



## ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

# UJI EFEK PROTEKTIF MADU PADA JARINGAN DUODENUM TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIBERI PAJANAN ASPIRIN

Agung Prasetyo

Program Studi Kedokteran,  
Fakultas Kedokteran, Universitas  
Tanjungpura, Pontianak

**Korespondensi:**  
agungprstyol998@gmail.com

### Abstrak

**Latar belakang:** Ulkus peptikum merupakan kerusakan lapisan mukosa biasanya di lambung atau duodenum. Aspirin merupakan obat dari golongan NSAIDs yang menjadi penyebab ulkus peptikum. Madu memiliki aktivitas antioksidan dari senyawa yang terkandung dalam madu berupa flavonoid dan asam fenolat. Noor et al membuktikan bahwa madu dapat melindungi tubuh dari efek toksik bahan kimia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek protektif madu pada jaringan duodenum tikus yang diberi pajanan aspirin.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah randomized post test only control group. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi ke dalam 5 kelompok: kelompok kontrol normal (KN), kelompok perlakuan M dosis I (KP1) (1,55ml/kgBB), kelompok perlakuan M dosis II (P2) (3,1 ml/kgBB), kelompok kontrol positif (K+) (sukralfat 4 ml/kgBB), dan kelompok kontrol negatif (K-) (aspirin 400mg/kgBB). Madu diberikan secara oral selama 7 hari. Satu jam setelah pemberian madu, tikus diberikan aspirin 400 mg/kgBB. Tikus dikorbankan pada hari ke-8 dan organ duodenum diambil untuk dilakukan penilaian histopatologi. Analisis data menggunakan program SPSS versi 23.0 dengan Kruskal Wallis dilanjutkan Post Hoc Mann Whitney.

**Hasil:** Didapatkan gambaran kerusakan yang lebih ringan pada kelompok perlakuan (KP1 dan KP2) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) ( $p < 0,050$ ).

**Kesimpulan:** Madu memberikan efek protektif terhadap jaringan duodenum tikus yang diberi pajanan aspirin.

**Kata Kunci:** Antioksidan, Madu, Aspirin, Duodenum

## PENDAHULUAN

Ulkus peptikum merupakan kerusakan lapisan mukosa biasanya di lambung atau duodenum.<sup>1</sup> Duodenum merupakan satu diantara segmen usus halus yang berperan penting dalam absorpsi nutrisi pada sistem gastrointestinal. Duodenum juga berfungsi untuk menetralkan asam lambung melalui sekresi bikarbonat oleh kelenjar Brunner.<sup>2</sup> Diketahui ada dua faktor utama penyebab ulkus peptikum, yaitu, infeksi *Helicobacter pylori*, dan penggunaan NSAID.<sup>3</sup>

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) adalah kelompok obat yang digunakan untuk meredakan nyeri, serta mengurangi peradangan yang ditandai dengan kulit kemerahan, terasa hangat, dan bengkak.<sup>4</sup> Aspirin atau acetyl salicylic acid yang termasuk dalam golongan salisilat merupakan satu diantara jenis nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).<sup>5</sup> Gangguan gastrointestinal atas pada pasien yang menggunakan aspirin jangka panjang sebagai pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular ditemukan 61,4% pasien yang mengalami erosi mukosa gastroduodenum dan 18,8% pasien mengalami ulkus.<sup>6</sup> Berdasarkan Brunton et al., pemakaian dosis harian aspirin



sebesar 4-5 gram dapat menimbulkan gangguan lambung dari dispepsia ringan, nyeri ulu hati sampai ulser lambung dan duodenum pada minggu pertama pemakaian.<sup>7</sup>

