

JURNAL PROMOTIF PREVENTIF

Efek Gastroprotektif Ekstrak Daun *Syzygium polyanthum* pada Cedera Lambung Akibat Ibuprofen pada Tikus Sprague Dawley: Sebuah Studi Histopatologi

Gastroprotective Effect of Syzygium polyanthum Leaf Extract on Ibuprofen-Induced Gastric Injury in Sprague Dawley Rats: A Histopathological Study

Brant Allen Sianturi*, Efrisca M. Br. Damanik, Kristian Ratu, Audrey Gracelia Riwu

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, Kupang, Indonesia

Article Info

Article History

Received: 31 Jan 2026

Revised: 18 Feb 2026

Accepted: 27 Feb 2026

ABSTRACT / ABSTRAK

The widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increases the risk of gastritis through gastric mucosal injury. This study aimed to evaluate the protective effect of Syzygium polyanthum leaf extract on the histopathological features of the gastric mucosa in ibuprofen-induced Sprague Dawley rats. A laboratory-based experimental study employing a posttest-only control group design was conducted on 30 rats, randomly allocated into five groups (n = 6 per group): negative control, positive control (ibuprofen 100 mg/kg body weight), and three treatment groups receiving ibuprofen combined with S. polyanthum extract at doses of 50, 150, and 250 mg/kg body weight. Gastric specimens were examined under 400× magnification to assess desquamation, erosion, ulceration, and hyperplasia. Statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis test followed by the Mann–Whitney post hoc test ($\alpha = 0.05$). The positive control group exhibited marked mucosal damage characterized by desquamation, erosion, and hyperplasia. Treatment groups demonstrated histological improvement with reduced mucosal damage scores, particularly at the 250 mg/kg dose, which decreased the damage score by 26.5% compared with lower doses. A statistically significant difference was observed among groups ($p < 0.001$). Syzygium polyanthum leaf extract exhibited a protective effect against ibuprofen-induced gastric mucosal injury.

Keywords: *Syzygium polyanthum, Ibuprofen, Gastric mucosa, Histopathology, Sprague Dawley*

Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) secara luas meningkatkan risiko gastritis melalui kerusakan mukosa lambung. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek protektif ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap gambaran histopatologi mukosa lambung tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi ibuprofen. Penelitian eksperimental laboratorik dengan desain posttest only with control group melibatkan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok (n=6): kontrol negatif, kontrol positif (ibuprofen 100 mg/kgBB), serta tiga kelompok perlakuan yang menerima ibuprofen dan ekstrak daun salam dosis 50, 150, dan 250 mg/kgBB. Preparat lambung diperiksa pada perbesaran 400× untuk menilai deskuamasi, erosi, ulserasi, dan hiperplasia. Analisis menggunakan uji Kruskal–Wallis dan Mann–Whitney ($\alpha=0,05$). Kontrol positif menunjukkan kerusakan mukosa berupa deskuamasi, erosi, dan hiperplasia. Kelompok perlakuan memperlihatkan perbaikan histologis dengan penurunan skor kerusakan, terutama pada dosis 250 mg/kgBB yang menurunkan skor sebesar 26,5% dibanding dosis lebih rendah. Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p=0,000$). Ekstrak daun salam menunjukkan efek protektif terhadap mukosa lambung akibat induksi ibuprofen.

Kata kunci: Daun salam, Ibuprofen, Histopatologi, Mukosa lambung, Sprague Dawley

Corresponding Author:

Name : Brant Allen Sianturi

Affiliate : Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana

Address : Jl. Adisucipto Penfui, Kota Kupang, Provinsi Nusa Tenggara Timur

Email : brantalenalen@gmail.com

PENDAHULUAN

Perkembangan mempermudah mengakses informasi kesehatan, termasuk penggunaan obat-obatan. Kemudahan ini sering menimbulkan kesalahan penggunaan obat karena informasi tidak disertai pemahaman yang benar. OAINS menjadi salah satu obat yang paling banyak digunakan, dengan lebih dari 30 juta pengguna per hari (Marifah, and Tjandra, 2022). WHO juga memasukkan OAINS ke dalam Model List of Essential Medicines karena efektivitasnya yang luas (Bindu, 2020). Dalam tiga dekade terakhir, penggunaan OAINS meningkat signifikan di berbagai negara, dan sekitar 67% pasien menggunakannya secara mandiri tanpa resep (Asiri, et al, 2020). Di Indonesia, tercatat 24.496 sediaan OAINS tersimpan di 20.516 rumah tangga (Soleha, et al, 2018). Natrium diklofenak dan ibuprofen menjadi jenis OAINS yang teknologi masyarakat paling umum digunakan, menyumbang hampir 40% penjualan global (Marifah, and Tjandra, 2022).

