

The Effect of Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) Extract on The Hepatic Histopathology of Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Ibuprofen

Kadek Galuh Dirganingrum^{1*}, Efrisca M. Br. Damanik², Teguh Dwi Nugroho³, Dwita Anastasia Deo⁴

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Indonesia;

²Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Indonesia;

³Department of Surgery, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Indonesia;

⁴Department of Tropical Medicine, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Indonesia;

Article History

Received : December 15th, 2025

Revised : December 27th, 2025

Accepted : December 30th, 2025

*Corresponding Author:

Kadek Galuh Dirganingrum,
Medical Education Study
Program, Faculty of Medicine
and Veterinary Medicine, Nusa
Cendana University, Indonesia;
Email:

galuhdirganingrum@gmail.com

Abstract: Excessive use of ibuprofen can trigger Drug Induced Liver Injury (DILI) through oxidative stress mechanisms. *Syzygium polyanthum* (bay leaf) contains antioxidant compounds with potential hepatoprotective activity. Objective to determine the effect of ethanol extract of bay leaves on the improvement of liver histopathology in ibuprofen-induced rats. This experimental study used 36 Sprague Dawley rats divided into six groups: Negative Control, two Positive Controls (ibuprofen induction), and treatment groups P1, P2, and P3 (ibuprofen induction + extract at doses of 50, 150, and 250 mg/kgBW). Histopathological changes were evaluated using the Manja Roenigk scoring system. Data were analysed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn’s Post Hoc test. There were significant differences among groups ($p < 0.001$). Group P3 (250 mg/kgBW) showed the lowest damage score (1.35 ± 0.15), approaching normal conditions, and differed significantly from P1 (2.37 ± 0.27), which showed the highest damage. Lower doses did not provide optimal improvement. Bay leaf extract significantly improved liver histopathology in ibuprofen-induced rats in a dose-dependent manner, with the most effective dose being 250 mg/kgBW.

Keywords: Bay leaf extract, Drug Induced Liver Injury (DILI), ibuprofen, liver histopathology.

Pendahuluan

Hepar merupakan organ yang berperan dalam metabolisme obat dan detoksifikasi xenobiotik sehingga rentan mengalami *Drug Induced Liver Injury* (DILI) (Marrone *et al.*, 2017). DILI menjadi masalah kesehatan global dengan angka kejadian sebesar 40% pada kasus gagal hepar akut di Jerman (Anindyaguna *et al.*, 2022) dan 35,83% pada pasien rawat inap di Indonesia (Aldorea, 2022). Ibuprofen merupakan salah satu Obat Antiinflamasi Non-

Steroid (OAINS) yang banyak digunakan sebagai analgesik dan antipiretik (Mazaleuskaya *et al.*, 2015). Registri DILI di Spanyol melaporkan keterlibatan ibuprofen pada 29% kasus (Zoubek *et al.*, 2020), sedangkan penelitian di India menunjukkan angka 25% (Zoubek *et al.*, 2020). Penggunaan OAINS di Indonesia tercatat pada 19,8% rumah tangga dan sering dilakukan tanpa pemahaman mengenai risiko hepatotoksitas (Soleha *et al.*, 2018).

Hepatotoksitas akibat ibuprofen terjadi

melalui pembentukan metabolit reaktif yang menimbulkan stres oksidatif (Anindyaguna *et al.*, 2022; Kosanam & Boyina, 2015). Stres oksidatif menyebabkan akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), disfungsi mitokondria, penurunan ATP, serta kematian sel melalui nekrosis atau apoptosis (Kosanam & Boyina, 2015; Layal, 2016). Induksi ibuprofen 120 mg/kgBB selama 14 hari menyebabkan infiltrasi sel radang dan nekrosis parenkim hepar (Kosanam & Boyina, 2015).

