

## PENGARUH JUS BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIK SIMETIDIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Siti Julaicha, Adam M. Ramadhan, Rolan Rusli

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan FARMAKA TROPIS, Fakultas Farmasi,  
Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur

Email : [sitijulaicha@gmail.com](mailto:sitijulaicha@gmail.com)

### ABSTRACT

*Drugs used with foods or drinks can affect the drug effects. This study aims to observe the effect of papaya juice (*Carica papaya* L.) to the pharmacokinetics profile of cimetidine in white rats. The animal were randomly in three group. Group 1 (cimetidine) was given a single oral cimetidine 3,6 mg/200gBW. Group 2 (cimetidine and papaya juice dose I) was given cimetidine 3,6 mg/200gBW together with papaya juice 4,5 g /200gBW. Group 3 (cimetidine and papaya juice dose II) was given cimetidine 3,6 mg/200gBW together with papaya juice 9 g /200gBW. The serial blood was collected for 4 hours on lateralis vein of rats tail. Determination of cimetidine in plasma performed by spectrophotometer UV. The pharmacokinetic parameters of cimetidine were calculated by regresi linear method and residual method and were analyzed by One Way ANOVA using 95 % confidence interval. Based on research results showed that the group II and group III increased of  $k_a$ ,  $C_{pmaks}$ ,  $t_{maks}$ ,  $Cl$ ,  $AUC$  and decreased  $k_e$ ,  $t_{1/2ab}$  and  $t_{1/2el}$ . Group III provides the most affect the cimetidine pharmacokinetics profile with decreased absorption and elimination and increased metabolism of cimetidine in rat.*

**Key words:** Cimetidine, Papaya, Pharmacokinetics

### ABSTRAK

Obat yang digunakan bersamaan dengan makanan atau minuman dapat mempengaruhi efek terapi obat tersebut. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh jus buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap profil farmakokinetik simetidin pada tikus putih. Hewan uji dikelompokkan secara acak dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok I (simetidin) diberikan simetidin tunggal dosis 3,6 mg/200gBB peroral. Kelompok II (simetidin dan jus pepaya dosis I) diberikan simetidin dosis 3,6 mg/200gBB bersamaan dengan jus buah pepaya dosis 4,5 g/200gBB. Kelompok III (simetidin dan jus pepaya dosis II) diberikan simetidin dosis 3,6 mg/200gBB bersamaan dengan jus buah pepaya dosis 9 g/200gBB. Cuplikan darah hewan uji diambil selama 4 jam pada *vena lateralis* ekor tikus. Penetapan kadar simetidin pada plasma dilakukan dengan spektrofotometer UV. Parameter farmakokinetik dihitung menggunakan metode regresi linear dan metode residual selanjutnya diuji secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dengan tingkat kepercayaan 95%. Berdasarkan hasil penelitian memperlihatkan bahwa kelompok II dan kelompok III terjadi peningkatan pada parameter  $k_a$ ,  $C_{pmaks}$ ,  $t_{maks}$ ,  $Cl$ ,  $AUC$  dan terjadi penurunan pada parameter  $k_e$ ,  $t_{1/2ab}$  dan  $t_{1/2el}$ . Kelompok III memberikan pengaruh yang paling kuat terhadap profil farmakokinetik simetidin yaitu dengan menurunkan parameter absorpsi dan eliminasi serta meningkatkan parameter metabolisme simetidin pada tikus.

Kata kunci: Simetidin, Pepaya, Farmakokinetik

## PENDAHULUAN

Angka prevalensi ulkus peptikum yang masih cukup besar. Perkiraan kejadian tahunan sebesar 19,4-57,0 per 100.000 orang [5]. Ulkus peptikum termasuk masalah kesehatan terbesar yang menempatkan pasien pada risiko tinggi komplikasi berulang dan kematian. Golongan obat antagonis reseptor H<sub>2</sub> seperti Simetidin efektif menurunkan persentasi pasien yang berisiko mengalami ulkus peptikum. Simetidin meningkatkan pH dengan menekan sekresi ion-ion hidrogen lambung [2].

Interaksi dapat dikatakan terjadi ketika efek dari satu obat diubah dengan kehadiran obat lain, herbal, makanan atau minuman. Hasilnya dapat berbahaya jika interaksi menyebabkan peningkatan toksisitas obat. Interaksi obat dapat membahayakan baik dengan meningkatkan toksisitas obat atau dengan mengurangi khasiatnya. Namun interaksi beberapa obat menguntungkan dengan meningkatkan sinergisitas efek obat tertentu [1].

