

Peran Flavonoid Sebagai Antiulser dan Antioksidan pada Ulkus Duodenum

Aulia Jannatuz Zahra¹, Susianti², Terza Aflika Happy³, Tri Umiana Soleha³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Histologi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Mikrobiologi, Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Ulkus duodenum merupakan suatu kondisi patologis yang ditandai dengan kerusakan mukosa duodenum akibat ketidakseimbangan antara faktor protektif dan faktor agresif, seperti asam lambung dan pepsin. Faktor utama yang berkontribusi terhadap perkembangan ulkus ini meliputi infeksi *Helicobacter pylori*. Selain itu penggunaan jangka panjang obat golongan *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) juga menjadi faktor terjadinya ulkus duodenum tersebut. Di Indonesia, prevalensi ulkus duodenum mencapai 11–14%. Flavonoid, sebagai senyawa bioaktif dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan anti-ulser, telah banyak diteliti karena potensinya dalam pengelolaan ulkus peptikum, termasuk ulkus duodenum. Flavonoid diketahui berperan dalam penghambatan sekresi asam lambung, stimulasi produksi mukus, serta perlindungan terhadap mukosa gastrointestinal melalui mekanisme sitoprotektif dan antioksidatif yaitu dengan menghambat reaksi oksigen spesies. Selain itu, flavonoid memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan *H. pylori*, sehingga berkontribusi dalam menekan patogenesis ulkus yang disebabkan bakteri tersebut. Flavonoid juga berperan dalam meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung dan modulasi enzim yang berperan dalam pertahanan epitel gastrointestinal. Meskipun memiliki berbagai manfaat, tantangan utama dalam pemanfaatan flavonoid adalah bioavailabilitas yang rendah serta potensi toksisitas pada dosis tinggi. Dalam hal itu, kajian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas, keamanan, serta optimalisasi formulasi flavonoid guna meningkatkan ketersediaan alternatif pengobatan dari bahan alam dan penerapannya dalam terapi klinis ulkus peptikum.

Kata Kunci: Antioksidan, anti-ulser, flavonoid, ulkus duodenum

Effects of Flavonoids on Duodenal Ulcer: Analysis of Anti-Ulcer Action and Antioxidant Properties

Abstract

Duodenal ulcer is a pathological condition characterized by damage to the duodenal mucosa due to an imbalance between protective and aggressive factors, such as gastric acid and pepsin. The primary factors contributing to the development of this ulcer include *Helicobacter pylori* infection. Additionally, prolonged use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) is also a significant factor in the occurrence of duodenal ulcers, as these drugs inhibit prostaglandin synthesis, which plays a crucial role in mucosal protection. In Indonesia, the prevalence of duodenal ulcers is estimated to be around 11–14%. Flavonoids, as bioactive compounds with antioxidant, anti-inflammatory, and anti-ulcer properties, have been widely studied for their potential in the management of peptic ulcers, including duodenal ulcers. Flavonoids have been shown to inhibit gastric acid secretion, stimulate mucus production, and protect the gastrointestinal mucosa through cytoprotective and antioxidative mechanisms, specifically by inhibiting reactive oxygen species (ROS). Furthermore, flavonoids have the ability to suppress *H. pylori* growth, thereby contributing to the prevention of ulcer pathogenesis caused by this bacterium. Flavonoids also enhance blood flow to the gastric mucosa and modulate enzymes involved in epithelial defense. Despite these benefits, the main challenges in utilizing flavonoids are their low bioavailability and potential toxicity at high doses. Therefore, further studies are essential to evaluate the efficacy, safety, and formulation optimization of flavonoids to enhance their availability as a natural therapeutic alternative and their application in the clinical treatment of peptic ulcers.