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung flavonoid, tanin, saponin, serta vitamin C, A, dan E yang berfungsi sebagai antioksidan (Casmir *et al.*, 2023; Warta *et al.*, 2016; Wahyudi *et al.*, 2024). Senyawa tersebut berperan dalam menetralkan radikal bebas dan mendukung aktivitas *superoksida dismutase* (SOD) serta *glutathione peroksidase* (GPx) sehingga melindungi hepatosit dari kerusakan oksidatif (Sidabutar *et al.*, 2016).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun salam memiliki aktivitas antiinflamasi (Agustiina *et al.*, 2015), serta mampu memperbaiki kerusakan hepar yang diinduksi parasetamol (Miya, 2022) dan kadmium klorida (Wahyudi *et al.*, 2024). Penelitian mengenai efek ekstrak daun salam terhadap kerusakan hepar akibat ibuprofen masih terbatas sehingga diperlukan penelitian mengenai pengaruh dan dosis efektifnya sebagai hepatoprotektor.

Bahan dan Metode

Metode penelitian

Penelitian ini dirancang sebagai studi eksperimental laboratorik menggunakan pendekatan *true experimental* dengan desain *post-test only control group*. Seluruh tahapan intervensi dan penanganan hewan coba telah disesuaikan dengan standar kesejahteraan hewan dan mendapatkan persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Fakultas Peternakan, Kelautan, dan Perikanan Universitas Nusa Cendana.

Bahan dasar berupa daun salam segar diperoleh dari kawasan Persemaian Permanen Fatukoa, Kupang. Daun yang telah dikumpulkan dibersihkan dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan hingga kadar air berkurang, kemudian dihaluskan menjadi serbuk simplisia. Serbuk

tersebut diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% selama tiga hari disertai pengadukan berkala untuk memaksimalkan penarikan senyawa aktif. Filtrat hasil maserasi kemudian disaring dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dengan kecepatan putar 100 rpm hingga diperoleh ekstrak kental yang siap digunakan.

Subjek penelitian ini adalah 36 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang sehat, berusia 8–12 minggu dengan berat badan berkisar antara 180–200 gram. Sebelum perlakuan, seluruh hewan diaklimatisasi selama 7 hari dengan pemberian pakan standar dan air minum secara *ad libitum*. Hewan coba dibagi secara acak ke dalam enam kelompok. Kelompok Kontrol Negatif hanya menerima pakan standar. Kelompok Kontrol Positif A diinduksi ibuprofen selama 7 hari dan langsung diterminasi untuk mengamati kerusakan akut. Kelompok Kontrol Positif B diinduksi ibuprofen selama 7 hari, kemudian dibiarkan tanpa perlakuan selama 7 hari berikutnya untuk mengamati proses pemulihan alami. Tiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) diinduksi ibuprofen selama 7 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol daun salam selama 7 hari berikutnya dengan dosis bertingkat, masing-masing 50 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB.

Akhir masa penelitian, hewan coba diterminasi dan organ hepar diambil untuk keperluan analisis. Jaringan hepar difiksasi menggunakan larutan *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10% selama 24 jam untuk menjaga struktur sel. Jaringan kemudian diproses melalui tahapan dehidrasi, penjernihan, dan penanaman dalam blok parafin, lalu disayat tipis dengan ketebalan 5–6 mikron. Pewarnaan preparat dilakukan menggunakan metode *Hematoxylin-Eosin* (HE). Pengamatan histopatologi dilakukan di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Tingkat kerusakan sel hepar dinilai secara semikuantitatif menggunakan skor *Manja Roenigk* yang mengklasifikasikan kondisi sel menjadi normal, degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, atau nekrosis.

Analisis data

Data skor kerusakan histopatologi yang diperoleh dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik. Uji normalitas dan homogenitas dilakukan terlebih dahulu sebagai prasyarat.

Mengingat data yang dihasilkan berupa data ordinal dan tidak berdistribusi normal, pengujian hipotesis dilakukan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* untuk melihat perbedaan antar kelompok secara keseluruhan. Analisis dilanjutkan dengan uji lanjut *Post Hoc Dunn* untuk menentukan signifikansi perbedaan antar pasangan kelompok perlakuan dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil dan Pembahasan

Uji Fitokimia dan Uji Bebas Etanol Ekstrak Etanol Daun Salam

Skrining uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan kuinon, tetapi tidak mengandung terpenoid. Uji bebas etanol menunjukkan hasil negatif yang ditandai dengan tidak munculnya bau ester atau perubahan warna indikator, sehingga proses evaporasi dinyatakan berhasil menghilangkan residu pelarut dan ekstrak dinyatakan aman untuk diberikan pada hewan coba.