Secara tradisional buah pepaya telah banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat ulkus peptikum. Hal ini diduga adanya kandungan senyawa flavonoid, fenol dan antioksidan yang terkandung di dalam buah pepaya yang dapat meningkatkan sekresi prostaglandin di lambung serta mencegah pembentukan radikal bebas dan meminimalisir luka akibat reaksi oksidasi [4].

Senyawa seperti antioksidan pada buah pepaya memiliki efek sebagai penghambat enzim sitokrom P450 yang dapat mempengaruhi nilai beberapa parameter profil farmakokinetik dari simetidin. Efek penghambatan ini menyebabkan nilai beberapa parameter profil farmakokinetik simetidin meningkat 1-2 kali lipat. Interaksi ini

dapat dilihat pengaruhnya dari profil farmakokinetik simetidin yang dihasilkan ketika Simetidin diberikan bersamaan dengan suatu minuman seperti jus buah pepaya. Untuk mengetahui profil dari suatu obat akibat dari pengaruh suatu minuman, perlu diketahui terlebih dahulu kadar obat utuh dalam darah baik dalam bentuk tunggal maupun bersamaan dengan minuman.

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka penelitian yang berjudul "Pengaruh Jus Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Profil Farmakokinetik Simetidin pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Aluminium foil, aquadest, etil asetat, kertas saring, metanol, simetidin baku standar, sanmetidin, jus buah pepaya (*Carica papaya* L.), EDTA 5%, dan *Tricloroasetat acid* (TCA) 5%.

### Peralatan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang pengaduk dan sendok tanduk, *beaker glass* 50 mL dan 100 mL, corong kaca, cawan porselen, *holder* tikus, kaca arloji, labu takar 10 mL, labu takar 5 mL, labu takar 50 mL, kandang hewan uji, lemari pembeku (*freezer*), *micropipet* 100 dan 1000  $\mu$ L (*Hamilton*), neraca analitik, oven, pencampur (*vortex mixer*), pemusing (*sentrifuge*), *blender*, pipet tetes, pipet ukur berbagai ukuran, pisau cukur (*gilette*), gunting biologis, plester, *Spektrofotometer UV-Visible*, spuit oral 1 mL dan 3 mL, mikrotube *ependroff*, tabung reaksi 3 mL dan 10 mL dan rak tabung reaksi.

## Hewan uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar usia 2-3 bulan dengan berat antara 170-250 gram. Hewan uji dikelompokkan menjadi 3 kelompok dengan 3 hewan uji pada masing-masing kelompok. Tiga kelompok tersebut yaitu kelompok simetidin dimana hewan uji diberi perlakuan simetidin dosis 3,6 mg/200gBB, kelompok perlakuan I yaitu hewan uji diberi perlakuan simetidin 3,6 mg/200gBB dan jus pepaya dosis 1 (4,5 g/200gBB) serta kelompok perlakuan 2 dimana hewan uji diberi perlakuan simetidin dan jus pepaya dosis 2 (9 g/200gBB).

## Prosedur

### Pengumpulan sampel

Pada penelitian ini menggunakan sampel yang berasal dari di wilayah Lempake Samarinda Kalimantan Timur. Sampel yang diambil merupakan buah pepaya siap panen yang berusia 3 bulan dimana warna daging buahnya jingga dan timbul aroma pepaya yang harum dan khas. Pepaya diolah menjadi jus dengan menggunakan blender tanpa tambahan air. Jus buah pepaya yang dihasilkan disimpan pada tempat yang bersih dan segera digunakan dalam penelitian.

### Pembuatan suspensi simetidin

Na CMC ditimbang sebanyak 14,4 mg kemudian ditaburkan di atas aquadest sebanyak 10 mL. Dibiarkan beberapa menit hingga mengembang kemudian ditambahkan serbuk Simetidin setelah mengembang sebanyak 3,6 mg dan digerus hingga homogen jika perlu dapat dilakukan pemanasan.

## Penetapan Kadar Simetidin Dalam Darah

### Pengambilan Sampel Darah

Tikus putih jantan Wistar dengan berat badan 170-250 gram dipuasakan selama 10 jam sebelum diberi perlakuan. Sampel darah diambil selama 4 jam dari pukul 10.00 hingga pukul 13.00 WITA. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui vena lateralis ekor tikus. Pengambilan sampel darah dilakukan pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 hingga 240.