Keyword : Antioxidant, anti-ulcer, duodenal ulcer, flavonoid

Korespondensi : Aulia Jannatuz Zahra., alamat Jl. Abdul Muis No. 14, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, Hp 085180521315, e-mail : zahradairobi@gmail.com

Pendahuluan

Ulkus duodenum merupakan suatu kondisi yang umumnya ditanda dengan kerusakan pada permukaan mukosa duodenum. Ulkus duodenum adalah salah satu bentuk penyakit ulkus peptikum yang mencakup ulkus gaster. Ulkus duodenum umumnya terjadi akibat beberapa etiologi seperti infeksi dari *Helicobacter pylori* dan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) jangka panjang. Pada infeksi *Helicobacter pylori*, akan terjadi peradangan pada mukosa duodenum sehingga terjadi kerusakan lapisan pelindung mukosa. Sedangkan pada individu yang mengonsumsi NSAID jangka panjang dapat terjadi penghambatan sintesis prostaglandin sehingga terjadi kerusakan akibat dari peningkatan asam lambung.¹

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, terdapat sekitar 10% populasi di Amerika Serikat yang mengalami ulkus peptikum mencakup ulkus duodenum. Di Indonesia jumlah kematian yang disebabkan oleh ulkus peptikum telah mencapai 1.081 kasus, hal ini setara dengan 0,08% dari total kematian yang ada. Prevalensi ulkus duodenum sangat bervariasi di berbagai negara. Perbedaan yang ada seringkali dipengaruhi oleh tingkat infeksi bakteri *H. pylori* dan penggunaan NSAID jangka panjang. Prevalensi ulkus peptikum, yang termasuk ulkus duodenum, di Indonesia telah mencapai angka kisaran 11-14% pada pria dan 8-11% pada wanita yang berada pada rentang usia 20-50 tahun. Beberapa kota besar juga telah menunjukkan angka kejadian yang cukup signifikan dengan Medan yang berada pada angka 81,6%, Surabaya 31,2%, dan Jakarta 50%. Hal ini secara keseluruhan memberikan gambaran bahwa ulkus duodenum dapat menjadi suatu masalah kesehatan yang cukup serius serta memerlukan perhatian dalam tatalaksana dan pencegahannya.²

Ada banyak upaya tata laksana yang dapat dilakukan untuk mengatasi ulkus duodenum seperti halnya penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) sebagai salah

satu pengobatan *first line* pengobatan segi farmakologis, selain itu pengobatan untuk ulkus juga dapat menggunakan pengobatan alternatif berupa konsumsi flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa bioaktif yang ditemukan dalam berbagai jenis tanaman yang memiliki potensi manfaat kesehatan, senyawa ini dikenal karena sifatnya yang kaya antioksidan, anti-inflamasi, antikanker, serta anti-ulser. Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa konsumsi flavonoid yang cukup dapat berkontribusi dalam kesehatan secara keseluruhan dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Meskipun flavonoid menawarkan berbagai manfaat di bidang kesehatan, bioavailabilitasnya dapat bervariasi tergantung pada sumber makanan serta cara pengolahannya.³

Flavonoid yang memiliki efek anti-ulser dan antioksidan pada sistem pencernaan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rosa dan Fadila (2023), menunjukkan bahwa flavonoid dapat melindungi lambung melalui beberapa mekanisme seperti penghambatan sekresi asam lambung dan perlindungan terhadap mukosa lambung dan intestinal. Flavonoid memiliki peran sebagai agen anti-sekresi serta sitoprotektif yang dapat membantu mengurangi kerusakan akibat asam lambung dan pepsin. Mekanisme lain seperti penghambatan reseptor M3 dan H-2 (histamin) serta menghalangi pompa proton lambung melalui mekanisme penghambatan yang kompetitif.

Flavonoid juga berperan dalam mempertahankan fungsi *barrier* usus, modulasi aktivitas enzim, dan mengatur sekresi lambung. Beberapa hal ini memberikan efek proteksi yang cukup penting. Flavonoid yang banyak ditemukan dalam beberapa makanan dan minuman layaknya teh dan buah yang berpotensi sebagai pengobatan untuk ulkus peptikum dengan efek samping yang lebih rendah jika dibandingkan dengan obat-obatan konvensional.⁴

Dari pemaparan diatas, *literature review* ini memiliki tujuan untuk

mengeksplorasi sifat dari senyawa bioaktif flavonoid yang memiliki potensi dalam penatalaksanaan ulkus duodenum.

