



## **DAMPAK KONSUMSI DICLOFENAC TERHADAP ULKUS GASTER**

**Roviq Umam Syahroni**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,  
Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145  
[roviqmustafa@gmail.com](mailto:roviqmustafa@gmail.com) (+6289624364640)

### **ABSTRAK**

Diclofenac adalah salah jenis NSAIDs yang paling sering diresepkan. Mekanisme kerja dari diclofenac yaitu dengan menghambat kerja enzim cyclooxygenase (COX) yang menyebabkan terhambatnya produksi prostaglandin. Penghambatan dari prostaglandin dapat mengurangi nyeri dan reaksi inflamasi, namun memiliki efek samping yang bervariasi pada sistem pencernaan khususnya di bagian gaster. Oleh karena itu tujuan dari *literature review* ini adalah untuk memberikan informasi mengenai hubungan konsumsi diclofenac dengan kejadian ulkus gaster baik pada hewan coba maupun manusia. Sumber referensi dari *literature review* ini berasal dari jurnal nasional dan internasional meliputi 21 artikel yang diperoleh dengan melakukan *literature searching* di NCBI dan *Google scholar* dan dari 2 *text book* dengan rentang tahun publikasi dari 2009 hingga 2021. Kata kunci yang digunakan dalam proses *literature searching* ini yaitu “diclofenac”, “NSAIDs”, dan “ulkus gaster” dengan hasil pencarian terdapat 91 artikel kemudian dipilih 21 artikel berdasarkan informasi yang dibutuhkan. Hasil yang didapatkan dari *literature review* ini mengatakan bahwa diclofenac memiliki peran terjadinya ulkus gaster yang bergantung pada dosis dan lama waktu pemberian.

Kata kunci: diclofenac; NSAIDs; ulkus gaster

## **THE EFFECT OF DICLOFENAC CONSUMPTION TO GASTRIC ULCER**

### **ABSTRACT**

*Diclofenac is the most widely prescribed NSAIDs worldwide. The mechanism of action of diclofenac is by inhibiting the work of the cyclooxygenase (COX) enzyme which causes inhibition of prostaglandin production. The inhibition of prostaglandin can alleviate the pain and inflammation, but with varying side effects on the digestive system. Therefore, the purpose of this literature review is to provide information about the relationship between diclofenac consumption and the incidence of gastric ulcers. The reference this literature review come from national and international journals including 21 articles by literature searching at NCBI, Google Scholar and 2 text books with a publication range of 2009-2021. The keywords that used in this literature searching are "diclofenac", "NSAIDs", and "gastric ulcers" as the result, there are 91 articles. Then, 21 articles were taken based on the required information. The results from this literature review indicate that diclofenac has a role in the occurrence of gastric ulcers that depends on the dose and duration of administration.*

*Keywords: diclofenac; NSAIDs; ulkus gaster*

### **PENDAHULUAN**

Ulkus gaster merupakan suatu gambaran bulat atau semi bulat dengan ukuran lebih dari 5 mm sampai menembus kedalaman lapisan submucosa dengan pinggir edema

disertai indurasi akibat terputusnya integritas mukosa gaster. Ulkus gaster merupakan bagian dari *peptic ulcer disease* (PUD) terutama ditemukan pada kelompok usia di atas 45 tahun (Tarigan, 2015).

Epidemiologi PUD secara garis besar menggambarkan epidemiologi dari 2 faktor utama penyebab PUD itu sendiri, yaitu karena infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) atau obat anti inflamasi non steroid (OAINS). Sejalan dengan perkembangan, insidensi infeksi *H. pylori* secara perlahan sudah menurun dalam kurun 50 tahun terakhir dan tingkat penggunaan NSAIDs semakin meningkat. Hal ini menyebabkan penurunan ulkus duodenum dan peningkatan pada ulkus gaster (Sung et al., 2009).