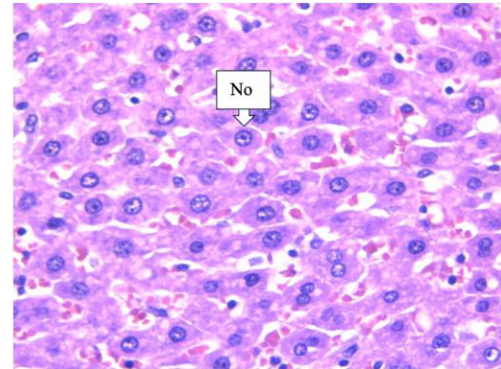
Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam

Metabolit Sekunder	Reagen Pengujian	Hasil
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl pekat	Positif (+)
Tanin	FeCl ₃ 10%	Positif (+)
Alkaloid	Meyer, Dragendorff, Wagner	Positif (+)
Saponin	Aquadest + HCl (kocok)	Positif (+)
Kuinon	NaOH 1 N	Positif (+)
Terpenoid	Lieberman–Bouchard	Negatif (-)

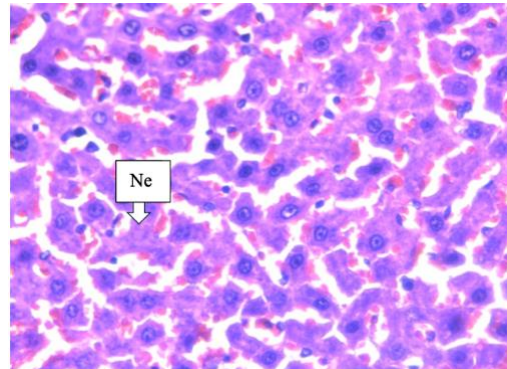
Analisis Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Setiap sampel dilihat lima palangan pandang. Terlihat perbedaan struktur jaringan hepar pada seluruh kelompok. Pemeriksaan histopatologi hepar menunjukkan adanya variasi tingkat kerusakan antar kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif (Gambar a), hepatosit tampak tersusun normal dengan sitoplasma homogen, inti bulat sentral (No), serta tidak ditemukan nekrosis maupun degenerasi, sehingga struktur lobulus terjaga baik. Pada kelompok

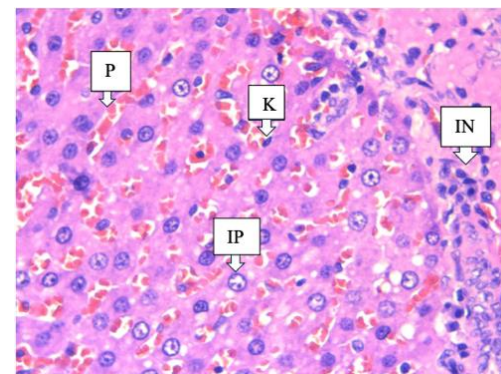
kontrol positif A (Gambar b), induksi ibuprofen menyebabkan kerusakan yang ditandai dengan munculnya sel-sel hepatosit nekrosis (Ne) yang menunjukkan piknosis inti, peningkatan eosinofilia sitoplasma, serta hilangnya batas sel. Gambaran kerusakan tampak lebih nyata pada kontrol positif B (Gambar c) di mana selain nekrosis, juga ditemukan proliferasi pembuluh darah (P), aktivasi sel Kupffer (K), anak inti prominen (IP), serta infiltrasi sel radang (IN) mengindikasikan proses inflamasi aktif.