Madu merupakan cairan kental dengan kandungan gula jenuh berasal dari nektar bunga yang dikumpulkan dan dimodifikasi oleh lebah madu. Secara umum madu memiliki kandungan utama  $\pm$  30% glukosa, 40% fruktosa, 5% sukrosa dan 20% air. Madu juga mengandung sejumlah senyawa asam amino, vitamin, mineral dan enzim.<sup>8</sup> Madu merupakan satu diantara keanekaragaman hayati yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional.<sup>9-11</sup> Madu memiliki aktivitas antioksidan yang diperkirakan berasal dari beberapa senyawa yang mengandung flavonoid dan asam fenolat.<sup>12</sup> Noor et al membuktikan bahwa madu dapat melindungi tubuh dari efek toksik bahan kimia.<sup>13</sup> Madu telah digunakan sebagai satu diantara modalitas dalam perawatan luka sejak dahulu.<sup>8,14</sup> Madu memiliki beberapa karakteristik penting dalam proses penyembuhan luka seperti aktivitas anti-inflamasi, antibakterial dan antioksidan serta kemampuan menstimulasi proses pengangkatan jaringan mati (debridement) yang pada akhirnya dapat membantu mempercepat penyembuhan luka.<sup>8,15,16</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa madu dapat mengurangi kerusakan duodenum yang diinduksikan monosodium glutamat pada tikus wistar yang mana monosodium glutamat digunakan sebagai induksi kerusakan duodenum dan madu sebagai pelindungnya. Pada penelitian ini didapatkan bahwa gambaran histopatologi pada tikus yang diinduksikan monosodium glutamat tanpa diberi madu ditemukan deskuamasi, erosi dan ulserasi, sedangkan pada tikus yang diinduksikan monosodium glutamat kemudian diberi madu dengan dosis 4g/200g BB memberikan perbaikan yang bermakna terhadap kerusakan histopatologi duodenum.<sup>17</sup>

Penelitian sebelumnya juga telah dilakukan oleh Mustaba, Winaya dan Ketutberata menunjukkan bahwa madu dapat mengurangi kerusakan lambung yang diberi pajanan aspirin pada tikus wistar. Penelitian ini menggunakan pajanan aspirin 150 ml/kg dan dosis madu yang digunakan sebagai pelindung lambung diantaranya 1ml/200g

BB, 2ml/200g BB dan 3ml/200g BB pada tikus. Pemberian aspirin dan madu ini dilakukan selama 7 hari, didapatkan hasil pada gambaran histopatologi pada tikus perlakuan yang yang diberi madu sebagai pelindung dengan dosis 1ml/200g BB, 2ml/200g BB dan 3ml/200g BB terdapat nilai peradangan I pada ketiga sampel tersebut.<sup>18</sup>

Berdasarkan uraian singkat yang telah dipaparkan diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek protektif dari madu pada jaringan tubuh yang diberi pajanan aspirin.

## METODOLOGI

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan desain randomized post test only control group. Adapun hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor yang dibagi ke 5 kelompok, yaitu kelompok perlakuan 1 M dosis 1 ((KPI)1,55 mL/KgBB), kelompok perlakuan 2 M dosis 2 ( (KP2)3,1 mL/KgBB), kelompok kontrol normal (KN), kelompok kontrol positif (K+), dan kelompok kontrol negatif ((K-) Aspirin 400 mg/KgBB). Kelompok perlakuan 1 dan 2 diberikan madu secara oral selama 7 hari. Kelompok K+ diberikan sukralfat 413 mL/KgBB secara oral selama 7 hari. Satu jam setelah pemberian KPI, KP2 dan K+ diberikan aspirin 400 mg/KgBB secara oral selama 7 hari. Pada hari ke-8 tikus di korbakan. Gambaran histopatologi duodenum diamati menggunakan mikroskop cahaya. Penghitungan dilakukan dengan menilai setiap kelompok pada lima lapang pandang dengan perbesaran lensa objektif 40x yang memperlihatkan gambaran jaringan duodenum dalam satu lapang pandang lalu dinilai berdasarkan skor integritas barthel manja yang dapat dilihat pada tabel 1 .<sup>19</sup>

Skor integritas mukosa Barthel Manja yang ada selanjutnya dikumulatifkan terhadap kelompok perlakuan tiap 5 lapang pandang. Data yang diperoleh akan dianalisa menggunakan uji statistik. Analisis data dilakukan menggunakan Statistical Product and Service Solution (SPSS) 23 for



windows dengan uji Kruskal Wallis dan uji lanjutan Post Hoc Mann Whitney.

## HASIL

### Skoring Histopatologi Duodenum

Semakin rusak duodenum maka semakin sedikit ditemukan gambaran histopatologi duodenum normal dan semakin tinggi hasil kriteria skor integritas Barthel Manja. Berdasarkan grafik pada gambar 1, terlihat bahwa kelompok kontrol negatif menimbulkan kerusakan paling besar dibandingkan dengan kelompok lainnya yang ditunjukkan melalui skor kerusakan paling tinggi yaitu dengan skor 9,6. Nilai ini berbeda bermakna secara statistik dengan kelompok kontrol normal ( $p < 0,05$ ).