### Penetapan Kadar Simetidin dengan Metode Spektrofotometri UV

Diambil darah sebanyak 0,25 mL yang di dalam tabung mikrotube yang telah terdapat EDTA 0,25 mL. Tambahkan TCA 0,5 mL, divortex dan disentrifuse dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Lapisan bening dipindahkan ke dalam tabung lain dan ditambahkan etil asetat 2 mL. Setelah itu campuran di vortex kemudian disentrifugasi. Pisahkan lapisan etil asetat (lapisan atas) ke tabung lain. Lapisan tersebut diuapkan dalam oven pada suhu 60°C. Selanjutnya sampel diuji dengan spektrofotometer UV panjang gelombang 217,2 nm.

### Parameter Farmakokinetik Simetidin dalam Darah

Parameter farmakokinetik yang dihitung yaitu tetapan laju eliminasi ( $k_e$ ), waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$ ), tetapan laju absorpsi ( $k_a$ ), waktu paruh absorpsi ( $t_{1/2_{abs}}$ ), waktu puncak ( $t_{maks}$ ), konsentrasi plasma puncak ( $C_{p_{maks}}$ ), Klirens (Cl) dan *area under curve* (AUC). Parameter farmakokinetik dihitung dengan menggunakan metode regresi linear dan metode residual kemudian hasilnya dianalisa dengan ANOVA satu arah dengan derajat kepercayaan 95% ( $p < 0,05$ ) dilanjutkan dengan uji lanjutan Mann-Whitney U.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pengambilan dan Pengolahan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini berasal dari di wilayah Lempake Samarinda Kalimantan Timur. Sampel yang diambil kemudian diolah menjadi jus buah pepaya.

### Penetapan Kadar Simetidin Dalam Darah

Penelitian ini diawali dengan memuasakan hewan uji selama 10 jam. Hal ini dilakukan untuk mengkondisikan hewan uji dan meminimalisir interaksi obat terhadap zat lain yang masuk ke dalam tubuh hewan uji yang dapat mengganggu hasil penelitian. Hewan uji yang digunakan adalah sehat, berjenis kelamin jantan, dan berusia dalam rentang 2-3 bulan. Hal ini bertujuan untuk menghindari pengaruh hormon dan fungsi alat tubuh yang berkaitan dengan usia.

### Penetapan Kadar Simetidin dengan Metode Spektrofotometri UV.

Prinsip penetapan kadar dalam penelitian ini adalah dengan mengekstraksi simetidin yang terdapat dalam sampel darah sehingga yang didapatkan merupakan simetidin dalam bentuk utuh. EDTA digunakan sebagai antikoagulan untuk mendapatkan bagian plasma darah. Kemudian TCA digunakan untuk memisahkan plasma dengan protein-protein pengikat darah dan komponen-komponen darah lainnya yang memiliki berat molekul yang lebih besar. Senyawa etil asetat berfungsi sebagai senyawa yang mengekstraksi simetidin dari darah. Pelarut etil asetat dapat meningkatkan efisiensi proses ekstraksi simetidin dimana akan dihasilkan simetidin utuh yang tidak dipengaruhi

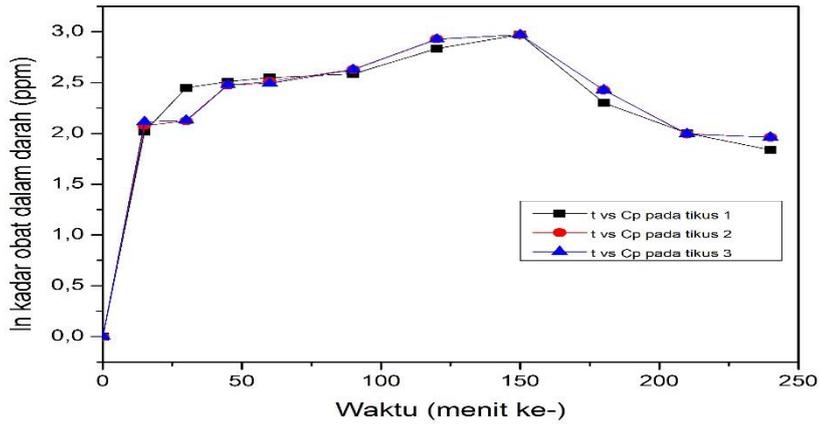
faktor biologi lainnya. Proses ekstraksi simetidin dilanjutkan dengan pemanasan di dalam oven pada temperature 60°C yang bertujuan untuk mempercepat proses penguapan dari etil asetat tanpa merusak senyawa dari simetidin, sehingga yang tertinggal hanya kristal simetidin utuh. Kristal-kristal simetidin yang dihasilkan kemudian dilarutkan dengan metanol yang selanjutnya diukur kadarnya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 217,2 nm.