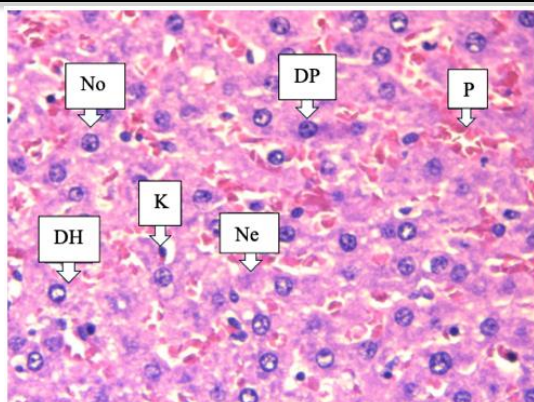
Gambar a. Kontrol (-) hepatosit tampak normal (No) tanpa kelainan struktural



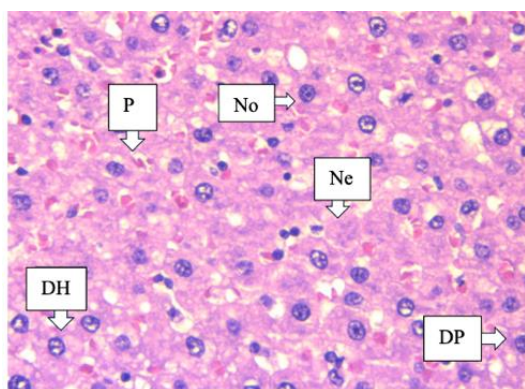
Gambar b. Kontrol (+) A tampak sel hepatosit nekrosis (Ne) akibat induksi ibuprofen



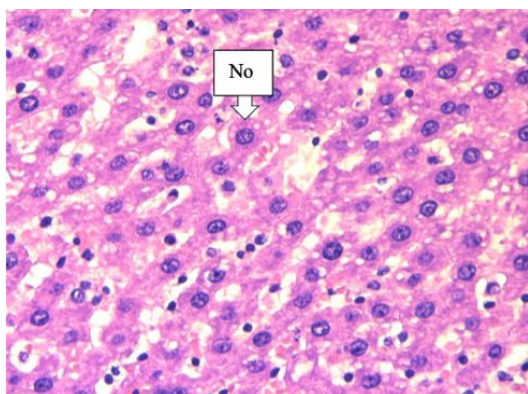
Gambar c. Kontrol (+) B terlihat proliferasi pembuluh darah (P), sel Kupffer (K), anak inti prominen (IP), dan infiltrasi sel radang (IN)



Gambar d. Perlakuan 1 menunjukkan sel hepatosit normal (No), degenerasi hidropik (DH), degenerasi parenkimatos (DP), nekrosis (Ne), proliferasi pembuluh darah (P), serta sel Kupffer (K)



Gambar e. Perlakuan 2 tampak nekrosis (Ne), degenerasi parenkimatos (DP), degenerasi hidropik (DH), proliferasi pembuluh darah (P), dan sebagian sel normal (No)



Gambar f. Perlakuan 3 didominasi hepatosit normal (No) dengan penurunan kerusakan histopatologis

Pada kelompok perlakuan P1 (50 mg/kgBB) (Gambar d), tampak kombinasi kelainan berupa degenerasi hidropik (DH), degenerasi parenkimatos (DP), sel Kupffer yang menonjol (K), serta nekrosis (Ne), menunjukkan bahwa dosis

rendah belum memberikan efek protektif yang memadai. Temuan serupa terlihat pada kelompok P2 (150 mg/kgBB) (Gambar e), meskipun intensitas lesi sedikit berkurang. Hepatosit pada kelompok ini masih menunjukkan degenerasi hidropik dan parenkimatos dengan sel nekrosis yang tersebar, serta beberapa area yang masih mempertahankan sel normal (No). Perbaikan lebih nyata terlihat pada kelompok P3 (250 mg/kgBB) (Gambar f), di mana struktur hepatosit tampak lebih teratur, didominasi hepatosit normal (No), dan lesi seperti nekrosis maupun degenerasi sangat minimal. Gambaran ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam dosis 250 mg/kgBB memberikan efek proteksi paling efektif terhadap kerusakan hepar akibat induksi ibuprofen.

Analisis Statistik Skor Kerusakan Histopatologi

Rerata skor *Manja Roenigk* menunjukkan bahwa kelompok P1 memiliki skor kerusakan tertinggi, sedangkan kelompok P3 memiliki skor terendah. Hasil uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan $p < 0,001$, yang berarti terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Dunn* menunjukkan perbedaan signifikan antara P1 dan P3, sehingga terdapat pola *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis ekstrak daun salam berkaitan dengan penurunan skor kerusakan histopatologi.