Penggunaan OAINS sering melebihi dosis yang dianjurkan karena dianggap efektif meredakan nyeri dan demam (PAPDI, 2014). Penggunaan obat yang tidak tepat meningkatkan kejadian Adverse Drug Reactions (ADR). Penelitian sebelumnya mengenai identifikasi ketidaktepatan penggunaan obat menunjukan hasil bahwa obat yang digunakan pasien lansia dalam rentang 5-10 obat dengan persentase 61,82%, yang berisiko terhadap peningkatan ADR (Hibattulwafi, et al, 2022). Salah satu efek samping serius OAINS adalah gangguan saluran cerna, termasuk gastritis, yang dapat dipicu oleh ibuprofen.

Berdasarkan RISKESDAS 2018, gastritis termasuk dalam sepuluh besar penyakit rawat inap dengan 30.154 kasus (Nurprilinda. et al, 2024)(Riskesdas, 2018). Gastritis ditandai peradangan mukosa lambung yang berdampak pada kondisi fisiologis dan psikologis sehingga menurunkan kualitas hidup (Sholihah, and Aktifah, 2017)(Quan, 2018). Penanganan gastritis umumnya menggunakan antasida atau PPI, namun obat tersebut dapat menimbulkan efek samping seperti diare, sakit kepala, dan mual (Susanti, et al, 2022)(Listina, et al, 2021). Kondisi ini menunjukkan perlunya alternatif terapi yang lebih aman.

Berbagai penelitian telah mengeksplorasi potensi tanaman herbal sebagai agen gastroprotektor. Ekstrak ganggang hijau dilaporkan memiliki potensi sebagai agen gastroprotektif karena memiliki senyawa berupa melatonin yang dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada lambung (Widyaningsih, and Afdaliah, 2020). Daun cincau hijau juga memiliki potensi sebagai gastroprotektor melalui kandungan metabolit sekundernya yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dan juga antioksidan (Sari, and Yanuarty, 2022). Demikian juga dengan ekstrak temulawak yang dapat menstabilisasi membran, meningkatkan kandungan prostaglandin dan memiliki efek sitoprotektif (Paramitha. et al, 2019). Meskipun demikian, setiap tanaman memiliki profil fitokimia dan mekanisme kerja yang berbeda, sehingga diperlukan kajian spesifik terhadap masing-masing bahan alam.

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan masyarakat, baik sebagai bumbu maupun obat tradisional (Khafid, et al, 2021). Daun salam mengandung flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan quinon yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan berbagai efek farmakologis lainnya (Sabandar, et al, 2022)(Norihsan, and Megantara, 2018). Penelitian Hasanah dkk. membuktikan efektivitas ekstrak daun salam dosis 50 mg/kgBB dalam menurunkan inflamasi pada tikus yang diinduksi karagenan (Hasanah, and, Hidayah, 2018). Aktivitas antioksidannya juga didukung oleh

kandungan vitamin C, vitamin E, alkaloid, saponin, tanin, dan flavonoid (Suleman, et al, 2023). Dengan potensi tersebut, daun salam dipandang mampu memberikan efek protektif terhadap mukosa lambung.

Meskipun daun salam (*Syzygium polyanthum*) telah banyak diteliti memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, kajian yang secara spesifik mengevaluasi efeknya terhadap perbaikan histopatologi mukosa lambung akibat induksi NSAID (ibuprofen) masih sangat terbatas. Penelitian sebelumnya umumnya berfokus pada uji aktivitas antiinflamasi sistemik atau aktivitas antioksidan secara umum, belum mengkaji secara langsung model kerusakan mukosa lambung berbasis agen ulserogenik nonsteroid. Penelitian ini menghadirkan kebaruan melalui kajian tentang evaluasi potensi ekstrak daun salam dalam memperbaiki kerusakan mukosa lambung yang diinduksi ibuprofen.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan true experimental design menggunakan pendekatan posttest only with control group. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana pada bulan Oktober–Desember 2025 setelah memperoleh persetujuan etik dengan nomor 129/1.KT/KEPPKP/VIII/2025 dari Komite Etik Penelitian Peternakan, Kelautan, dan Perikanan Universitas Nusa Cendana. Pelaksanaan dan pelaporan penelitian mengacu pada prinsip ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) Guidelines 2.0 yang diterbitkan oleh National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research guna menjamin transparansi, reproduisibilitas, serta penerapan prinsip 3R (Replacement, Reduction, Refinement).