Hasil pemeriksaan histopatologi duodenum pada kelompok perlakuan (KPI, KP2) menunjukkan skor kerusakan yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-). Kelompok perlakuan 1 memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol negatif (-), kelompok perlakuan 2 memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol negatif (-) dan kelompok kontrol positif (K+) memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol negatif (-) ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok perlakuan (KPI, KP2) dan kontrol positif (K+) masih terdapat perbedaan secara bermakna dengan kelompok kontrol normal (KN). Kelompok kontrol positif (K+) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan kelompok perlakuan 1 (KPI) dan kelompok perlakuan 2 (KP2).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi kerusakan duodenum, kelompok kontrol (K) menunjukkan gambaran duodenum yang paling baik dengan skor integritas kerusakan mukosa duodenum paling rendah, gambaran kerusakan yang ditemukan sebagian besar gambaran normal dan beberapa gambaran deskuamasi. Kategori normal adalah suatu keadaan dimana jaringan duodenum tidak mengalami kerusakan. Kerusakan jaringan duodenum pada kategori deskuamasi berupa terlepasnya elemen

epitel mukosa duodenum.<sup>19</sup> Deskuamasi dapat terjadi pada tikus yang disebabkan oleh stress psikologis, efek stress pada gastrointestinal menyebabkan penurunan aliran darah pada saluran gastrointestinal mempengaruhi kerja sel epitel dalam melindungi mukosa duodenum.<sup>20</sup> Sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) sebagian besar ditemukan gambaran kerusakan duodenum berupa erosi dan beberapa ulserasi. Erosi didefinisikan sebagai hilangnya sebagian dari ketebalan mukosa duodenum dan ulserasi didefinisikan sebagai hilangnya seluruh ketebalan mukosa atau putusannya permukaan epitel mukosa.<sup>19</sup> Hasil uji statistik didapatkan perbedaan secara bermakna antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok kontrol normal (KN). Hal ini disebabkan karena kelompok kontrol negatif (K-) merupakan kelompok perlakuan yang diinduksikan aspirin secara oral yang mana aspirin ini digunakan sebagai pembentuk model kerusakan pada jaringan duodenum.

. Kerusakan duodenum akibat pajanan aspirin ditandai dengan perubahan struktur duodenum baik itu deskuamasi, erosi atau ulserasi. Hal ini didukung oleh penelitian Dindarti<sup>21</sup> yang mengungkapkan bahwa pemberian aspirin dapat menyebabkan kerusakan mukosa gastrointestinal. Efek prostaglandin pada traktus gastrointestinal sebagai sitoproteksi. Aspirin berkerja dengan mekanisme penghambatan pada COX-1 yang membantu pembentukan prostaglandin. Penghambatan pada COX-1 menyebabkan kerja prostaglandin akan terhambat secara irreversibel, sehingga menyebabkan proteksi mukosa pun akan menurun.<sup>22</sup> Penghambatan sintesis prostaglandin akan mengakibatkan terganggunya pertahanan mukosa duodenum sehingga terjadi penurunan sekresi mukus dan bikarbonat yang merupakan barier protektif terhadap serangan asam serta berkurangnya aliran darah ke mukosa yang mengakibatkan terhambatnya proses perbaikan epitel, selain itu berkurangnya aliran darah ke mukosa duodenum menimbulkan adhesi neutrofil pada endotel pembuluh darah yang memacu proses imunologik dan dapat mengakibatkan pelepasan radikal bebas sehingga berujung pada kematian sel