Tabel 2. Rerata Skor Kerusakan Histopatologi Hepar Antar Kelompok

Kelompok Perlakuan	Rerata Skor $\pm$ SD	Kruskal–Wallis (p-value)
Kontrol (-)	1,29 $\pm$ 0,08	< 0,001
Kontrol (+) A	1,45 $\pm$ 0,07	
Kontrol (+) B	1,24 $\pm$ 0,05	
Perlakuan 1 (50 mg/kgBB)	2,37 $\pm$ 0,27	
Perlakuan 2 (150mg/kgBB)	1,81 $\pm$ 0,35	
Perlakuan 3 (250mg/kgBB)	1,35 $\pm$ 0,15	

Pembahasan

Penelitian ini berhasil memvalidasi model kerusakan hepar subkronis akibat induksi ibuprofen 100 mg/kgBB. Kerusakan struktur seluler yang ditemukan pada kelompok K(+) A, berupa nekrosis dan degenerasi, konsisten dengan literatur yang

menyatakan bahwa metabolisme ibuprofen menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) berlebih. Induksi ibuprofen dosis 100 mg/kgBB menyebabkan kerusakan hepar yang signifikan, ditunjukkan oleh dominasi nekrosis luas, piknosis inti, dan degenerasi parenkimatososa pada kelompok K(+) A dibandingkan kontrol negatif (Maulina, 2018). Kerusakan ini terjadi karena pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebih dan melampaui kapasitas pertahanan antioksidan seluler sehingga memicu stres oksidatif dan kematian sel (Arief & Widodo, 2016). Akumulasi ROS ini menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel dan kerusakan mitokondria, yang berujung pada deplesi ATP (Midah *et al.*, 2021). Tanpa energi yang cukup, pompa Na⁺/K⁺ ATPase gagal berfungsi, menyebabkan influx natrium dan air ke dalam sel, yang bermanifestasi sebagai degenerasi hidropik (pembengkakan sel) seperti yang teramati secara mikroskopis (Kosanam & Boyina, 2015; Casmir *et al.*, 2023).

Pemulihan struktur hepar yang signifikan pada dosis tinggi (P3) dikaitkan dengan kandungan fitokimia daun salam. Flavonoid dan tanin dalam ekstrak bertindak sebagai donor elektron primer yang menetralkan radikal bebas peroksial, memutus rantai reaksi oksidasi yang merusak membran sel (Febria, 2024; Hasan *et al.*, 2022). Selain itu, senyawa kuinon yang terdeteksi dalam ekstrak memiliki mekanisme unik; senyawa ini dapat menginduksi enzim NAD(P)H: *quinone oxidoreductase 1* (NQO1) yang mendetoksifikasi radikal bebas menjadi bentuk hidrokuinon yang stabil dan bersifat antioksidan (Cores *et al.*, 2023). Saponin turut berperan dalam memodulasi sistem imun dan meredam pembentukan superoksida, mempercepat resolusi inflamasi (Febria, 2024; Mutiara *et al.*, 2024).

Skor kerusakan yang tinggi pada dosis rendah (P1: 50 mg/kgBB) dan dosis menengah (P2: 150 mg/kgBB) kemungkinan berkaitan dengan hambatan metabolik, karena flavonoid dapat menghambat enzim sitokrom P450, khususnya CYP2C9 dan CYP3A4, sehingga meningkatkan akumulasi metabolit toksik ibuprofen pada dosis ekstrak yang belum optimal (Kondza *et al.*, 2024; Lippert & Renner, 2022). Polifenol juga dapat bersifat pro-oksidan pada konsentrasi tertentu dalam kondisi ketidakseimbangan redoks (Andres *et al.*, 2023). Pada dosis tinggi (P3: 250 mg/kgBB), aktivitas antioksidan bersifat dominan dan menghasilkan penurunan skor kerusakan histologis

hingga mendekati kondisi normal (Agustina *et al.*, 2015).