Isi

Flavonoid adalah senyawa polifenol dengan struktur kimia yang cukup unik serta dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori jika dilihat dari struktur dan karakteristiknya. Struktur dasar flavonoid terdiri dari dua cincin aromatic A dan B yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon membentuk cincin C. Variasi ini dalam substitusi pada cincin-cincin dapat menghasilkan berbagai jenis flavonoid antara lain seperti; flavon, flavonol, isoflavon, dan antosianin. Flavonoid jenis flavon umumnya memiliki struktur dasar flavonoid dengan ketidakjenuhan pada posisi dua, sementara pada flavonol yang mirip dengan flavonoif memiliki gugus hidroksil tambahan pada posisi tiga. Isoflavon yang memiliki cincin B terikat pada posisi tiga dari rantai C, cukup berbeda dengan flavon dan flavonol. Flavonoid yang memberikan warna merah, biru, ataupun ugu pada tanaman dengan struktur yang mengandung gugus gula lebih banyak dikenal sebagai antosianin.⁵

Menurut penelitian yang dilakukan sebelumnya, penggunaan flavonoid jenis quercetin menunjukkan efek perlindungan terhadap ulkus peptikum akut. Quercetin melindungi mukosa terhadap kerusakan yang ada dengan mekanisme pengurangan stres oksidatif dan meningkatkan pertahanan antioksidan. Penelitian lebih lanjut juga perlu dilakukan untuk meneliti lebih lanjut mengenai aplikasi terapeutik quercetin dalam pengobatan ulkus peptikum.⁶

Menurut penelitian lain yang meneliti flavonoid jenis rutin untuk pengobatan ulkus peptikum, terutama pada ulkus duodenum, rutin menunjukkan adanya potensi terapeutik untuk pengobatan ulkus duodenum namun bioavailibitas oralnya yang terbatas menjadi kendala utama. Hal ini disebabkan karena solubilitas air yang buruk serta kebutuhan untuk dihidrolisis menjadi quercetin supaya dapat diserap

dengan mudah. Kadar rutin yang sangat rendah dalam plasma setelah pemberian secara intravena menandakan metabolisme pertama yang luas jika dibandingkan quercetin yang jauh lebih tinggi. Kurangnya protokol pengobatan dan regimen dosis yang terstandarisasi juga menjadi salah satu hambatan sehingga perlu dilakukan uji klinis yang kuat untuk menilai keamanan dan efikasi rutin.⁷

Catechin yang merupakan salah satu jenis flavonoid terkandung pada teh hijau juga memiliki efek gastroprotektif dan anti-ulser yang signifikan. Dengan adanya efek antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat, penelitian yang telah dilakukan telah menunjukkan bahwa catechin dan derivatnya dapat melindungi labung dan usus dari kerusakan yang disebabkan oleh obat-obatan jenis NSAID. Catechin bekerja dengan mengurangi peradangan serta stres oksidatif di saluran pencernaan serta meningkatkan produksi mukus. Catechin terbukti memiliki kontribusi pada pengaturan proses biokimia yang mendukung kesehatan lambung dan menjadikannya kandidat potensial untuk pengobatan ulkus peptikum.⁸

Flavonoid yang memiliki mekanisme anti-ulser efektif dalam melindungi saluran cerna dari kerusakan dengan mengatur sekresi asam lambung dan aktivitas pepsin. Mekanisme lain dari efek anti-ulser penghambatan sekresi asam lambung yang berlebih yang mirip dengan obat penghambat pompa proton (PPI). Flavonoid juga memiliki peran dalam peningkatan produksi mukus serta bikarbonat yang dapat melindungi epitel lambung dari kerusakan akibat asam, mereka juga dapat mengurangi kadar gastrin, somatostatin, dan histamin.⁹

