

Effect of Bay Leaf Extract (*Syzygium polyanthum*) on Renal Histopathology in Ibuprofen-Induced White Rats (*Rattus norvegicus*)

Angel Tiurma Butar^{1*}, Efrisca M. Br. Damanik², Regina M. Hutasoit³, Muhajirin Dean⁴

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang, East Nusa Tenggara;

²Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang, East Nusa Tenggara;

³Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang, East Nusa Tenggara;

⁴Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang, East Nusa Tenggara;

Article History

Received : December 20th, 2025

Revised : January 05th, 2026

Accepted : January 10th, 2026

*Corresponding Author: **Angel Tiurma Butar**, Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang, East Nusa Tenggara;
Email: angelksjin17@gmail.com

Abstract: Excessive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially ibuprofen, can cause *Acute Kidney Injury* (AKI) through oxidative stress and prostaglandin inhibition. *Syzygium polyanthum* leaves contain bioactive compounds such as flavonoids and tannins, which have antioxidant and antiinflammatory properties that may protect the kidneys. This study aimed to evaluate the nephroprotective effect and determine the optimal dose of ethanol extract of *Syzygium polyanthum* leaves on ibuprofen-induced renal damage in rats. Thirty-six male Sprague Dawley rats were divided into six groups: Negative Control (K-), Acute Positive Control (K+A), Recovery Positive Control (K+B), and three treatment groups (P1, P2, P3). Kidney damage was assessed using the EGTI scoring system (*Endothelial, Glomerular, Tubular, Interstitial*). Data were analyzed with the *Kruskal-Wallis* test followed by Dunn's Post Hoc test. The analysis revealed significant differences in renal damage scores among the groups. The acute positive control group exhibited the highest level of renal injury. Among the treatment groups, the 150 mg/kgBW dose (P2) demonstrated the most optimal improvement, even exceeding spontaneous recovery. At the highest dose (P3), the protective effect did not increase and instead showed a tendency toward reduced efficacy, reflecting a *hormetic* phenomenon. The ethanol extract of *Syzygium polyanthum* leaves exerts significant nephroprotective effects against ibuprofen-induced histopathological damage to the renal epithelium, tubules, glomeruli, and interstitial tissue, with an optimal dose of 150 mg/kgBW.

Keywords: Acute Kidney Injury, histopathology, ibuprofen, nephroprotective, *Syzygium polyanthum*.

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ vital yang berperan dalam menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit serta membuang zat toksik dari tubuh. Gangguan fungsi ginjal dapat muncul sebagai *Acute Kidney Injury* (AKI), yaitu penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin

serum dan penurunan produksi urin (Kovesdy, 2022). Prevalensi AKI meningkat secara global, dengan sekitar 13,3 juta kasus setiap tahunnya dan beban penyakit terbesar terjadi di negara berkembang (Mehta *et al.*, 2015). Di Asia, wilayah ini menyumbang hingga 40% dari total kasus global (Che *et al.*, 2020). Di Indonesia, insidensi AKI di ruang perawatan intensif (ICU)

dilaporkan mencapai 43% dengan mortalitas tinggi, berkisar 40– 60% (Jonny *et al.*, 2020).

Penggunaan obat-obatan nefrotoksik merupakan faktor risiko penting namun sering kurang diperhatikan dalam praktik klinis, terutama golongan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) (Drożdżal *et al.*, 2021). Ibuprofen, salah satu NSAID yang paling banyak digunakan dan tersedia sebagai obat bebas terbatas, memiliki risiko nefrotoksitas yang nyata bila digunakan berlebihan atau dalam jangka panjang⁶. Secara patofisiologis, ibuprofen menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) secara non-selektif, sehingga menurunkan sintesis prostaglandin (PGE2 dan PGI2). Penurunan prostaglandin ini mengganggu mekanisme autoregulasi ginjal, menyebabkan vasokonstriksi arteriola aferen, penurunan aliran darah ginjal, dan iskemia yang berujung pada kematian sel epitel tubulus (Che *et al.*, 2020; WHO, 2023). Data post-marketing FDA mencatat ribuan laporan cedera ginjal terkait ibuprofen, dengan tingkat fatalitas mencapai 7,36% (Maguire *et al.*, 2022).