### Penentuan Profil Farmakokinetika

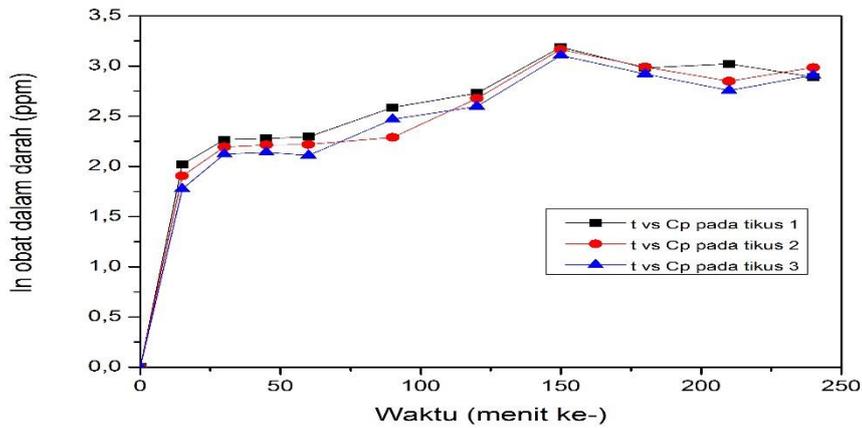
Kadar obat dalam darah pada kelompok simetidin menunjukkan peningkatan dari menit ke-0 hingga menit ke-120 dan mencapai kadar puncak pada menit ke-150. Setelah mencapai kadar puncak, kadar obat dalam darah mengalami penurunan hingga menit ke-240. Pola kurva kadar simetidin perlakuan simetidin (3,6 g/200gBB) di dalam plasma terhadap waktu dapat dilihat pada Gambar 1.

Pada kelompok perlakuan I (simetidin-jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) terdapat peningkatan kadar obat di dalam darah dibandingkan dengan kelompok simetidin. Pola kurva kadar simetidin perlakuan I (simetidin-jus buah pepaya dosis II 4,5 g/200gBB) di dalam plasma terhadap waktu dapat dilihat pada Gambar 2.

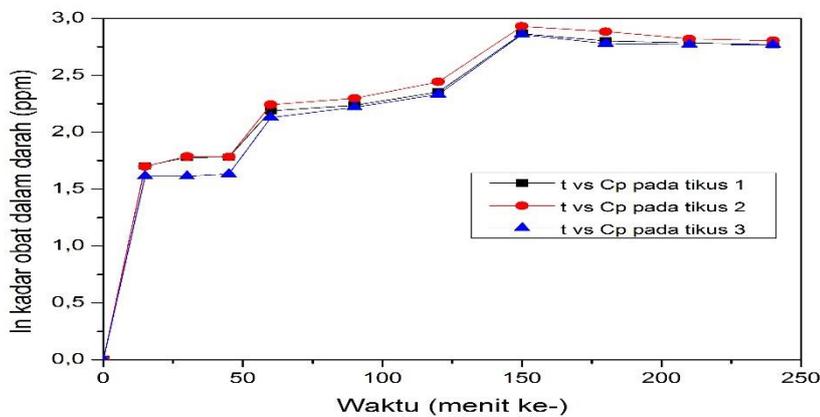
Kadar obat dalam darah tiap waktu pada kelompok perlakuan II (simetidin- jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) lebih tinggi dibanding pada kelompok perlakuan I (simetidin-jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dan kelompok perlakuan simetidin (3,6 g/200gBB). Pola kurva kadar simetidin perlakuan II di dalam plasma terhadap waktu dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 1. Kurva Perbandingan Kadar Obat dalam Darah Kelompok Kontrol (Simetidin 3,6 mg/200gBB)



Gambar 2. Kurva Perbandingan Kadar Obat dalam Darah Perlakuan I (Simetidin buah pepaya I 4,5 g/200gBB).



Gambar 3. Kurva Perbandingan Kadar Obat dalam Darah Perlakuan 2 (Simetidin buah pepaya II 9 g/200gBB).