Berdasarkan data WHO 2011, angka kejadian ulkus gaster di dunia mencapai sekitar 1.8-2.1 juta dari jumlah penduduk tiap tahunnya. Peptic ulcer disease di Amerika Serikat mempengaruhi sekitar 4.5 juta orang, dengan 20% kejadian karena *Helicobacter pylori*. Rawat inap terjadi pada sekitar 180,000 pasien dan 5,000 pasien meninggal tiap tahunnya. Persentase kejadian ulkus gaster yang tinggi telah dilaporkan pada beberapa kota besar di Indonesia termasuk Medan (Sumatra Utara), mencapai (91.6%), Jakarta (50%), Denpasar (46 %), Palembang (35.5%), Bandung (32.5%), Aceh (31.7%), Surabaya (31.2%), dan Pontianak 31.2% (Nuraida et al., 2017).

Diclofenac merupakan salah satu jenis NSAID yang sering diresepkan di seluruh dunia. Mekanisme kerja dari diclofenac yaitu dengan menghambat kerja enzim COX sehingga menurunkan atau menghambat sintesis dari prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi. Penghambatan sintesis prostaglandin oleh diclofenac dapat mengurangi rasa nyeri dan menurunkan reaksi inflamasi yang berhubungan

dengan berbagai penyebab (Shep et al., 2020).

Diclofenac merupakan NSAIDs yang memiliki efek durasi terapeutik di cairan synovial lebih lama daripada waktu paruh di plasma. Oleh karena efek terapeutik tersebut, diclofenac banyak digunakan dalam terapi reumatik karena sebagian besar penyakit reumatik yang ditemukan adalah osteoarthritis. Osteoarthritis merupakan penyakit yang permasalahannya berada pada kartilago persendian. Sehingga diperlukan obat yang bisa berakumulasi dan bekerja dengan baik di area sendi (Waranugraha dkk., 2010).

Pada kondisi klinis yang ditandai dengan nyeri akut atau kronik seperti dismenorea, nyeri punggung bawah (*low back pain*, LBP), setelah mengalami trauma atau setelah operasi, diclofenac sebagai NSAIDs memiliki efek poten dalam menghambat sintesis prostaglandin dan sudah terbukti tingkat keefektivannya sebagai agen analgesic (McNicol et al., 2018; Nie et al., 2020; Calderon-Ospina et al., 2020). Namun, mekanisme kerja NSAIDs dalam menghambat rasa nyeri dapat menghasilkan berbagai efek samping pada sistem pencernaan (Umegaki et al., 2014). Berdasarkan pemaparan paragraf tersebut, tujuan dilakukan literature review ini yaitu untuk memberikan informasi mengenai hubungan antara konsumsi diclofenac dengan kejadian ulkus gaster baik pada hewan coba maupun manusia.

## **METODE**

Sumber referensi literature review ini meliputi 21 artikel dari jurnal nasional dan internasional yang diperoleh dengan melakukan literature searching di NCBI dan Google scholar dan dari 2

*text book* dengan rentang tahun publikasi 2009-2021. Kata kunci yang digunakan dalam proses *literature sarching* ini yaitu “diclofenac”, “NSAIDs”, dan “ulkus gaster”. Dari hasil pencarian ditemukan 91 artikel kemudian dipilih 21 artikel dan 2 *textbooks* berdasarkan informasi yang dibutuhkan. Referensi yang telah didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systematic literature review* yang mencakup kegiatan mengumpulkan, mengevaluasi, dan mengembangkan penelitian dengan pokok bahasan tertentu.

### **HASIL**

Studi prospektif *randomized placebo-controlled double-blind cross-over* yang dilakukan Niwa *et al* (2009) pada 10 responden yang sehat diberikan GGA 300 mg/day (regimen A) atau placebo (regimen B) dengan tambahan diclofenac 75 mg/hari dan rabeprazole 20 mg/hari selama 7 hari. Kemudian dilanjutkan *cross-over trial* dari regimens A and B selama 1 minggu dengan periode washout selama 2 minggu. Hasil menunjukkan terdapat 3 jenis tipe lesi pada gaster dan duodenum yaitu erosi, ulkus, titik kemerahan yang mungkin mengalami perdarahan pada responden setelah meminum regimen placebo yang ditambah diclofenac dengan rabeprazol.

Hasil penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Seo *et al* (2012) menyatakan bahwa pemberian diclofenac 40mg/kg selama 24 jam pada mencit menggambarkan luka yang bersih dari debris pada gaster, dan disertai perdarahan pada luka yang lebih berat. Beratnya luka bergantung pada dosis dan usia mencit dimana semakin tinggi dosis dan semakin tua usia mencit akan meningkatkan derajat luka pada gaster.