Tanaman herbal *Syzygium polyanthum* (daun salam) memiliki potensi terapeutik melalui kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid, yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi (Depkes, 2023; Shao *et al.*, 2021). Flavonoid bertindak sebagai *free radical scavenger* yang mencegah kerusakan oksidatif pada membran sel ginjal, sementara saponin dan tanin membantu menekan mediator inflamasi (Handayani *et al.*, 2024; Safani *et al.*, 2025).

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan daun salam mampu memperbaiki fungsi ginjal pada model hewan dengan hiperurisemia dan induksi doxorubicin (Uduagbamen *et al.*, 2022; Ismail *et al.*, 2019). Meskipun tubuh memiliki mekanisme pemulihan alami, proses regenerasi jaringan ginjal setelah cedera sering berjalan lambat dan tidak selalu mencapai kondisi normal sepenuhnya. Oleh karena itu, dibutuhkan agen nefroprotektor yang efektif dan aman. Tanaman herbal *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp., yang dikenal sebagai daun salam, menunjukkan potensi terapeutik (Ismail *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya mengungkap bahwa ekstrak daun salam memiliki efek antiinflamasi dan mampu memperbaiki kerusakan ginjal pada model hiperurisemia.

Selain itu, ekstrak ini juga dilaporkan memiliki aktivitas antihipertensi, antijamur, antibakteri, serta antitumor (Agustina *et al.*, 2015; Salim *et al.*, 2022; Ismail *et al.*, 2013; Risnawati *et al.*, 2020; Kok *et al.*, 2012; Noordin *et al.*, 2021).

Kandungan flavonoid dan tanin pada daun salam terbukti membantu memperbaiki kerusakan ginjal yang diinduksi oleh doxorubicin (Nasution & Girsang, 2021). Walaupun demikian, penelitian yang secara khusus mengevaluasi efek nefroprotektif ekstrak etanol daun salam terhadap perubahan histopatologis ginjal akibat induksi ibuprofen masih sangat terbatas. Namun, belum ada penelitian yang melaporkan kemungkinan efek nefroprotektif pada penyakit ginjal akut akibat penggunaan obat ibuprofen. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek nefroprotektif dan ekstrak daun salam pada tikus yang diinduksi ibuprofen.

Bahan dan Metode

Metode penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian dilaksanakan dari Juli hingga Oktober 2025. Pemeliharaan hewan coba, pemberian perlakuan, dan proses ekstraksi dilakukan di Laboratorium Terpadu Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, sedangkan preparat histopatologi dibuat di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. Dr. W.Z. Johannes Kupang. Seluruh prosedur yang melibatkan hewan telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Peternakan, Kelautan, dan Perikanan Universitas Nusa Cendana (nomor protokol 128/1.KT/KEPPKP/VIII/2025).

Subjek penelitian terdiri dari

36 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley berusia 8–12 minggu dengan berat badan 180–200 gram. Hewan dipelihara dalam kandang standar dengan siklus pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap, suhu ruang $25 \pm 2^\circ\text{C}$, serta diberikan pakan standar dan air minum secara bebas. Sebelum perlakuan, tikus diaklimatisasi selama 7 hari untuk adaptasi terhadap lingkungan.

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) segar diperoleh dari perkebunan di Fatukoa, Kupang. Daun dibersihkan, dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, dan dihaluskan menjadi serbuk simplisia. Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi dengan etanol 70% selama 3 x 24 jam. Filtrat pekat diperoleh melalui rotary evaporator pada suhu 50°C hingga terbentuk ekstrak kental bebas etanol, yang kemudian dilarutkan dengan aquadest sesuai dosis perlakuan.