Penentuan besar sampel dilakukan berdasarkan pendekatan replikasi minimal menggunakan rumus Federer untuk rancangan eksperimental dengan lima kelompok perlakuan. Berdasarkan rumus $(t-1)(n-1) \geq 15$, dengan $t = 5$ kelompok, diperoleh kebutuhan minimal lima ekor hewan per kelompok. Untuk meningkatkan kekuatan uji statistik dan mengantisipasi kemungkinan kehilangan sampel selama penelitian, jumlah tersebut ditingkatkan menjadi enam ekor per kelompok, sehingga total sampel sebanyak 30 ekor tikus putih galur Sprague Dawley. Secara statistik, jumlah ini telah memadai untuk mendeteksi perbedaan antar kelompok dengan tingkat signifikansi 5% dan kekuatan uji (power) 80%, terutama pada analisis nonparametrik.

Sampel dipilih secara purposive berdasarkan kriteria inklusi, yaitu tikus jantan berusia 2–3 bulan dengan berat badan 150–250 gram, sehat secara klinis, dan mampu menjalani masa adaptasi. Seluruh hewan uji diaklimatisasi selama tujuh hari dalam kondisi kandang terkontrol (suhu 22–25°C, siklus terang–gelap 12 jam, pakan dan air ad libitum). Pembagian kelompok dilakukan setelah masa adaptasi. Untuk meminimalkan bias, pengamatan histopatologis dilakukan oleh peneliti yang tidak mengetahui alokasi kelompok perlakuan (blinded observer).

Tikus dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif yang diinduksi ibuprofen dosis 100 mg/kgBB, serta tiga kelompok perlakuan yang menerima ibuprofen diikuti pemberian ekstrak daun salam dosis 50 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB. Ibuprofen diberikan secara oral untuk menginduksi kerusakan mukosa lambung melalui mekanisme inhibisi siklooksigenase dan penurunan sintesis prostaglandin mukoprotektif. Ekstrak diberikan satu jam setelah induksi sebagai bentuk intervensi protektif.

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang digunakan sebagai bahan uji terlebih dahulu diproses menjadi simplisia melalui tahapan sortasi, pencucian, pengeringan pada suhu 40–45°C hingga kadar air kurang dari 10%, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh serbuk homogen. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% selama 3 × 24 jam pada suhu ruang dengan pengadukan berkala. Pemilihan etanol 70% didasarkan pada kemampuannya mengekstraksi senyawa polar dan semipolar seperti flavonoid, tanin, dan saponin, serta sifatnya yang relatif aman. Filtrat hasil maserasi diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu di bawah 50°C hingga diperoleh ekstrak kental, kemudian dihitung nilai rendemennya.

Standarisasi ekstrak dilakukan melalui parameter spesifik dan nonspesifik. Parameter spesifik meliputi pemeriksaan organoleptik, identifikasi kandungan fitokimia (flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid), serta penetapan kadar total fenolik dan flavonoid menggunakan metode spektrofotometri. Parameter nonspesifik meliputi penetapan kadar air, kadar abu total, serta uji cemaran mikroba dan logam berat. Prosedur ini bertujuan menjamin konsistensi mutu ekstrak yang digunakan dalam penelitian.

Pada akhir periode intervensi, hewan dianestesi sesuai prosedur etik, kemudian dilakukan laparotomi untuk pengambilan organ lambung. Jaringan lambung difiksasi dalam formalin buffer 10%, diproses menjadi preparat histologi, dan diwarnai menggunakan Hematoxylin–Eosin (HE). Pengamatan dilakukan dengan mikroskop pada perbesaran 400× untuk menilai derajat kerusakan mukosa, meliputi deskuamasi epitel, erosi, ulserasi, dan hiperplasia, berdasarkan sistem skoring histopatologi yang telah ditetapkan sebelumnya.