yang pada akhirnya akan menimbulkan kerusakan mukosa saluran cerna.<sup>23</sup>

Hasil pengamatan histopatologi kelompok perlakuan 1 (KPI) sebagian besar ditemukan gambaran kerusakan berupa erosi dan deskuamasi. Kerusakan berupa erosi pada kelompok perlakuan (KPI) ditemukan sedikit berkurang dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-). Nilai integritas kerusakan mukosa duodenum pada kelompok perlakuan (KPI) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-) dan menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Hasil pengamatan histopatologi kelompok perlakuan 2 (KP2) sebagian besar ditemukan gambaran kerusakan berupa erosi, deskuamasi dan beberapa gambaran normal. Nilai integritas kerusakan mukosa duodenum pada kelompok perlakuan 2 (KP2) lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan 1 (KPI) dan kelompok kontrol negatif (K-). Hasil uji statistik didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan 2 (KP2) dengan kelompok kontrol negatif (K-). Namun, pada kelompok perlakuan 1 (KPI) dan kelompok perlakuan 2 (KP2) masih terdapat perbedaan secara bermakna dengan kelompok kontrol normal (KN) yang mana nilai integritas kerusakan mukosa duodenum pada kelompok perlakuan 1 (KPI) dan kelompok perlakuan 2 (KP2) lebih tinggi jika dibandingkan kelompok kontrol normal (KN). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian madu memberikan efek protektif terhadap kerusakan jaringan duodenum yang ditimbulkan oleh aspirin namun belum mencapai keadaan normal. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Berata IK et al<sup>24</sup> yang mengungkapkan bahwa madu dapat membantu menjaga pertahanan mukosa lambung, sehingga kerusakan mukosa pada lambung tikus tidak terlalu parah. Dengan adanya madu dapat mengurangi terjadinya ulkus peptikum.

Efek terapi pada madu didasarkan atas komponen yang terkandung pada madu, diantaranya komponen yang memiliki aktivitas antioksidan, yaitu polifenol atau senyawa fenolat seperti flavonoid dan asam fenolat, beberapa enzim seperti glucose oxidase, dan katalase. Flavonoid dan

asam fenolat merupakan senyawa fungsional utama yang ada di madu.<sup>25</sup> Flavonoid dan asam fenolat berperan penting dalam eliminasi radikal bebas, inhibisi enzim pembentuk radikal bebas, dan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan enzimatis dan non enzimatis. Senyawa fenolik dapat menstabilkan radikal bebas dengan cara memberikan atom hidrogen dari kelompok hidroksil fenol secara cepat kepada radikal bebas.<sup>25-27</sup> Flavonoid pada madu juga memiliki aktivitas farmakologi anti-inflamasi dan antimikroba. Aktifitas antioksidan, anti-inflamasi dan antimikroba yang terkandung pada madu berperan sebagai pencegah ulkus peptikum.<sup>28</sup>

Selain senyawa fenolik, kandungan vitamin C, vitamin E dan karotenoid dalam madu juga memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Vitamin C bersifat hidrofilik dan lebih berperan menjadi proteksi sel di dalam sitosol. Vitamin C dikenal dengan kemampuan penyumbang elektron yang mencegah akumulasi agen pengoksidasi dan radikal bebas. Vitamin E dan karotenoid bersifat lipofilik, sehingga dapat berperan sebagai baris pertahanan pertama terhadap proses peroksidasi lipid yang terdapat dalam membran sel. Vitamin E bekerja dengan memberikan atom H yang terletak pada gugus OH cincin kroman kepada radikal bebas. Sedangkan karotenoid bekerja dengan memberikan elektron dari ikatan rangkap untuk mencari elektron bebas yang belum berpasangan pada radikal bebas.<sup>29,30</sup>

## KESIMPULAN

Pemberian madu hutan (Apis Dorsata) memberikan efek protektif pada gambaran histopatologi jaringan duodenum tikus yang diberi pajan aspirin. Kelompok perlakuan 2 dengan dosis madu 3,1 ml/kgbb memberikan efek protektif paling baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Corwin, Elizabeth J. Ulkus Peptikum. Dalam: Buku Saku Patofisiologi. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2009.
2. Wilmana F dan Gan S. Farmakologi dan Terapi. Ed ke5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012. 230-231, 233-237.