Tikus dibagi secara acak menjadi enam kelompok, masing-masing berisi enam ekor. Kelompok Kontrol Negatif hanya diberi pakan dan air minum. Kelompok Kontrol Positif Akut menerima ibuprofen dosis 100 mg/kgBB selama 7 hari, kemudian diterminasi pada hari ke-15. Kelompok Kontrol Positif Pemulihan menerima ibuprofen 100 mg/kgBB selama 7 hari, kemudian dibiarkan pulih tanpa perlakuan tambahan selama 7 hari berikutnya dan diterminasi pada hari ke-22. Kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 menerima ibuprofen selama 7 hari, kemudian diberikan ekstrak daun salam masing-masing dosis 50, 150, dan 250 mg/kgBB selama 7 hari.

Pada akhir perlakuan, tikus dieutanasi menggunakan anestesi inhalasi eter dan dilakukan dislokasi servikal. Ginjal diambil, dicuci dengan larutan NaCl fisiologis, dan difiksasi dalam *Neutral Buffered Formalin* 10% selama 24 jam. Jaringan diproses melalui tahap dehidrasi bertingkat, *clearing* dengan xylol, dan infiltrasi parafin. Blok parafin dipotong setebal 4–5 μ m dan diwarnai dengan Hematoksin-Eosin.

Pengamatan histopatologi dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x pada lima lapang pandang berbeda untuk setiap preparat. Kerusakan ginjal dinilai secara semi-kuantitatif menggunakan sistem skor EGTI (*Endothelial, Glomerular, Tubular, Interstitial*), meliputi perubahan sel endotel, glomerulus, tubulus, serta inflamasi atau perdarahan pada interstisium. Skor total berkisar antara 0 (normal) hingga 14 (kerusakan sangat berat).

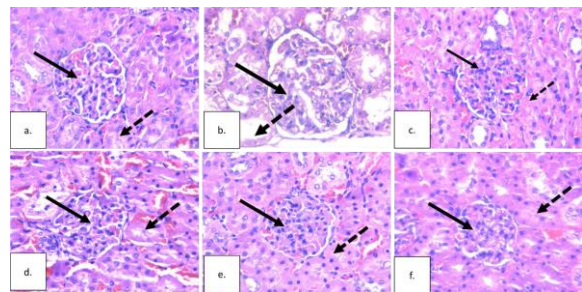
Data dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene* dilakukan sebagai prasyarat. Karena data tidak berdistribusi normal, perbandingan antar kelompok dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis*, dan bila terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$), dilanjutkan dengan uji *Post*

Hoc Dunn dengan koreksi *Bonferroni* untuk menentukan perbedaan antar kelompok secara spesifik.

Hasil dan Pembahasan

Ekstraksi daun salam

Skrining fitokimia pada ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) menunjukkan keberadaan flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan kuinon. Uji bebas etanol memastikan bahwa ekstrak aman dari residu pelarut toksik. Pengamatan mikroskopis dilakukan menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) pada perbesaran 400x untuk menilai perubahan morfologi glomerulus, tubulus, dan interstisium ginjal tikus.



Gambar 1. Perbandingan gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) antar kelompok perlakuan dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE), perbesaran 400 $\times$. **(a) Kontrol Negatif (K-):** Menunjukkan struktur normal. Glomerulus (panah utuh) memiliki kapiler intak dan ruang Bowman normal; tubulus (panah putus-putus) memiliki sel epitel rapi dan lumen terbuka. **(b) Kontrol Positif Akut (K+A):** Kerusakan berat pascainduksi ibuprofen. Tampak kongesti glomerulus dan pelebaran ruang Bowman (panah utuh), serta degenerasi vakuoler dan nekrosis pada tubulus (panah putus-putus). **(c) Kontrol Pemulihan (K+B):** Fase pemulihan spontan. Glomerulus (panah utuh) relatif normal, namun masih tampak degenerasi hidropik (*cloudy swelling*) pada epitel tubulus (panah putus-putus). **(d) Perlakuan P1 (50 mg/kgBB):** Masih terlihat kongesti pada glomerulus dan pembengkakan sel tubulus, perbaikan minimal. **(e) Perlakuan P2 (150 mg/kgBB):** Perbaikan struktur paling optimal. Glomerulus tampak normal dan *brush border* tubulus mulai terbentuk kembali dengan jelas. **(f) Perlakuan P3 (250 mg/kgBB):** Arsitektur mendekati normal, namun kembali terlihat tanda degenerasi ringan yang mengindikasikan respon hormesis