Ahluwalia *et al* (2018) melakukan penelitian eksperimental mengenai pemberian diclofenac (DFN) ke tikus menyebabkan pemburukan fungsi mitokondria pada sel *rat gastric mucosal epithelial 1* (RGM1) secara signifikan yang dilihat dari hilangnya potensial membran sel. Perlakuan tersebut juga menyebabkan kerusakan sel secara signifikan yang dilihat dari jumlah sel yang tampak pada mikroskop konfokal. Pemberian DNF terhadap sel RGM1 secara signifikan mengurangi membrane potensial mitokondria setelah 1 sampai 2 jam waktu pemberian. Pemberian DFN setelah 1 jam tidak signifikan dalam pengurangan jumlah RGM1, sedangkan pemberian DFN setelah 2 jam menyebabkan pengurangan jumlah sel RGM1 secara signifikan ( $P < 0.001$ )

Traoré *et al* (2021) melakukan studi *cross sectional* pada pasien dewasa yang diduga menderita PUD yang datang ke rumah sakit karena mengonsumsi NSAIDs secara rutin. NSAIDs yang dikonsumsi responden bervariasi termasuk diclofenac. Secara klinis ditemukan dispepsia (38.58%), hemoragi (11.40%), sindrom ulkus (77.19%), haematemesis (19.29%), haematemesis-melena (37.71%), and the rectoragia in 6.14% kasus. Lesi spesifik hasil endoskopik diantaranya ulkus bulbar (45.61%), ulkus gastric (20.17%), ulkus antral (5.26%) dan gastritis akut (9.64%), esofagitis (7.89%), varises esofagus (6.14%), dan *uncomplicated hiatal hernia* 7.01% kasus. Secara keseluruhan letak lesi berada pada gaster.

### **PEMBAHASAN**

Ulkus gaster dapat terjadi akibat tidak adanya homeostasis antara faktor penyebab iritasi gaster atau disebut juga faktor agresif (pepsin dan HCl) dan

faktor yang mempertahankan mukosa gaster atau disebut faktor defensif (Galura et al., 2017). Ada 3 faktor defensif yang berfungsi menjaga daya tahan mukosa gastroduodenal yaitu: faktor preepitel, faktor epitel, faktor subepitel. Lini pertama atau faktor preepitel terdiri dari mucus dan bikarbonat berguna dalam menahan pengaruh asam dari gaster atau pepsin, mucus cap merupakan gabungan dari mucus dan fibrin yang terbentuk sebagai respon rangsang inflamasi, active surface phospholipid yang berperan untuk meningkatkan hidrofobitas membrane sel dan meningkatkan viskositas mucus (Tarigan, 2015).

Lini kedua yaitu sel epitel permukaan. Pada lapisan ini terdapat produksi mucus, pengangkutan ion sel epitel dalam mempertahankan pH dan produksi bikarbonat intrasel, dan taut erat antar sel. Jika sawar pre-epitel terganggu, sel epitel gaster yang berada di sekitar area yang rusak dapat bermigrasi untuk memulihkan bagian yang cedera (resusitasi). Proses tersebut membutuhkan aliran darah yang cukup dan pH yang basa di lingkungan sekitarnya. Beberapa faktor pertumbuhan, termasuk faktor pertumbuhan epidermis (*epidermal growth factor*, EGF), *transforming growth factor* (TGF-alfa), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF), memodulasi proses resusitasi ini. Defek yang lebih besar tidak dapat diperbaiki melalui mekanisme resusitasi sehingga diperlukan proses proliferasi sel. Regenerasi sel epitel dipengaruhi oleh prostaglandin dan faktor pertumbuhan. Pada lapisan subepitel terdiri atas: mikrosirkulasi untuk mengangkut oksigen, nutrisi, dan bikarbonat ke sel epitel, prostaglandin endogen menekan perlekatan dan ekstravasasi leukosit

yang merangsang reaksi inflamasi jaringan (Valle, 2010).