Data hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji Kruskal–Wallis untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Apabila diperoleh hasil yang bermakna secara statistik, analisis dilanjutkan dengan uji post hoc Mann–Whitney. Seluruh analisis dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% dengan batas signifikansi $p < 0,05$. Pendekatan metodologis ini dirancang untuk memastikan validitas internal, kekuatan inferensial, serta reproduisibilitas hasil penelitian dalam mengevaluasi potensi gastroprotektor ekstrak daun salam terhadap kerusakan mukosa lambung akibat induksi ibuprofen.

HASIL

Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui kecenderungan data secara deskriptif sebelum dilakukan uji komparatif lebih lanjut.

Tabel 1. Karakteristik Skor Histopatologi Mukosa Lambung pada Setiap Kelompok Perlakuan

Kelompok	Rata-rata ± SD	Median	Min	Maks
K (–)	0,24 ± 0,23	0,20	0,00	0,60
K (+)	1,63 ± 0,18	1,70	1,40	1,80
P1	1,36 ± 0,13	1,40	1,20	1,60
P2	1,33 ± 0,15	1,30	1,20	1,60
P3	1,00 ± 0,00	1,00	1,00	1,00

Sumber: Data Primer, 2025

Kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan skor rata-rata terendah yaitu $0,24 \pm 0,23$ dengan median 0,20 serta nilai minimum 0,00 dan maksimum 0,60. Temuan ini menggambarkan bahwa pada tikus yang tidak diinduksi ibuprofen tidak ditemukan atau hanya terdapat kerusakan mukosa lambung yang sangat minimal, sehingga dapat mencerminkan kondisi lambung normal. Sebaliknya, kelompok kontrol positif (K+) yang diberikan ibuprofen tanpa perlakuan ekstrak daun salam menunjukkan skor rata-rata tertinggi sebesar $1,63 \pm 0,18$ dengan median 1,70 serta rentang skor antara 1,40 hingga 1,80. Hal ini menunjukkan bahwa induksi ibuprofen menyebabkan kerusakan mukosa lambung yang jelas dan lebih berat dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Pada kelompok perlakuan yang mendapat ekstrak daun salam, yaitu P1, P2, dan P3, terlihat adanya variasi skor histopatologi. Kelompok P1 memiliki skor rata-rata $1,36 \pm 0,13$ dengan median 1,40, sedangkan kelompok P2 menunjukkan skor rata-rata sedikit lebih rendah yaitu $1,33 \pm 0,15$ dengan median 1,30. Kedua kelompok ini masih menunjukkan adanya kerusakan mukosa lambung, namun dengan kecenderungan yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif. Kelompok P3 menunjukkan skor rata-rata $1,00 \pm 0,00$ dengan median, nilai minimum, dan maksimum yang sama yaitu 1,00. Hal ini menandakan bahwa seluruh sampel pada kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan mukosa yang seragam dan lebih ringan dibandingkan kelompok K(+), P1, dan P2. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak daun salam dosis tertinggi memberikan efek protektif yang lebih baik terhadap mukosa lambung tikus yang diinduksi ibuprofen.

Secara keseluruhan, analisis univariat ini menunjukkan adanya kecenderungan penurunan skor kerusakan histopatologi lambung seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun salam, dengan hasil paling optimal terlihat pada kelompok P3.

Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok penelitian. Hasil analisis disajikan pada tabel berikut:

Tabel 2. Analisis Bivariat

Kelompok	Kelompok pembanding	<i>P value</i>
K (-)	K (+)	0,000*
K (-)	P1	0,000*
K (-)	P2	0,000*
K (-)	P3	0,006*
K (+)	P1	0,041*
K (+)	P2	0,017*
K (+)	P3	0,000*
P1	P2	0,659
P1	P3	0,000*
P2	P3	0,000*

Sumber: Data Primer (diolah), 2025

Berdasarkan hasil uji Post Hoc Mann-Whitney sebagaimana disajikan pada tabel 2, diperoleh beberapa temuan penting. Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, yang menunjukkan bahwa pemberian ibuprofen dosis 100

mg/kgBB secara signifikan menyebabkan kerusakan mukosa lambung dibandingkan kondisi normal. Kelompok perlakuan P1 yang menerima ekstrak daun salam dosis 50 mg/kgBB juga menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan kontrol negatif, sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis tersebut belum mampu mempertahankan mukosa lambung pada kondisi normal. Hal serupa ditemukan pada kelompok P2 yang diberikan ekstrak dosis 150 mg/kgBB, di mana perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif menunjukkan bahwa dosis ini juga belum sepenuhnya mengembalikan kondisi mukosa lambung ke keadaan normal.