Kelompok Kontrol Negatif (K-), struktur ginjal tampak normal. Glomerulus mempertahankan integritas kapiler dengan batas

kapsula *Bowman* yang jelas. Tubulus ginjal terlihat normal dengan lumen terbuka, sel epitel tersusun rapi, dan brush border utuh tanpa tanda degenerasi, nekrosis, maupun deskuamasi. Pemberian ekstrak daun salam menghasilkan perbaikan morfologi ginjal yang bervariasi berdasarkan dosis. Kelompok P1 (50 mg/kgBB) menunjukkan perbaikan ringan dengan degenerasi hidropik pada sel tubulus dan kongesti fokal pada pembuluh darah, sedangkan nekrosis dan infiltrasi sel radang minimal.

Kelompok P2 (150 mg/kgBB) menunjukkan perbaikan paling optimal; glomerulus dan tubulus tersusun lebih rapi, brush border pada tubulus proksimal terbentuk kembali dengan jelas, dan interstisium bersih dari infiltrasi sel radang. Kelompok P3 (250 mg/kgBB) mempertahankan arsitektur ginjal secara umum dengan sel epitel tubulus utuh dan ruang Bowman normal, namun beberapa sediaan menunjukkan

degenerasi ringan, sejalan dengan peningkatan skor kerusakan pada analisis statistik, yang mencerminkan fenomena *hormetic response*, di mana dosis tinggi tidak selalu menghasilkan perbaikan histologis lebih baik.

Interpretasi dan data hasil penelitian

Analisis deskriptif menunjukkan perbedaan skor kerusakan ginjal antar kelompok. Kelompok Kontrol Positif Akut (K+A) mengalami kerusakan paling berat, sementara Kontrol Negatif (K-) memiliki skor terendah. Kelompok pemulihan spontan (K+B) menunjukkan skor kerusakan $6,27 \pm 1,44$, sedangkan kelompok perlakuan dengan ekstrak daun salam memiliki skor $6,23 \pm 0,74$ (P1, 50 mg/kgBB), $5,50 \pm 1,89$ (P2, 150 mg/kgBB), dan $5,63 \pm 1,43$ (P3, 250 mg/kgBB) (Tabel 1). Uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai $p = 0,002$, mengindikasikan perbedaan yang signifikan antar kelompok.

Tabel 1. Perbandingan Skor Kerusakan Histopatologi Ginjal (EGTI)

Kelompok	N	Rata-rata $\pm$ SD	Median (Min-Max)	p-value ^a
K(-) (Kontrol Negatif)	6	$1,37 \pm 0,61$	1,00 (0–5)	0,002*
K(+) A (Induksi Akut 7 Hari)	6	$7,47 \pm 1,24$	7,50 (6–9)	
K(+) B (Pemulihan Spontan)	6	$6,27 \pm 1,44$	6,00 (4–8)	
P1 (Ekstrak 50 mg/kgBB)	6	$6,23 \pm 0,74$	6,30 (4–9)	
P2 (Ekstrak 150 mg/kgBB)	6	$5,50 \pm 1,89$	5,50 (3–9)	
P3 (Ekstrak 250 mg/kgBB)	6	$5,63 \pm 1,43$	5,60 (3–8)	

^aUji *Kruskal-Wallis*, signifikan jika $p < 0,05$.

*Menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok.

Analisis *Post-Hoc Dunn* dengan koreksi *Bonferroni* memperlihatkan bahwa Kontrol Negatif berbeda secara signifikan dengan Kontrol Positif Akut ($p < 0,001$) dan Kontrol Pemulihan ($p = 0,030$), menegaskan bahwa induksi ibuprofen menimbulkan kerusakan ginjal yang nyata dan belum pulih sepenuhnya secara spontan. Sebaliknya, perbandingan Kontrol Negatif dengan kelompok perlakuan ekstrak (P1, P2, P3) menunjukkan $p > 0,05$, yang berarti skor kerusakan ginjal pada kelompok ini tidak berbeda signifikan dari kondisi normal. Ketiga dosis ekstrak, P2 (150 mg/kgBB) menunjukkan skor kerusakan terendah di antara kelompok perlakuan, selisih peringkat terkecil dengan kontrol normal, menandakan respons perbaikan ginjal yang paling optimal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun salam dapat membantu memulihkan struktur ginjal mendekati kondisi fisiologi.