Dosis tinggi (250 mg/kgBB), konsentrasi senyawa antioksidan mencapai level terapeutik yang mampu mengatasi efek pro-oksidan maupun akumulasi toksin. Kapasitas antioksidan total yang tinggi pada dosis ini mampu menstabilkan membran sel dan mitokondria, memungkinkan regenerasi hepatosit berlangsung cepat (Agustina *et al.*, 2015). Meskipun kelompok pemulihan alami (K+B) juga menunjukkan perbaikan melalui mekanisme fagositosis oleh sel Kupffer, pemberian ekstrak dosis tinggi (P3) menghasilkan arsitektur jaringan yang jauh lebih rapi dan minim radang, membuktikan bahwa intervensi herbal ini mengakselerasi proses penyembuhan melebihi kapasitas regenerasi fisiologis tubuh (Kosanam & Boyin, 2015).

Kesimpulan

Pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) terbukti memiliki aktivitas hepatoprotektif yang signifikan terhadap kerusakan hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi ibuprofen. Efek perlindungan ini bersifat *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis berbanding lurus dengan perbaikan struktur histologis hepar. Dosis 250 mg/kgBB ditemukan sebagai dosis paling efektif yang mampu mengembalikan gambaran histopatologi hepar mendekati kondisi normal dengan menurunkan nekrosis dan degenerasi sel. Penelitian ini memperlihatkan khasiat daun salam sebagai agen terapi herbal yang mampu mengurangi efek samping hepatotoksik akibat penggunaan obat antiinflamasi non-steroid jangka panjang.

Kesimpulan

Pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) terbukti memiliki aktivitas hepatoprotektif yang signifikan terhadap kerusakan hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi ibuprofen. Efek perlindungan ini bersifat *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis berbanding lurus dengan perbaikan struktur histologis hepar. Dosis 250 mg/kgBB ditemukan sebagai dosis paling efektif yang mampu mengembalikan gambaran histopatologi hepar mendekati kondisi normal dengan menurunkan nekrosis dan degenerasi sel.

Penelitian ini memperlihatkan khasiat daun salam sebagai agen terapi herbal yang mampu mengurangi efek samping hepatotoksik akibat penggunaan obat antiinflamasi non-steroid jangka panjang.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Nusa Cendana, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan artikel ini.

Referensi

- Agustina, R. (2015). Aktivitas ekstrak daun salam (*eugenia polyantha*) sebagai antiinflamasi pada tikus putih (*rattus norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(2). <https://jtpc.ff.unmul.ac.id/index.php/jtpc/article/view/111?articlesBySimilarityPage=6>
- Aldorea G. (2022). *Drug-Induced Liver Injury Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Universitas Indonesia Tahun 2021. Skripsi*. Universitas Indonesia.
- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). Polyphenols as antioxidant/pro-oxidant compounds and donors of reducing species: Relationship with human antioxidant metabolism. *Processes*, 11(9), 2771. <https://doi.org/10.3390/pr11092771>
- Anindyaguna, A., Mustofa, S., Anggraini, D. I., & Oktarlina, R. Z. (2022). Drug-Induced Liver Injury Akibat Penyalahgunaan Parasetamol. *Medical Profession Journal of Lampung*, 12(3), 500-507. <https://doi.org/10.3390/pr11092771>
- Arief, H., & Widodo, M. A. (2016). Peranan stres oksidatif pada proses penyembuhan luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 22-28. <https://doi.org/10.30742/jikw.v5i2.338>
- Casmir, O. E., Chiazor, U. P., Eze, E. C., Linda, O. C., Christian, A. G., Nwaforcha, N. B., ... & Onyemaechi, N. M. (2023). The protective role of α -tocopherol, vitamin C and quercetin against ibuprofen-induced liver damage in male Wistar rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 24, 84. 10.30574/gscbps.2023.24.2.0308
- Cores, Á., Carmona-Zafra, N., Clerigué, J., Villacampa, M., & Menéndez, J. C. (2023). Quinones as neuroprotective agents. *Antioxidants*, 12(7), 1464. 10.3390/antiox12071464
- Harismah, K. (2017). Pemanfaatan daun salam (*Eugenia polyantha*) sebagai obat herbal dan rempah penyedap makanan. *Warta Lpm*, 19(2), 110-118. <https://journals.ums.ac.id/warta/article/view/2742>
- Hasan, H., Thomas, N. A., Hiola, F., Ramadhani, F. N., & Ibrahim, A. S. (2022). Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) dengan metode 1, 1-diphenyl-2 picrylhydrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(1), 67-73. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i1.10995>
- Kondža, M., Brizić, I., & Jokić, S. (2024). Flavonoids as CYP3A4 inhibitors in vitro. *Biomedicines*, 12(3), 644. 10.3390/biomedicines12030644
- Kosanam, S., & Boyina, R. (2015). Drug-induced liver injury: A review. *International Journal of Pharmacological Research*, 5(2), 24-30. 10.7439/ijpr.v5i2.1507
- Layal, K. (2016). Peran Nrf2 dalam patogenesis stres oksidatif dan inflamasi pada penyakit ginjal kronik. *Syifa'MEDIKA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 7(1), 16-24. <https://doi.org/10.32502/sm.v7i1.1390>
- Leswana, N. F., & Sianturi, S. (2024). Antioxidant Activity of Tahongai Leaves (*Klenhovia hospital* L.) Infusa Using DPPH Method. *JPK: Jurnal Proteksi Kesehatan*, 13(1), 36-45. <https://doi.org/10.36929/jpk.v13i1.791>
- Lippert, A., & Renner, B. (2022). Herb–drug interaction in inflammatory diseases: Review of phytomedicine and herbal supplements. *Journal of clinical medicine*, 11(6), 1567. 10.3390/jcm11061567
- Marrone, G., Vaccaro, F. G., Biolato, M., Miele, L., Liguori, A., Araneo, C., ... & Grieco, A. (2017). Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep

- in mind. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379587/>
- Maulina M. (2018). Zat-Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. *Lhokseumawe*.
- Mazaleuskaya, L. L., Theken, K. N., Gong, L., Thorn, C. F., FitzGerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(2), 96-106. 10.1097/FPC.0000000000000113
- Midah, Z., Fajriansyah, F., Makmun, A., & Rasfahyana, R. (2021). Hubungan Obesitas dan Stress Oksidatif. *UMI Medical Journal*, 6(1), 62-69. <https://doi.org/10.33096/umj.v6i1.140>
- Miya, F. (2022). Pengaruh Pemberian Fraksi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Terhadap Kadar Enzim Ast (Aspartate Aminotransferase) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Parasetamol= The Effect Of Bay (*Syzygium Polyanthum*) Leaf Ethanol Extract Fraction On Ast (Aspartate Aminotransferase) Enzyme Level In Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) Induced By Paracetamol (Doctoral Dissertation, Universitas Hasanuddin). https://repository.unhas.ac.id/id/eprint/13037/2/N011181019_skripsi_27-01-2022%201-2.pdf
- Mutiara, S. A., Damayanti, E., Wardhana, M. F., & Sukohar, A. (2024). Potensi Beberapa Tumbuhan Sebagai Anti Inflamasi di Indonesi. *Medical Profession Journal of Lampung*, 14(5), 923-929. <https://doi.org/10.53089/medula.v14i5.1096>
- Sidabutar, D. M., Kairupan, C. F., & Durry, M. (2016). Pengaruh pemberian ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diberikan parasetamol dosis toksik. *eBiomedik*, 4(1). <https://doi.org/10.35790/ebm.v4i1.12224>
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H. T., & Winarsih, W. (2018). Profil penggunaan obat antiinflamasi nonstreoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 109-117. <https://doi.org/10.22435/jki.v8i2.316>
- Syahfitri, F. R., Syukriah, S., & Febriani, H. (2025). Pengaruh Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Terhadap Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Kadmium Klorida. *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*, 10(1), 79-91. <http://repository.uinsu.ac.id/23754/>
- Wahyudi, W., Ananda Pulungan, D. R., Syahfitri, D., Adelia, D., & Salsabila, R. F. (2024). Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Rempah Khas Indonesia dengan Berbagai Manfaat Farmakologi: Literature Review. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 4(3). <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i3.28452>
- Zoubek, M. E., Lucena, M. I., Andrade, R. J., & Stephens, C. (2020). Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(6), 603-611. 10.1111/apt.15645