Dari gambar 1, gambar 2, dan gambar 3 memperlihatkan adanya peningkatan kadar obat kelompok perlakuan I (simetidin dan jus pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dibandingkan dengan kelompok simetidin. Selain itu kadar obat dalam darah pada kelompok perlakuan II (simetidin dan jus pepaya dosis II 9 g/200gBB) menunjukkan adanya perbedaan dibandingkan dengan kelompok simetidin dan kelompok perlakuan I (simetidin-jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dimana kadar obat dalam darah tiap waktu pada kelompok

perlakuan II (simetidin-jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) lebih tinggi diantara kelompok simetidin (3,6 g/200gBB) dan kelompok perlakuan I (simetidin-jus buah pepaya dosis II 4,5 g/200gBB).

**Parameter Farmakokinetik Simetidin dalam Darah.**

Parameter farmakokinetik ini dihitung dengan menggunakan metode regresi linear dan metode residual. Parameter Farmakokinetik dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Parameter Farmakokinetik

Parameter	Hewan Uji	Kelompok Simetidin 3,6g/200gBB	Kelompok Simetidin-Buah Pepaya 4,5g/200gBB	Kelompok Simetidin-Buah Pepaya 9g/200gBB
Kecepatan absorpsi ( $k_a$ ) (/menit)	1 2 3	0,071589 0,018575 0,019059	0,11277 0,008008 0,00928	0,013145 0,007795 0,00216
Waktu Paruh absorpsi ( $t_{1/2_{abs}}$ ) (menit)	1 2 3	39,39962 37,30820 36,36077	60,1452 86,53846 75,3556	52,71966 88,90314 32,8300
Waktu Puncak ( $t_{maks}$ ) (menit)	1 2 3	50,8389 54,4761 53,7758	106,3557 145,500 131,5078	165,82488 259,89062 419,70890
Kadar Puncak ( $C_{p_{maks}}$ ) ( $\mu\text{g/mL}$ )	1 2 3	1,80458 1,39015 0,47958	4,11082 7,89618 9,31823	2,2986 3,75519 0,3464
Kecepatan Eliminasi ( $k_e$ ) (/menit)	1 2 3	0,02214 0,01814 0,01814	0,00693 0,00585 0,006143	0,00210 0,00153 0,00262
Waktu Paruh Eliminasi ( $t_{1/2_{abs}}$ ) (menit)	1 2 3	31,3008 37,6425 37,6425	100,00 118,46 112,811	328,700 452,94 264,5036
Klirens ( $Cl$ ) (L/menit)	1 2 3	0,58868 0,45382 0,43852	0,183512 0,174011 0,208424	0,076778 0,05587 0,104395
Area Under Curve (AUC) ( $\mu\text{g}\cdot\text{menit/L}$ )	1 2 3	570,671 574,634 574,805	635,553 605,614 597,252	561,12089 572,9109 551,2549

### Analisis Farmakokinetik

Berdasarkan hasil perhitungan, parameter kecepatan absorpsi ( $k_a$ ) tiap perlakuan menunjukkan adanya perubahan pada ketiga hewan uji. Nilai  $k_a$  pada perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) mengalami penurunan jika dibandingkan dengan nilai  $k_a$  pada kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB). Begitu pula pada perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) menunjukkan penurunan kembali nilai  $k_a$  dibanding kelompok perlakuan I dan kelompok kontrol positif. Hal ini menjelaskan bahwa kecepatan absorpsi pada kelompok perlakuan I lebih cepat.

Penurunan dari kecepatan absorpsi menyebabkan peningkatan dari waktu paro absorpsi ( $t_{1/2ab}$ ) yang berarti bahwa waktu yang dibutuhkan obat untuk terabsorpsi dan menjadi separuhnya adalah lebih lama. Hal ini dibuktikan dari hasil perhitungan  $t_{1/2ab}$  pada perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dan kelompok perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) yang menunjukkan adanya kenaikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB).

Parameter waktu puncak ( $t_{maks}$ ) semua perlakuan menunjukkan adanya kenaikan yang berarti waktu yang diperlukan untuk obat mencapai kadar puncak ( $C_{p_{maks}}$ ) dalam darah adalah semakin lama. Kadar puncak ( $C_{p_{maks}}$ ). Berdasarkan hasil perhitungan parameter kadar puncak ( $C_{p_{maks}}$ ) pada semua perlakuan menunjukkan adanya peningkatan. Pada perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) memberikan peningkatan kadar puncak lebih besar jika dibandingkan dengan perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dan perlakuan kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB).