Peningkatan kadar prostaglandin juga dapat mempercepat proses penyembuhan mukosa yang rusak sehingga memungkinkan flavonoid menjadi salah satu agen terapi untuk pengobatan ulkus peptikum seperti ulkus gaster dan ulkus duodenum. Efek sitoprotektif yang dimiliki flavonoid dalam memperbaiki kerusakan mukosa lambung melibatkan peningkatan

aliran darah ke area yang rusak sehingga membantu proses penyembuhan. Pada penelitian sebelumnya telah terbukti bahwa flavonoid dapat mengatur sekresi asam lambung dan menghambat aktivitas enzim yang memiliki kontribusi dalam kerusakan mukosa dan menjaga integritas mukosa lambung.^{9,10}

Flavonoid memiliki mekanisme antioksidan terutama dalam kemampuannya untuk menangkap radikal bebas serta mengurangi stres oksidatif. Flavonoid yang berfungsi dengan cara menyumbangkan atom hydrogen kepada radikal bebas sehingga membantu stabilisasi molekul tersebut untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada sel. Struktur flavonoid yang kaya dengan gugus hidroksil akan memungkinkan proses transfer hydrogen berlangsung cepat dan efisien untuk meningkatkan kekuatan antioksidan. Flavonoid juga dapat mengkhelasi ion logam yang memiliki peran dalam reaksi oksidasi serta mencegah oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL). Mekanisme ini merupakan hal yang cukup krusial untuk melindungi sel tubuh dari kerusakan akibat *Reactive Oxygen Species* (ROS) selama metabolisme.¹¹ Flavonoid pada daun *Juniperus phoenicea* dengan konsentrasi 11,33 mg QE/g dapat secara signifikan mengurangi kadar malindialdehid (MDA) dan lapisan dermal kaki tikus yang telah diinduksi kereagenan. Hal ini disebabkan karena flavonoid pada daun tersebut dapat meningkatkan mekanisme enzim antioksidan.¹²

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Nastavia (2024), efek ekstrak bunga telang yang mengandung flavonoid terhadap nekrosis duodenum pada tikus yang diinduksi MSG menunjukkan hasil bahwa pemberian flavonoid dapat secara signifikan mengurangi jumlah sel nekrosis dengan mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi yang dimilikinya. Dosis yang lebih tinggi dari ekstrak juga dapat memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap kerusakan pada duodenum.¹³

Penelitian lainnya yang mengeksplorasi kombinasi perasan daun

cincau dengan kulit manggis juga menunjukkan efek gastroprotektid yang kuat dengan mekanisme mengurangi indeks ulkus dan kerusakan pada mukosa lambung. Flavonoid dalam kombinasi ini telah terbukti efektif untuk menurunkan ekspresi COX-2 (*cyclooxygenase-2*). Flavonoid juga memberikan gambaran aktivitas antioksidan yang cukup penting. Pada penelitian yang dilakukan oleh Utama (2020), menemukan bahwa flavonoid juga dapat meningkatkan kadar *glutathione* lambung sehingga terjadi proses perlindungan sel lambung terhadap stres oksidatif.^{14,15}

Ulkus peptikum umumnya diberikan tatalaksana berupa obat anti-ulser konvensional seperti PPI dan antagonis H-2. Namun sekarang diketahui bahwa flavonoid dapat menjadi salah satu alternatif atau tambahan terapi dalam ulkus peptikum karena potensi gastroprotektifnya. PPI yang bekerja dengan menghambat enzim H⁺/K⁺ ATPase pada sel parietal lambung terbukti efektif dalam mengurangi sekresi asam lambung dengan keterbatasan seperti efek samping jangka panjang dan risiko infeksi gastrointestinal. Di sisi lain, flavonoid memiliki mekanisme yang cukup serupa seperti PPI yaitu mengurangi sekresi asam lambung, meningkatkan produksi mukus, dan kaya akan sifat antioksidan serta anti-inflamasi. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa flavonoid jenis quercetin dan morin memiliki mekanisme yang sama seperti PPI dengan menghambat enzim H⁺/K⁺ ATPase. Kombinasi flavonoid dengan PPI dapat meningkatkan efektivitas pengobatan ulkus dengan mengurangi efek samping dari penggunaan PPI jangka panjang.^{16,17}