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan efektivitas efektivitas ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai agen nefroprotektor pada kerusakan ginjal akut yang menginduksi ibuprofen. Hasil analisis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun salam secara bermakna memperbaiki gambaran histopatologi ginjal tikus, dengan respon yang bervariasi sesuai dosis yang diberikan (*Kruskal-Wallis*, $p = 0,002$). Hasil penelitian ini sejalan dengan Ginting *et al.*, (2024) memperoleh hasil bahwa pemberian ekstrak daun salam pada jaringan ginjal tikus Wistar yang diinduksi gentamisin menunjukkan efek perbaikan.

Model kerusakan ginjal berhasil dibentuk melalui pemberian ibuprofen dosis 100 mg/kgBB selama 7 hari, terlihat dari skor EGTI tinggi pada kelompok K+A dibandingkan kontrol negatif. Cedera ini terjadi akibat penghambatan enzim

COX-1 dan COX-2 oleh ibuprofen sebagai NSAID non-selektif. Inhibisi ini menurunkan produksi prostaglandin (PGE2 dan PGI2) yang berperan mempertahankan vasodilatasi arteriola aferen ginjal. Penurunan prostaglandin menyebabkan vasokonstriksi, penurunan perfusi ginjal, dan menurunnya laju filtrasi glomerulus. Kondisi ini menyebabkan hipoksia jaringan, disfungsi mitokondria, peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), serta kematian sel epitel tubulus (Gaut & Liapis, 2021).

Kelompok perlakuan (P1, P2, P3), skor kerusakan ginjal lebih rendah dibandingkan K+A. Efek perlindungan ini berkaitan dengan kandungan flavonoid, tanin, dan saponin dalam daun salam. Flavonoid bertindak sebagai penangkap radikal bebas melalui mekanisme donasi atom hidrogen untuk menetralkan ROS, sehingga menghambat peroksidasi lipid membran sel tubulus (Nasution & Girsang, 2021). Senyawa fitokimia juga dapat memodulasi jalur inflamasi dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan endogen, mendukung proses pemulihan jaringan ginjal setelah cedera iskemik (Shi *et al.*, 2025).

Perbaikan jaringan yang paling signifikan terlihat pada kelompok P2 (150 mg/kgBB), yang diduga berkaitan dengan aktivitas dua senyawa bioaktif utama, yaitu quercetin dan asam galat. *Quercetin* meningkatkan sistem pertahanan antioksidan melalui jalur Nrf2/HO-1, memicu translokasi faktor transkripsi ke inti sel, dan meningkatkan produksi enzim antioksidan sitoprotektif seperti superoxide dismutase (SOD) dan hemeoxygenase-1 (HO-1) (Li *et al.*, 2024). Enzim ini menetralkan ROS akibat metabolisme ibuprofen, mencegah kerusakan membran sel, dan mempertahankan brush border tubulus proksimal.

Asam galat mengurangi inflamasi glomerulus dengan menghambat jalur NF- κ B dan menekan aktivasi inflammasom NLRP3 (Ahad *et al.*, 2015). Hal ini menurunkan produksi sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) dan meminimalkan infiltrasi sel radang pada histologi kelompok P2. Dosis 150 mg/kgBB (P2) menunjukkan skor kerusakan terendah ($5,50 \pm 1,89$), dosis optimal yang membantu membantu antioksidan tanpa henti. Peningkatan dosis menjadi 250 mg/kgBB (P3) menunjukkan skor kerusakan lebih tinggi dan munculnya degenerasi ringan, mencerminkan respons hormesis (Son *et al.*, 2008).