Kelompok P3 yang menerima ekstrak daun salam dosis 250 mg/kgBB tetap menunjukkan perbedaan bermakna dengan kontrol negatif, meskipun tingkat kerusakan mukosa yang terlihat lebih ringan. Temuan ini mengindikasikan bahwa dosis tertinggi memberikan efek protektif terhadap mukosa lambung, namun belum sepenuhnya identik dengan kondisi normal. Perbandingan antara kelompok perlakuan dan kontrol positif menunjukkan bahwa kelompok P1 memiliki perbedaan bermakna dibandingkan kontrol positif, yang menandakan adanya perbaikan mukosa lambung meskipun masih bersifat terbatas.

Selain itu, perbedaan yang sangat signifikan antara kelompok P3 dan kontrol positif menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun salam dosis 250 mg/kgBB mampu memberikan perbaikan mukosa lambung yang jauh lebih baik dibandingkan tikus yang hanya diberikan ibuprofen. Analisis antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara P1 dan P2, sehingga peningkatan dosis ekstrak daun salam dari 50 mg/kgBB menjadi 150 mg/kgBB belum menghasilkan perbedaan efek yang signifikan terhadap perbaikan mukosa lambung. Sebaliknya, terdapat perbedaan bermakna antara P1 dan P3, yang menunjukkan bahwa dosis 250 mg/kgBB memberikan efek protektif yang jauh lebih kuat dibandingkan dosis 50 mg/kgBB. Perbedaan bermakna juga ditemukan antara kelompok P2 dan P3, yang mengindikasikan bahwa peningkatan dosis ekstrak daun salam dari 150 mg/kgBB menjadi 250 mg/kgBB secara signifikan lebih efektif dalam menurunkan derajat kerusakan mukosa lambung.

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengevaluasi efek gastroprotektif ekstrak daun salam terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih galur Sprague Dawley yang diinduksi Ibuprofen dosis 100 mg/kgBB. Ekstrak yang digunakan berasal dari tanaman *Syzygium polyanthum*, yang secara empiris dikenal memiliki aktivitas farmakologis, terutama sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

Kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberikan pakan standar BR-1 dan aquades memperlihatkan struktur histologis lambung yang normal dan utuh, terdiri atas lapisan mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa. Pada kondisi normal, mukosa dilapisi oleh epitel selapis kolumnar yang berfungsi sebagai barier protektif terhadap asam lambung dan enzim pencernaan. Gambaran ini konsisten dengan arsitektur histologis lambung normal sebagaimana dijelaskan dalam literatur *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology* (Ross & Pawlina, 2020).

Kelompok kontrol positif (K+) yang mendapatkan Ibuprofen 100 mg/kgBB menunjukkan kerusakan mukosa berupa erosi yang mencapai seluruh ketebalan mukosa hingga dasar mukosa, namun belum menembus muskularis mukosa. Meskipun demikian, tidak

ditemukan ulserasi pada kelompok ini. Ketidadaan ulkus kemungkinan disebabkan oleh durasi paparan yang relatif singkat atau dosis yang belum cukup untuk menimbulkan lesi hingga lapisan lebih dalam.

Secara statistik, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K+ dan K- ($p=0,000$; $p<0,05$), yang menegaskan adanya efek destruktif Ibuprofen terhadap mukosa lambung. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Girard, et al. (2018) yang melaporkan bahwa pemberian Ibuprofen 100 mg/kgBB selama enam hari mampu menginduksi gastritis melalui mekanisme inhibisi siklooksigenase (COX) dan penurunan sintesis prostaglandin protektif.

Kelompok P1 (Ibuprofen 100 mg/kgBB + ekstrak daun salam 50 mg/kgBB), masih ditemukan deskuamasi dan erosi pada beberapa preparat. Perbandingan dengan kelompok K- menunjukkan perbedaan signifikan ($p=0,000$; $p<0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa dosis 50 mg/kgBB belum efektif dalam memperbaiki kerusakan epitel mukosa secara optimal. Efektivitas farmakologis suatu ekstrak sangat dipengaruhi oleh dosis, konsentrasi senyawa aktif, serta bioavailabilitasnya, dengan demikian, respons yang belum optimal pada P1 dapat dikaitkan dengan jumlah senyawa aktif yang belum mencapai kadar terapeutik.