Penyebab tersering terjadi ketidakseimbangan faktor agresif-defensif tersebut antara lain adanya infeksi *Helicobacter pylori*, penggunaan obat-obatan golongan NSAIDs. Namun, faktor risiko lain seperti konsumsi alkohol, kokain, amfetamin, merokok, perut kosong, *Zollinger-Ellison syndrome*, insufisiensi vascular, kemoterapi, dan bedah bariatrik dapat juga mempengaruhi terbentuknya ulkus (Kempenich and Sirinek, 2018).

Diclofenac merupakan jenis NSAID yang paling sering diresepkan di seluruh dunia (McGettigan and Henry, 2013). Diclofenac merupakan NSAIDs dari kelas *phenylacetic acid* class sebagai agen anti-inflamasi, analgesic, dan antipiretik. Diclofenac merupakan *phenylacetic acid* memiliki tingkat keasaman dengan nilai pH 4 sehingga masuk dalam kategori asam lemah dan dengan nilai koefisien partisi 13,4. Berdasar hal tersebut, diclofenac memiliki daya larut baik lingkungan yang bersifat hidrofilik maupun lingkungan hidrofobik. Struktur khusus dari diclofenac yaitu gugus *phenylacetic acid* dan cincin *phenyl* memiliki 2 atom, membuat cincin phenyl berkelok-kelok. Struktur tersebut memberikan posisi yang baik sebagai substrate-binding dari COX. Oleh karena itu mekanisme kerja dari diclofenac sama seperti golongan NSAIDs lain seperti ibuprofen, indo, dan meloxicam (Altman et al., 2015).

Mekanisme NSAIDs dalam merusak dinding gaster dapat melalui 2 cara yaitu secara lokal dan sistemik. Beberapa NSAIDs bersifat asam lemah, sehingga bila berada dalam gaster yang lumennya bersifat asam (pH kurang dari 3), akan terbentuk partikel yang tidak

terionisasi. Selanjutnya partikel obat tersebut akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa gaster bersama dengan ion H<sup>+</sup>. Dalam epitel gaster, suasana menjadi netral sehingga bagian obat yang mengalami difusi akan terperangkap dalam sel epitel dan terjadi penumpukan obat pada lapisan epitel mukosa. Pada epitel tersebut selanjutnya terjadi ulserasi, pembentukan PG terhambat, dan terjadi proses inflamasi. Karena proses tersebut, adanya gangguan proses fosforilasi oksidatif di mitokondria dapat berakibat pada penurunan produksi *adenosine triphosphate* (ATP), peningkatan *adenosine monophosphate* (AMP), dan peningkatan *adenosine diphosphate* (ADP) dapat mengakibatkan kerusakan sel (Amrullah dan Utami, 2016).

Pada kondisi sistemik, NSAIDs mengacaukan keseimbangan antara faktor defensif dan agresif dengan cara menghambat aktivitas enzim COX pada jalur sintesis prostaglandin. Enzim COX memiliki 2 jenis yaitu COX1 dan COX2. COX1 terutama ditemukan dalam sel sel gastrointestinal, endotelin, ginjal, otak, dan trombosit. Siklooksigenase 2 banyak ditemukan pada sel makrofag, leukosit, fibroblas, dan endotel. Proses pembentukan prostaglandin diawali konversi fosfolipid membrane menjadi asam arakidonat oleh Fosfolipase A2. Melalui jalur aktivasi COX1, asam arakidonat yang terbentuk selanjutnya diubah menjadi TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> yang berperan dalam agregasi trombosit, integritas mukosa saluran cerna dan fungsi ginjal. Asam arakidonat juga diubah menjadi PGI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub> melalui jalur COX2. Aktivitas COX2 diinduksi oleh rangsang inflamatorik dan enzim COX2 tersebut diekspresikan di

makrofag, leukosit, fibroblas, dan sel synovial (Zarghi and Arfaei, 2011).

Mekanisme NSAIDs yang menyebabkan terhambatnya kerja enzim COX1 menyebabkan menurunnya sintesis PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> hasil konversi asam arakidonat oleh COX1 merupakan jenis prostaglandin yang bersifat gastroprotektif dengan cara meningkatkan produksi mucus dan sekresi bikarbonat. Oleh karena itu, penurunan PGE<sub>2</sub> mengakibatkan terjadi hambatan dalam produksi mucus dan sekresi bikarbonat, juga mengurangi aliran darah ke mukosa yang menjadi penyebab nekrosis sel epitel (Cheng et al., 2017).