Parameter kecepatan eliminasi ( $k_e$ ) pada semua perlakuan menunjukkan adanya penurunan. Pada perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) memberikan penurunan nilai  $k_e$  lebih besar jika dibandingkan dengan perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dan kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB).

Penurunan dari kecepatan eliminasi menyebabkan peningkatan dari waktu paro eliminasi  $t_{1/2el}$  yang berarti bahwa waktu yang diperlukan simetidin untuk tereliminasi setengahnya lebih lama. Hal ini dibuktikan dari hasil perhitungan  $t_{1/2el}$  pada semua perlakuan menunjukkan adanya penurunan. Pada perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) memberikan penurunan nilai  $t_{1/2el}$  lebih besar jika dibandingkan dengan perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dan kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB).

Parameter klirens (Cl) pada semua perlakuan menunjukkan adanya penurunan. Pada perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) memberikan penurunan nilai Cl lebih besar jika dibandingkan dengan perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB) dan kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB). Penurunan nilai Cl ini menandakan bahwa jumlah bersihan obat dari volume darah untuk kemudian diekskresikan menjadi semakin sedikit dan menyebabkan meningkatnya kadar obat dalam darah ( $C_p$  atau  $C_{p_{maks}}$ ) dan ketersediaan hayati obat dalam darah (AUC) [3].

Peningkatan dari kadar puncak ( $C_{p_{maks}}$ ) juga dapat mengakibatkan nilai AUC atau kadar obat bebas di dalam darah meningkat. Hal ini dibuktikan dari hasil perhitungan AUC pada perlakuan menunjukkan adanya peningkatan. Pada perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB)

memberikan peningkatan nilai AUC lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (simetidin 3,6 g/200gBB). Namun kelompok perlakuan II (simetidin dan jus buah pepaya dosis II 9 g/200gBB) menunjukkan penurunan nilai AUC dibandingkan pada perlakuan I (simetidin dan jus buah pepaya dosis I 4,5 g/200gBB). Hal ini dapat terjadi kemungkinan dikarenakan adanya kesalahan pada saat preparasi atau adanya faktor endogen pada hewan uji yang dapat mempengaruhi data.

Berdasarkan hasil penelitian memperlihatkan bahwa kelompok II dan kelompok III terjadi peningkatan pada parameter  $k_a$ ,  $C_{pmaks}$ ,  $t_{maks}$ ,  $Cl$ , AUC dan terjadi penurunan pada parameter  $k_e$ ,  $t_{1/2ab}$  dan  $t_{1/2el}$ . Kelompok III memberikan pengaruh yang paling kuat terhadap profil farmakokinetik simetidin yaitu dengan menurunkan parameter absorpsi dan eliminasi serta meningkatkan parameter metabolisme simetidin pada tikus.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Jus buah pepaya dapat mempengaruhi profil farmakokinetik simetidin dengan menurunkan parameter absorpsi, dan parameter eliminasi serta meningkatkan parameter metabolisme dari simetidin

2. Dosis jus buah pepaya yang memberikan pengaruh paling kuat terhadap profil farmakokinetik simetidin adalah dosis 2 (9 g/200gBB) dari jus buah pepaya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fradgley, S. 2003. *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia : Jakarta. Hal 236-245.
2. Gruendemann, Barbara J. 2005. *Buku Ajar Keperawatan Perioperatif Volume Ke-1*. Buku Ajar Kedokteran EGC: Jakarta. Hal. 544-545.
3. Hakim, Lukman. 2012. *Farmakokinetika Klinik*. Penerbit Bursa Buku: Yogyakarta. 98-101.
4. Indrawati, Y., dan P. Kosasih,. 2002. Telaah Fitokimia Bunga Pepaya Gantung (*Carica papaya* L.) dan Uji Aktivitas Antioksidannya. *Tesis Sarjana Sekolah Farmasi*. Institut Teknologi Bandung: Bandung. Diakses dari <http://bahan-alam.fa.itb.ac.id>, 14 Juni 2015.
5. Lau, James Y., Sung, Joseph., Hill, Catherine., Henderson, Catherine., Howden, Colin W., Metz, David C. 2011. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease: Incidence, Recurrence, Risk Factors and Mortalit. *Journal of Karger*. **84**. (2). Hal 104-107.