Kelompok P2 (Ibuprofen 100 mg/kgBB + ekstrak 150 mg/kgBB) menunjukkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan K+. Terdapat perbedaan bermakna baik terhadap K+ ($p=0,017$; $p<0,05$) maupun terhadap K- ($p=0,000$; $p<0,05$). Secara histologis masih dijumpai deskuamasi dan erosi, bahkan satu sampel menunjukkan ulserasi. Variasi ini dapat disebabkan oleh perbedaan respons biologis antar hewan uji serta tingginya dosis ulserogenik Ibuprofen yang digunakan. Ibuprofen diketahui menimbulkan stres oksidatif dan menurunkan sekresi mukus akibat hambatan prostaglandin, sehingga melemahkan sistem sitoprotektif lambung. Penurunan mukus dan gangguan pertahanan mukosa memicu eksfoliasi epitel permukaan dan memperbesar risiko lesi mukosa.

Kelompok P1 (50 mg/kgBB) dan P2 (150 mg/kgBB) menunjukkan perbaikan yang minimal dan relatif serupa. Secara analitis, kondisi ini mengindikasikan bahwa kedua dosis tersebut belum mencapai ambang konsentrasi efektif (therapeutic threshold) untuk mengimbangi agresi mukosa yang dipicu ibuprofen. Aktivitas flavonoid dalam meningkatkan produksi mukus, memperkuat sistem antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD) dan glutathione, serta menekan sitokin proinflamasi bersifat konsentrasi-dependent (Serafim et al., 2020). Pada dosis rendah-sedang, peningkatan mekanisme protektif tersebut kemungkinan belum cukup kuat untuk menghentikan peroksidasi lipid dan kerusakan epitel secara bermakna. Demikian pula, aktivitas saponin dalam menurunkan TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 memerlukan kadar efektif tertentu untuk menghasilkan resolusi inflamasi yang optimal (Shi, et al., 2022). Kemiripan respons antara P1 dan P2 juga dapat dijelaskan oleh kurva respons nonlinier pada rentang dosis awal, di mana peningkatan dosis belum menghasilkan peningkatan efek biologis yang proporsional. Selain itu, variabilitas biologis antar hewan uji dapat memperkecil perbedaan efek pada rentang dosis tersebut. Dengan demikian, kedua dosis masih berada pada fase subterapeutik sebelum tercapai konsentrasi optimal untuk proteksi mukosa.

Kelompok P3 (Ibuprofen 100 mg/kgBB + ekstrak 250 mg/kgBB), menunjukkan perbaikan histopatologi yang paling mendekati kondisi normal, tanpa erosi maupun ulserasi bermakna. Hal ini mengindikasikan bahwa pada dosis tersebut konsentrasi metabolit sekunder telah memadai untuk memulihkan keseimbangan antara faktor agresif dan protektif mukosa.

Efek ini kemungkinan diperantarai oleh peningkatan produksi mukus, penguatan pertahanan antioksidan endogen, serta penekanan mediator inflamasi secara lebih efektif (Serafim et al., 2020; Shi et al., 2022). Dengan demikian, temuan ini menegaskan adanya hubungan dosis-respons yang jelas pada efek gastroprotektif ekstrak daun salam. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang melaporkan bahwa ekstrak daun salam dosis 250 mg/kgBB memiliki aktivitas antiinflamasi dan memberikan efek perlindungan parsial pada model inflamasi (Agustina et al., 2015). Keselarasan tersebut memperkuat dugaan bahwa efektivitas ekstrak bersifat konsentrasi-dependent. Aktivitas antioksidan ekstrak yang dibuktikan melalui uji DPPH (Suleman et al., 2023) serta kemampuannya dalam menurunkan mediator proinflamasi (Serafim et al., 2020; Shi et al., 2022) memberikan dukungan mekanistik terhadap hasil penelitian ini. Dengan demikian, efek protektif pada dosis tinggi tidak hanya bersifat observasional, tetapi memiliki landasan farmakologis yang kuat.