- 3.Lam, S.K. Aetiological factors of peptic ulcer . Perspectives of epidemiological observations this century. U.S National Library of Medicine. J Gastroenterol Hepatol. 1994;9 Suppl 1:93-8 Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 4.Bessone, F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?. World J Gastroenterol. 2010;16(45):5651-61.
- 5.Pradhan SN, Maickel RP, Dutta SN. Pharmacology in medicine: principles and practice. USA: SP Press International Inc; 1993. 224.
- 6.Nema H, Kato M, Katsurada T, Nozaki Y, Yotsukura A, Yoshida I, et al. Endoscopic survey of low-dose-aspirin-induced gastroduodenal mucosal injuries in patients with ischemic heart disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2008;23 (Suppl 2):234-6.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120904>
- 7.Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman the pharmacological basis of therapeutics. New York : McGraw Hill; 2006;27:666-82.
- 8.Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2013;(2):CD005083. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450557>
- 9.Ashok,V., Gomashe., Narad., Mayuri and Gulhane., Pranita. . In vitro assessment of the antimicrobial potential of honey against enteric pathogens. Int. Res. J. of Science & Engineering. 2014;2(4):153-157
- 10.Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. J Food Sci [Internet]. 2008; 73(9): R117-24.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021816>
- 11.Molan, P. Why honey is effective as a medicine. Bee World. 2001;82(1). 22-40.
- 12.Mutmainnah S. Efek madu sebagai gastroprotektor terhadap kerusakan mukosa lambung mencit yang diinduksi indometasin. Jurnal Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2008;4(2): 35-42.
- 13.Noor N, Sarfraz RA, Ali S, Shahid M. Antitumor and antioxidant potential of some selected Pakistani honeys. Food Chem [Internet]. 2014 Jan 15;143:362-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24054252>
- 14.Shah JB. The history of wound care. J Am Col Certif Wound Spec [Internet]. 2011; 3(3):65-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcws.2012.04.002>
- 15.Diah KA, Sundoro A, Sudjatmiko G. Antibacterial activity of Indonesian local honey against strains of P. Aeruginosa, S. Aureus and MRSA. J Plast Rekonstruksi [Internet]. 2012 ;1(2):177-81.  
Available from: [www.jpjournal.com/index.php/jpr/article/download/54/33](http://www.jpjournal.com/index.php/jpr/article/download/54/33)
- 16.Yaghoobi R, Kazerouni A, Kazerouni O. Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: A review. Jundishapur J Nat Pharm Prod [Internet]. 2013;8(3):100-4. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24624197>
- 17.Wiati FF, Armalina, Desy. Pengaruh madu terhadap gambaran mikroskopis duodenum pada tikus wistar yang diberi monosodium glutamat. Tesis. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro. 2015.
- 18.Mustaba R, Winaya IO, Ketutberata I. Studi histopatologi lambung pada tikus putih yang diberi madu sebagai pencegah ulkus lambung yang diinduksi aspirin. Indonesia Medicus Veterinus. 2012;1(4):471 – 482.
- 19.Barthel M, Hapfelmeier S, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, Pfeffer K, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a Salmonella enterica serovar Typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. Infect Immun. 2003;71(5):2839-58
- 20.Greenberg, JS. Comprehensive Stress Management. Ed ke7. New York: MC Grew-Hill Inc; 2002.
- 21.Nuraeni, Dindarti. Pengaruh pemberian aspirin dosis toksik peroral terhadap gambaran histopatologi gaster,duodenum, dan jejunum tikus wistar.Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro. 2007.
- 22.Smith CM, Reynard AM. Textbook of Pharmacology. Philadelphia:W.B.Saunders Company; 1992: 424.
- 23.Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2001;15(5):691-703. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152169180190229>  
XAvailable from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2137326>
- 24.Mustaba R, Winaya IO, Ketutberata I. Studi histopatologi lambung pada tikus putih yang diberi madu sebagai pencegah ulkus lambung yang diinduksi aspirin. Indonesia Medicus Veterinus. 2012;1(4):471 – 482.
- 25.Özkök A, D'arcy B, Sorkun K. Total phenolic acid and total flavonoid content of turkish pine honeydew honey. J ApiProduct ApiMedical Sci. 2010;2(2):65-71.
- 26.Schmidt CG, Gonçalves LM, Prietto L, Hackbart HS, Furlong EB. Antioxidant activity and enzyme inhibition of phenolic acids from fermented rice bran with fungus Rizhopus oryzae. Food Chem. 2014;146:371-377.
- 27.Zhang S, Lu B, Han X, et al. Protection of the flavonoid fraction from Rosa laevigata Michx fruit against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. Food Chem Toxicol. 2013;55:60-69.
- 28.Mota KS de L, Dias GEN, Pinto MEF, Luiz-Ferreira A, Souza-Brito ARM, Hiruma-Lima CA, et al. Flavonoids with gastroprotective activity. Molecules [Internet]. 2009 Mar 3;14(3):979-1012.
- 29.Rodríguez-Serrano F, Mut-Salud N, Álvarez PJ, Aránega A, Garrido JM, Carrasco E. Antioxidant intake and antitumor therapy: toward nutritional recommendations for optimal results. Oxid Med Cell Longev. 2015;2016:1-19.
- 30.Marianti A, Utami NR, Christijanti W. Aktivitas antioksidan madu floral terhadap profil lipid darah tikus putih hiperlipidemik. Saintek. 2013;11(1):1-8.