Pengobatan menggunakan flavonoid dalam dosis terapi telah menunjukkan sebuah potensi yang cukup terintegritas sebagai agen terapeutik namun perlu untuk dilakukan pemeriksaan pada aspek keamanan karena adanya kemungkinan efek samping serta interaksi dengan obat lain. Flavonoid yang tidak sedikit ditemukan dalam berbagai tanaman memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi yang

berperan dalam inhibisi biosintesis prostaglandin dengan menghambat COX-2.^{18,19}

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa flavonoid dapat memiliki efek toksik pada dosis yang tinggi. Pada uji toksisitas memberikan hasil bahwa beberapa ekstrak tanaman dengan kandungan flavonoid didalamnya memiliki nilai LD50 yang cukup bervariasi, pada dosis tinggi tersebut dapat menyebabkan gejala toksik seperti adanya penurunan aktivitas jantung, kejang, serta peningkatan risiko pendarahan jika dikombinasikan dengan obat lain seperti antikoagulan.^{20,21}

Flavonoid memang dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan ulkus peptikum, namun penting untuk dilakukan evaluasi secara menyeluruh terhadap dosis yang akan digunakan dan potensi interaksi dengan obat lain untuk memastikan keamanan dari penggunaannya dalam praktiknya.

Ringkasan

Ulkus duodenum merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan adanya kerusakan pada mukosa duodenum, umumnya disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori* dan adanya penggunaan obat NSAID jangka panjang. Prevalensi ulkus peptikum, termasuk dari ulkus duodenum, dapat tergolong tinggi dengan angka 10% pada populasi Amerika Serikat dan sekitar 11-14% di Indonesia. Flavonoid yang merupakan senyawa bioaktif ditemukan terkandung dalam berbagai jenis tanaman memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-ulser dapat membantu melindungi saluran pencernaan dan menjadi salah satu pilihan alternatif tatalaksana pada ulkus peptikum.

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa flavonoid jenis quercetin dan morin dapat membantu penghambatan sekresi asam lambung dan melindungi mukosa saluran pencernaan. Meskipun begitu, flavonoid yang memiliki potensi terapeutik untuk ulkus peptikum perlu dievaluasi terkait keamanan dosis penggunaannya. Beberapa studi juga telah

menunjukkan bahwa penggunaan dosis tinggi dari flavonoid dapat menyebabkan berbagai efek toksik seperti penurunan aktivitas jantung hingga risiko pendarahan jika dikombinasikan dengan antikoagulan. Hal ini menjadi salah satu perhatian untuk mempertimbangkan dosis yang tepat dan potensi interaksi dengan obat lainnya untuk memastikan keamanan penggunaan flavonoid.

Simpulan

Flavonoid menunjukkan adanya manfaat potensi sebagai terapi untuk ulkus duodenum dengan efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-ulser yang dimiliki dengan mekanisme perlindungan mukosa, penurunan sekresi asam lambung, meningkatkan sekresi produksi mukus, dan menghambat aktivitas enzim yang merusak mukosa. Berdasarkan penelitian sebelumnya, flavonoid jenis quercetin merupakan flavonoid yang paling efektif dalam mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif dan peradangan di saluran cerna.

Meskipun flavonoid memiliki banyak sekali manfaat kesehatan terutama pada saluran pencernaan, tantangan seperti bioavailabilitas yang rendah serta potensi toksisitas pada dosis tinggi juga perlu untuk diberi perhatian. Flavonoid dapat menjadi alternatif atau tambahan terapi untuk tatalaksana ulkus peptikum terutama jika dikombinasikan dengan obat konvensional seperti PPI. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui keamanan dan efektivitas penggunaan flavonoid dalam praktik klinis.

Daftar Pustaka

1. Ocasio Quinones GA, Woolf A. *Duodenal Ulcer.*; 2024. Accessed December 3, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557390/>
2. Zulfi F 'Azim, Ajani AT, Elvira M, Marni L, Novera M, Sari PM. Aplikasi Tindakan Keperawatan Penurunan Tingkat Nyeri Terhadap Agen Cidera Ulkus Peptikum. *Jurnal Keperawatan Medika.* 2023;2(1):241-252.

3. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016;5:e47.
4. Rosa FL, Fadilah. Studi Pendekatan Molekuler Modeling Senyawa Golongan Flavonoid Sebagai Antiulcer Pada Tukak Lambung. *Prosiding KONGRES XV & HUT KE – 52 PAAI 2023 - 4 th LUMMENS: "The Role of Gut-Brain Axis in Indonesian Human Development."* Published online 2023:605-622.
5. Safe S, Jayaraman A, Chapkin RS, Howard M, Mohankumar K, Shrestha R. Flavonoids: structure–function and mechanisms of action and opportunities for drug development. *Toxicol Res*. 2021;37(2):147-162.
6. Coşkun Ö, Kanter M, Armutçu F, Çetin K, Kaybolmaz B, Yazgan Ö. Protective Effects Of Quercetin, A Flavonoid Antioxidant, In Absolute Ethanol-Induced Acute Gastric Ulcer. *Electronic Journal of General Medicine*. 2016;1(3):37-42.
7. Akash SR, Tabassum A, Aditee LM, et al. Pharmacological insight of rutin as a potential candidate against peptic ulcer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;177:116961.
8. Serafim C, Araruna ME, Júnior EA, Diniz M, Hiruma-Lima C, Batista L. A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer (2010–2020). *Molecules*. 2020;25(22):5431.
9. Zhang W, Lian Y, Li Q, et al. Preventative and Therapeutic Potential of Flavonoids in Peptic Ulcers. *Molecules*. 2020;25(20):4626.
10. Wu Y, Guo Y, Huang T, et al. Licorice flavonoid alleviates gastric ulcers by producing changes in gut microbiota and promoting mucus cell regeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;169:115868.
11. Hassanpour SH, Doroudi A. Review of the antioxidant potential of flavonoids as a subgroup of polyphenols and partial substitute for synthetic antioxidants. *Avicenna J Phytomed*. 2023;13(4):354-376.
12. Zouari Bouassida K, Makni S, Tounsi A, Jlaiel L, Trigui M, Tounsi S. Effects of Juniperus phoenicea Hydroalcoholic Extract on Inflammatory Mediators and Oxidative Stress Markers in Carrageenan-Induced Paw Oedema in Mice. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-11.
13. Nastavia C. *Pengaruh Ekstrak Bunga Telang (Clitoria Ternatea L.) Terhadap Nekrosis Duodenum*. Skripsi. Universitas Islam Sultan Agung; 2024.
14. Widyaningsih W, Sary EN, Halimah DN, Jannah WOM. Efek Gastroprotektif Kombinasi Perasan Daun Cincau dan Kulit Manggis Pada Tikus yang Diinduksi Etanol. *Traditional Medicine Journal*. 2018;23(2):103-112.
15. Utama BW. *Analisis Kadar GSH Pada Lambung Tikus Model Gastritis Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah*. Skripsi. Universitas Jember; 2020.
16. Cleveland Clinic. Proton Pump Inhibitors. Cleveland Clinic.
17. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
18. Amelia EK. Review Artikel: Tanaman Obat yang Memiliki Aktivitas Antipiretik Secara In Vivo. *Jurnal Farmasetis*. 2022;11(1):67-76.
19. Desiani E, Mardiana TY, Madusari BD, Hidayat FN. Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Daun Mangrove (Rhizophora mucronata) pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat Dengan Metode Writhing Reflex. *Cendekia Journal of Pharmacy*. 2022;6(2):307-317.
20. Mustapa MA, Tuloli TS, Mooduto AM. Uji Toksisitas Akut Yang Diukur Dengan Penentuan Ld50 Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (Syzygium aromaticum L.) Terhadap Mencit (Mus musculus) Menggunakan Metode Thompson-Weil. *Jurnal Sains dan Teknologi*. 2018;1(1):105-117.
21. Putra HM, Sulaeman A, Istiqomah AN, Nurfadilah I. Penetapan Toksisitas Akut dan Subkronik pada Ekstrak

Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L. err). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2023;27(3):125-128.