Dari perspektif translasi klinis, hasil ini menunjukkan potensi *Syzygium polyanthum* sebagai agen gastroprotektif adjuvan pada pasien yang menggunakan NSAID jangka panjang. Namun, konversi dosis hewan ke dosis ekuivalen manusia memerlukan pendekatan berbasis luas permukaan tubuh serta evaluasi toksisitas subkronis dan kronis. Standardisasi kandungan metabolit sekunder juga menjadi aspek krusial untuk menjamin konsistensi efek terapeutik. Tanpa uji klinis terkontrol dan standarisasi fitokimia, penerapan klinis masih bersifat prospektif dan memerlukan validasi lebih lanjut.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil. Peneliti tidak dapat melakukan pengawasan hewan coba selama 24 jam penuh, sehingga variasi faktor lingkungan, perilaku makan, atau respons stres hewan di luar waktu observasi berpotensi memengaruhi kondisi fisiologis dan respons inflamasi. Faktor tersebut dapat menjadi sumber variabilitas yang tidak sepenuhnya terkontrol dan mungkin memengaruhi konsistensi hasil antar kelompok.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa efek protektif ekstrak daun salam terhadap mukosa lambung bersifat dose-dependent, dengan efektivitas optimal pada dosis 250 mg/kgBB. Mekanisme yang mendasari melibatkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitoprotektif yang bekerja secara sinergis dalam menekan kerusakan akibat ibuprofen. Meskipun hasil ini menjanjikan, diperlukan studi lanjutan berbasis molekuler dan uji klinis untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan relevansi klinisnya pada manusia.

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*), yang mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan quinon, memberikan efek protektif signifikan terhadap kerusakan mukosa lambung tikus Sprague Dawley yang diinduksi ibuprofen. Efek tersebut bersifat dose-dependent, dengan dosis 250 mg/kgBB terbukti paling efektif, menghasilkan perbaikan histopatologi yang mendekati kondisi normal pada kelompok kontrol negatif. Dosis yang lebih rendah (50 dan 150 mg/kgBB) menunjukkan perbaikan parsial, namun belum optimal dalam menangkalkan efek ulserogenik ibuprofen.

Untuk penelitian lanjutan, direkomendasikan pengembangan studi dengan model hewan yang lebih kompleks, seperti tikus transgenik atau model gastritis kronis, serta integrasi analisis molekuler (misalnya ekspresi gen antioksidan, kadar prostaglandin, atau profil sitokin)

guna mengelaborasi mekanisme proteksi secara lebih mendalam. Selain itu, perlu dieksplorasi standardisasi ekstrak, uji toksisitas jangka panjang, dan potensi translasi ke model praklinis yang lebih relevan dengan kondisi manusia, termasuk evaluasi kombinasi dengan agen gastroprotektif standar untuk mengoptimalkan aplikasi sebagai terapi komplementer pada gangguan mukosa lambung akibat NSAID.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R., Indrawati, D. T., & Masruhin, M. A. (2015). Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) sebagai Antiinflamasi pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(2), 120–123.
- Asiri, O., Alzahrani, A., Alshehri, K., Althomali, O., Alameen, A. & Serwah, M. (2020). Prevalence of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs Usage And Assessment of Knowledge Related to Its Complications Among Saudi Population; A Cross-Sectional Study. *International Journal of Medicine in Developing Countries*, 4(2), 296–302.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Organ Damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114147.
- Choirunnisa, H., Rudiyanto, W., & Sutarto. (2023). The Effects of Carbonated Soft Drink Consumption on Kidney Histopathology Changes in Male Rats (*Rattus noervegicus*) Sprague dawley Strain. *Medula*, 13(2), 58–67.
- Girard, P., Coppe, C. M., Yannick, P., & Gillardin M. J. (2010). Gastroprotective Effect of *Saccharomyces boulardii* in a Rat Model of Ibuprofen-Induced Gastric Ulcer. *Pharmacology*, 85(3), 188–193.
- Hasanah, F. & Hidayah, N. (2018). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Terhadap Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Dengan Karagenan 1%. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 1(1), 16–22.
- Hibattulwafi, H., Ramadhan, A.M., & Prabowo, W.C. (2022). Identifikasi Potensi Peresepan Obat Tidak Tepat pada Pasien Geriatri dengan Penyakit Kardiovaskular Berdasarkan Kriteria STOPP START di Salah Satu Rumah Sakit Balikpapan. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 15. 77–83.
- Khafid, A., Nurchayati, Y. & Suedy, S. W. A. (2021). Kandungan Klorofil dan Karotenoid Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) pada Umur yang Berbeda. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 6(1), 74–80.
- Kemenkes (2018). Laporan Nasional Risesdas 2018. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Listina, O., Prasetyo, Y., Solikhati, D. I. K. & Megawati, F. (2021). Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Gastritis di Puskesmas Kaladawa Periode Oktober-Desember 2018. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(2), 129–135.
- Marifah, R. & Tjandra, O. (2022). Survei Pola Penggunaan Obat Anti Inflamasi NonSteroid (OAINS) di Puskesmas Tanjungrejo Jekulo Kudus periode Januari-Juni 2019. *Tarumanagara Medical Journal*, 4(2), 321–325.
- Norihsan, M. & Megantara, S. (2018). Uji Aktivitas dan Efek Farmakologi Daun Salam (*Eugenia polyantha*). *Jurnal Farmakologi*, 16(3), 44–54.

