium edule* Swartz (Cucurbitaceae) [The chayote, *Sechium edule* Swartz (Cucurbitaceae)]. *Revista de biologia tropical*, 37 Suppl 1, 1–54.
- Ginwala, R., Bhavsar, R., Chigbu, D. G. I., Jain, P., & Khan, Z. K. (2019). Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants*, 8(2), 35. <https://doi.org/10.3390/antiox8020035>
- Golan, D. E., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2017). *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. LWW.p264-267.
- Hall, J. E. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier.p583-585.
- Hitner, H., PhD, Nagle, B. T., PhD, Kaufman, M. B., Ariel, H., & Peimani-Lalehzarzadeh, Y. (2021). *Pharmacology: an Introduction*. McGraw-Hill Education.p296-298.
- Hohmann, M. S., Cardoso, R. D., Fattori, V., Arakawa, N. S., Tomaz, J. C., Lopes, N. P., Casagrande, R., & Verri, W. A., Jr (2015). Hypericum perforatum Reduces Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress. *Phytotherapy research : PTR*, 29(7), 1097–1101. <https://doi.org/10.1002/ptr.5350>
- International Association for the Study of Pain. (2023). *Terminology | International Association for the Study of Pain*. International Association for the Study of Pain (IASP). <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- Jalambadani, Z., Heravi, M. D., & Sistani, M. N. (2019). Folic acid consumption based on the theory of planned behaviour in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(1), 37–39. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1603208>
- Koren, G., Hankins, G. D., Clark, S., Caritis, S. N., Miodovnik, M., Umans, J. G., & Mattison, D. R. (2016). Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), 664–666. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.186>
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lodhi, S., Vadnere, G. P., Patil, K., & Patil, T. P. (2020). Protective effects of luteolin on injury induced inflammation through

- reduction of tissue uric acid and pro-inflammatory cytokines in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(1), 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.02.004>
- Loizzo, M. R., Bonesi, M., Menichini, F., Tenuta, M. C., & Tundis, R. (2016). Antioxidant and Carbohydrate-Hydrolysing Enzymes Potential of *Sechium edule* (Jacq.) Swartz (Cucurbitaceae) Peel, Leaves and Pulp Fresh and Processed. *Plant Foods for Human Nutrition*, 71(4), 381–387. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0571-4>
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1 Suppl), 230S–242S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>
- Ndengele, M. M., Cuzzocrea, S., Esposito, E., Mazon, E., Di Paola, R., Matuschak, G. M., & Salvemini, D. (2008). Cyclooxygenases 1 and 2 contribute to peroxynitrite-mediated inflammatory pain hypersensitivity. *The FASEB Journal*, 22(9), 3154–3164. <https://doi.org/10.1096/fj.08-108159>
- Pinho-Ribeiro, F. A., Fattori, V., Zarpelon, A. C., Borghi, S. M., Staurengo-Ferrari, L., Carvalho, T. T., Alves-Filho, J. C., Cunha, F. Q., Cunha, T. M., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2016). Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits superoxide anion-induced pain and inflammation in the paw skin and spinal cord by targeting NF- κ B and oxidative stress. *Inflammopharmacology*, 24(2–3), 97–107. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0266-3>
- Rakhshandeh, H., Nasser Vahdati-Mashh, Dolati, K., & Hosseini, M. (2007). Antinociceptive Effect of *Rosa damascena* in Mice. *Journal of Biological Sciences*, 8(1), 176–180. <https://doi.org/10.3923/jbs.2008.176.180>
- Ren, K., & Torres, R. (2009). Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain research reviews*, 60(1), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.020>
- Rice-Evans, C., & Miller, N. J. (1996). Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochemical Society Transactions*, 24(3), 790–795. <https://doi.org/10.1042/bst0240790>
- Rukmana HR. *Budidaya Labu Siam*, Yogyakarta: Kanisius, 1998.
- Salazar-Aguilar, S., Del Mar Ruíz-Posadas, L., Cadena-Íñiguez, J., Soto-Hernández, M., Santiago-Osorio, E., Aguiñiga-Sánchez, I., Rivera-Martínez, A. R., & Aguirre-Medina, J. F. (2017). *Sechium edule* (Jacq.) Swartz, a New Cultivar with Antiproliferative Potential in a Human Cervical Cancer HeLa Cell Line. *Nutrients*, 9(8), 798. <https://doi.org/10.3390/nu9080798>
- Saptarini, N. M., Suryasaputra, D., & Saepulhak, A. M. (2015). Analyzing Antiulcer Ratio Protection Of Pepino Dulce Fruit Juice (*Solanum Muricatum Aiton*) Using Mice As An Animal Experimental Model. *Majalah Obat Tradisional*, 16(2), 75–80. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.8343>
- Scalbert, A., Johnson, I. T., & Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 215S–217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215s>
- Shanmugam, S., Thangaraj, P., Lima, B. D. S., Chandran, R., de Souza Araújo, A. A., Narain, N., Serafini, M. R., & Júnior, L. J. Q. (2016). Effects of luteolin and quercetin 3- β -d-glucoside identified from *Passiflora subpeltata* leaves against acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 83, 1278–1285. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.044>
- Siahaan, J., Fauzi, T. M., & Lim, H. (2023). Antiapoptosis Effect of Chayote Ethanol Extract (*Sechium edule* (Jacq.) Swartz) on Rats with type 2 Diabetes Mellitus. Vol 7 no.01(22): *The 9th International Conference on Public Health 2022*.