Selain berikatan pada enzim COX, *electron transport chain* (ETC) complex-I pada mitokondria merupakan target utama mekanisme kerja dari NSAIDs. Terutama diclofenac menjadi NSAIDs yang paling poten diantara NSAIDs jenis lain dalam menginhibisi aktivitas ETC complex I. Oleh karena itu, diclofenac menyebabkan kebocoran electron pada rantai transfer electron. Kebocoran electron menyebabkan reduksi sebagian molekul oksigen menjadi bentuk superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Superoksida merupakan progenitor dari *reactive oxygen species* (ROS) (Bindu et al, 2020).

Superoksida intra mitokondria bersifat impermeable terhadap membrane mitokondria dengan segera dikonversi menjadi hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oleh *super oxide dismutase* (SOD2) mitokondria. *Super oxide dismutase* merupakan respon protektif terhadap stress oksidatif. Hidrogen peroksida yang sifatnya membrane permeable, keluar dari mitokondria menyebabkan kerusakan oksidatif ke komponen makromolekul sel termasuk DNA,

protein, lipid dan carbohydrates, menjadikan makromolekul tersebut inaktif. Sedangkan di dalam mitokondria,  $O_2^-$  merusak berbagai kelompok protein Fe-S seperti aconitase dan cytochrome *c*. Hal ini menyebabkan pembebasan  $Fe^{2+}$  yang dapat bereaksi dengan  $H_2O_2$  melalui Fenton reaction untuk menghasilkan *hydroxyl radical* (OH). *Hydroxyl radical* merupakan jenis ROS yang paling menyebabkan kerusakan. Semua proses tersebut membuat kacau homeostasis system redoks sel yang menyebabkan pengaktifan jalur instrinsik terjadinya apoptosis (Mazumder et al., 2016).

Menurut Traoré *et al* (2021) manifestasi klinis ulkus gaster bervariasi bergantung faktor risiko. Gejalanya dapat berupa nyeri epigastric, mual, muntah, dispepsia, dan nyeri abdomen yang tidak khas. Terkadang ulkus gaster dapat menimbulkan komplikasi seperti perdarahan saluran cerna bagian atas atau perforasi. Gejala yang timbul biasanya segera setelah mengonsumsi NSAIDs tanpa *warning sign*, tetapi kebanyakan orang gejala timbul pada hari ke-3 atau ke-4.

#### SIMPULAN

Berdasarkan hasil literature review, konsumsi diclofenac memiliki peran terjadinya ulkus gaster dengan cara menghambat kerja enzim COX dan dengan merusak mitokondria dengan berikatan pada *electron transport chain* (ETC) complex-1 sehingga terjadi peningkatan ROS. Enzim COX1 berperan mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin E. Prostaglandin E hasil jalur aktivitas COX1 merupakan sitoprotektor mukosa saluran pencernaan.

Ukuran dan jumlah ulkus pada gaster bergantung pada lama penggunaan dan

dosis yang dikonsumsi. Semakin besar dosis obat dan semakin lama gaster terpajan oleh diclofenac, maka semakin parah tingkat kerusakan dari mukosa gaster.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ahluwalia, A., Hoa, N., Jones, M. K., & Tarnawski, A. S. (2019). NSAID-induced injury of gastric epithelial cells is reversible: roles of mitochondria, AMP kinase, NGF, and  $PGE_2$ . *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 317(6), G862–G871.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00192.2019>
- Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., & Young, C. (2015). Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75(8), 859–877.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>
- Amrulloh, F. M., & Utami, N. (2016). Hubungan konsumsi OAINS terhadap gastritis. *Majority*, 5(5), 18-21.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
- Calderon-Ospina, C. A., Nava-Mesa, M. O., & Arbeláez Ariza, C. E. (2020). Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and

- Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(4), 766–781.  
<https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>
- Cheng, Y. T., Lu, C. C., & Yen, G. C. (2017). Phytochemicals enhance antioxidant enzyme expression to protect against NSAID-induced oxidative damage of the gastrointestinal mucosa. *Mol. Nutr. Food Res.*, 61(6), 1600659.  
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201600659>
- Galura, G. M., Chavez, L. O., Robles, A., & McCallum, R. (2019). Gastroduodenal Injury: Role of Protective Factors. *Current gastroenterology reports*, 21(8), 34.  
<https://doi.org/10.1007/s11894-019-0701-x>
- Kempenich, J. W., & Sirinek, K. R. (2018). Acid Peptic Disease. *The Surgical clinics of North America*, 98(5), 933–944.  
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.06.003>
- Mazumder, S., De, R., Sarkar, S., Siddiqui, A. A., Saha, S. J., Banerjee, C., Iqbal, M. S., Nag, S., Debsharma, S., & Bandyopadhyay, U. (2016). Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac-induced mitochondrial dysfunction and gastric injury: A novel gastroprotective mechanism independent of gastric acid suppression. *Biochemical pharmacology*, 121, 33–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.027>
- McGettigan, P., & Henry, D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS medicine*, 10(2), e1001388.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>
- McNicol, E. D., Ferguson, M. C., & Schumann, R. (2018). Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD012498.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498.pub2>
- Niwa, Y., Nakamura, M., Miyahara, R., Ohmiya, N., Watanabe, O., Ando, T., Kawashima, H., Itoh, A., Hirooka, Y., & Goto, H. (2009). Geranylgeranylacetone protects against diclofenac-induced gastric and small intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective randomized placebo-controlled double-blind cross-over study. *Digestion*, 80(4), 260–266.  
<https://doi.org/10.1159/000236032>
- Nie, W., Xu, P., Hao, C., Chen, Y., Yin, Y., & Wang, L. (2020). Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine*, 99(19), e19881.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019881>
- Nuraida, E., Sutningsih, D., & Hadi, M. (2020). Effectiveness of neem (*Azadirachta indica a.juss*) bark extract as a gastroprotektor.

- Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 11(2), 150-156. [10.20885/JKKI.Vol11.Iss2.art7](https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol11.Iss2.art7)
- Seo, P. J., Kim, N., Kim, J. H., Lee, B. H., Nam, R. H., Lee, H. S., Park, J. H., Lee, M. K., Chang, H., Jung, H. C., & Song, I. S. (2012). Comparison of Indomethacin, Diclofenac and Aspirin-Induced Gastric Damage according to Age in Rats. *Gut and liver*, 6(2), 210–217. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.210>
- Shep, D., Khanwelkar, C., Gade, P., & Karad, S. (2020). Efficacy and safety of combination of curcuminoid complex and diclofenac versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized trial. *Medicine*, 99(16), e19723. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019723>
- Sung, J. J., Kuipers, E. J., & El-Serag, H. B. (2009). Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 29(9), 938–946. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03960.x>
- Tarigan, P. (2015). Tukak Gaster. Dalam S. Setiati, I. Alwi, A. Sudoyo, M. Simadibrata, B. Setiyohadi, & A. Syam, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (pp. 1783-1793). Jakarta: InternaPublishing.
- Traoré, O., Diarra, A. S., Kassogué, O., Abu, T., Maïga, A., & Kanté, M. (2021). The clinical and endoscopic aspects of peptic ulcers secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of various origins. *The Pan African medical journal*, 38, 170. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.170.17325>
- Valle, J. D. (2010). Peptic Ulcer Disease and Related Disorder. In D. L. Longo, & A. S. Fauci, *Harisson's Gastroenterology and Hepatology* (pp. 125-151). New York: McGraw-Hill.
- Umegaki, E., Kuramoto, T., Kojima, Y., Nouda, S., Ishida, K., Takeuchi, T., Inoue, T., Tokioka, S., & Higuchi, K. (2014). Geranylgeranylacetone, a gastromucoprotective drug, protects against NSAID-induced esophageal, gastroduodenal and small intestinal mucosal injury in healthy subjects: A prospective randomized study involving a comparison with famotidine. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 53(4), 283–290. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1572>
- Waranugraha, Y., Putra B. P., & Pratomo, S. B. (2010). Hubungan pola penggunaan OAINS dengan gejala klinis gastropati pada pasien reumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 26(2).
- Zarghi, A., & Arfaei, S. (2011). Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 10(4), 655–683.