- Nurprilinda, M., Gultom, F. L., & Banjarnahor, A. A. M. (2024). Profile and Histopathological Description of Gastritis Patients. *International Journal of Research and Review*, 11(10), 510-517.
- Paramitha, T., Witjaho, RB., & Ismail, A. (2019) Pengaruh Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza) Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Mikroskopis Gaster Mencit Balb/C Jantan Yang Diinduksi Rifampisin. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 8(1), 531-542.
- Perhimpunan Rheumatologi Indonesia (2014). *Penggunaan Obat Anti Inflamasi NonSteroid*. Jakarta.
- Quan, P., Yu, L., Yang, Z., Lei, P., Wan, C. & Chen, Y. (2018). Development and validation of quality of life instruments for chronic diseases-Chronic gastritis version 2 (QLICD-CG V2.0). *PLoS One*, 13(11), 1-12.
- Ross, M.H., & Pawlina, W. (2020). *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Sabandar, C. W., Jalil, J., Ahmat, N., Aladdin, N. A., Zawawi, N. K. N. A., & Sahidin, I. (2022). Anti-Inflammatory & Antioxidant Activity of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. *Sains Malaysiana*, 51(5), 1475-1485.
- Sari, D., & Yanuarty, R. (2022). Potensi Gastroprotektif Fraksi Etil Asetat Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers) terhadap Lambung Tikus yang Diinduksi Etanol. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 19(2), 263-273
- Serafim, C., Araruna, M.E., Junior, A.E., Diniz, M., Lima. H.C., & Batista, L. (2020). A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer (2010-2020). *Molecules*, 25(22), 1-32.
- Shafia, A., Trisnadi, S., & Putra, A. (2023). Bay Leaf (*Syzygium Polyanthum*) Extract Effect on IL-10 and IL-6 Gene Expression in Traumatic Ulcer. *Jurnal Profesi Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(2), 204-213.
- Shi, Z., Long, X., Li, Y., Jin, J., Li, J., Yuan C., & Jin, R. (2022). Protective Effect of Tea Saponins on Alcohol-Induced Gastric Mucosal Injury in Mice. *ACS Omega*, 8(1), 673-681.
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H.T., & Winarsih, W. (2018). Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstreoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(2), 109-117.
- Suleman, A. W., Wahyuningsih, S., Puspitasari, Y. & Jangga. (2023). Formulasi Sediaan Serum Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Menggunakan Metode Radikal Bebas DPPH. *Jurnal Farmamedika*, 8(2), 235-243.
- Susanti, I., Octavia, D. R., & Shohifa Al Ulya, N. M. (2022). Pengetahuan Pasien Gastritis Di Puskesmas Karang Kembang Terhadap Penggunaan Antasida. *Jurnal Wiyata Penelitian Sains dan Kesehatan*, 9(1), 21- 28.
- Umaroh, V. & Sulistyanto, A. B. (2021). Literature Review: Pengaruh Terapi Guided Imagery Terhadap Penurunan Nyeri Pada Pasien Gastritis. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan. Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat. Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan*, 171-178.
- Widyaningsih, W., & Afdaliah, S. (2020). Gastroprotective Effect of Green Algae Extract (*Ulva lactuca* L) on Gastric Rats. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(2), 73-80.