<https://doi.org/10.26911/AB.ICPH.09.2022.129>

- Siahaan, J. M., Julianto, E., & Silitonga, H. A. (2019). The Effects of Ethanol Extract and Ethyl Acetate Fractionation of *Sechium Edule* Jacq. Swartz on Triglyceride Levels in Male Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Medicine*, 4(4), 371–375. <https://doi.org/10.26911/theijmed.2019.04.04.10>
- Siahaan, J. M., Anto, E. J., & Fauzi, T. M. (2021). The effects of ethanol extract, chayote (*Sechium Edule* (Jacq.) Swartz) fraction and juice on the high-density lipoprotein level in male white mice. *Indonesian Journal of Medicine*, 6(2), 145–151. <https://doi.org/10.26911/theijmed.2021.06.02.03>
- Siahaan, J. M., Ilyas, S., Lindarto, D., & Nainggolan, M. (2019). The Effect Of Ethanol Extract And Ethyl Acetic Fraction Of Standardised Chayote Squash To Reduce Blood Sugar Level And The Function Of Pancreatic β -Cell Of Male Albino Rats Induced By STZ-NA-HFD. *Rasayan Journal of Chemistry*, 14(01), 65–73. <https://doi.org/10.31788/rjc.2021.1415973>
- Siciliano, T., De Tommasi, N., Morelli, I., & Braca, A. (2004). Study of Flavonoids of *Sechium edule* (Jacq) Swartz (Cucurbitaceae) Different Edible Organs by Liquid Chromatography Photodiode Array Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(21), 6510–6515. <https://doi.org/10.1021/jf040214q>
- Szabó, C., Ischiropoulos, H., & Radí, R. (2007). Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(8), 662–680. <https://doi.org/10.1038/nrd2222>
- Thilakarathna, S. H., & Rupasinghe, H. P. (2013). Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*, 5(9), 3367–3387. <https://doi.org/10.3390/nu5093367>
- Verri, W. A., Vicentini, F. T. M. C., Baracat, M. M., Georgetti, S. R., Cardoso, R. D. R., Cunha, T. M., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., Fonseca, M. J. V., & Casagrande, R. (2012). Flavonoids as Anti-Inflammatory and Analgesic Drugs: Mechanisms of Action and Perspectives in the development of Pharmaceutical Forms. In *Studies in natural products chemistry* (pp. 297–330). <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53836-9.00026-8>
- Vieira, E., Pinho, O., Faria, M. A., & Delerue-Matos, C. (2019). Chayote (*Sechium edule*): A review of nutritional composition, bioactivities and potential applications. *Food Chemistry*, 275, 557–568. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.146>
- Wang, S., Yang, C., Tu, H., Zhou, J., Liu, X., Cheng, Y., Luo, J., Deng, X., Zhang, H., & Xu, J. (2017). Characterization and metabolic diversity of flavonoids in citrus species. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10970-2>
- Yamacita-Borin, F. Y., Zarpelon, A. C., Pinho-Ribeiro, F. A., Fattori, V., Alves-Filho, J. C., Cunha, F. Q., Cunha, T. M., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2015). Superoxide anion-induced pain and inflammation depends on TNF α /TNFR1 signaling in mice. *Neuroscience Letters*, 605, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.015>
- Ziyan, L., Yongmei, Z., Nan, Z., Ning, T., & Baolin, L. (2007). Evaluation of the anti-inflammatory activity of luteolin in experimental animal models. *Planta medica*, 73(3), 221–226. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967122>