Penurunan efektivitas pada dosis tinggi (P3) dijelaskan oleh dua mekanisme. Pertama, efek prooksidan: gugus hidroksil pada polifenol konsentrasi tinggi dapat mengalami auto-oksidasi di lingkungan sel kaya ion logam, memicu reaksi Fenton yang menghasilkan radikal hidroksil baru dan membantu stres oksidatif (Dragos *et al.*, 2023; Sotler *et al.*, 2019). Kedua, saturasi kapasitas metabolik ginjal: dosis tinggi meningkatkan beban kerja sel tubulus untuk metabolisme dan ekskresi metabolit sekunder (tanin, saponin), yang dapat memicu iritasi seluler ringan atau pembengkakan keruh, sesuai yang terlihat pada histologi kelompok P3 (Shi *et al.*, 2025). Dengan demikian, ekstrak daun salam terbukti efektif memperbaiki kerusakan ginjal akibat ibuprofen, dengan efektivitas terbaik pada dosis 150 mg/kgBB.

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) memberikan efek signifikan dalam memperbaiki gambaran histopatologi ginjal tikus yang mengalami kerusakan akibat induksi ibuprofen ($p = 0,002$). Dosis 150 mg/kgBB terbukti paling efektif, ditandai dengan skor kerusakan ginjal terendah serta perbaikan struktur mikroanatomi, termasuk pemulihan tubulus perbatasan proksimal dan penurunan infiltrasi sel radang dibandingkan kelompok pemulihan spontan. Peningkatan dosis menjadi 250 mg/kgBB tidak menambah efek protektif dan justru menurunkan efektivitas, menunjukkan adanya respon hormesis. Temuan ini menegaskan bahwa daun salam memiliki potensi sebagai agen nefroprotektor alami dengan dosis efektif yang spesifik.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter yang telah membantu 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*.
<https://jtpc.ff.unmul.ac.id/index.php/jtpc/article/view/111?articlesBySimilarityPage=6>
- Ahad, A., Ahsan, H., Mujeeb, M., & Siddiqui, W. A. (2015). Gallic acid ameliorates renal functions by inhibiting the activation of p38 MAPK in experimentally induced type 2 diabetic rats and cultured rat proximal tubular epithelial cells. *Chemico-biological interactions*, 240, 292-303. 10.1016/j.cbi.2015.08.026
- Che, R., Quadri, M. M., & Zhang, A. (2020). The epidemiology and management of pediatric AKI in Asia. In *Seminars in Nephrology*, 40(5): 516-532. 10.1016/j.semnephrol.2020.08.008
- Chen, L., Deng, Y., Hu, J., & Gong, X. (2025). Nephroprotective effects of substances of medicine food homology and traditional Chinese medicine phytochemicals against acute kidney injury. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1539886. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1539886>
- Depkes RI. *Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Bebas Terbatas*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI;2023
- Dragoş, D., Enache, I. I., & Manea, M. M. (2025). Oxidative Stress and Nutritional Antioxidants in Renal Diseases: A Narrative Review. *Antioxidants*, 14(7), 757. <https://doi.org/10.3390/antiox14070757>
- Drożdżal, S., Lechowicz, K., Szostak, B., Rosik, J., Kotfis, K., Machoy-Mokrzyńska, A., ... & Gawrońska-Szklarz, B. (2021). Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology research & perspectives*, 9(4), e00817. 10.1002/prp2.817
- Gaut, J. P., & Liapis, H. (2021). Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clinical Kidney Journal*, 14(2), 526-536. 10.1093/ckj/sfaa142
- Ginting, M. B. P., Kairupan, C. F., & Durry, M. F. (2024). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar yang Diinduksi Gentamisin. *JURNAL BIOS LOGOS*, 14(2), 88-96. <https://doi.org/10.35799/jbl.v14i2.53919>
- Handayani I, Widara RT, Wardana TA, Aditiya CM. (2024). Analisis Bahan Kimia Obat dalam Sediaan Jamu Pegal Linu dengan Metode KLT dan Spektrofotometri Uv-Vis. *Reslaj Relig Educ Soc Laa Roiba J*. 6(8):4244–58. <https://doi.org/10.47467/reslaj.v6i8.4358>
- Ismail, A., & Ahmad, W. A. N. W. (2019). *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp: A potential phytochemistry. *Pharmacognosy Journal*, 11(2). 10.5530/pj.2019.11.67
- Ismail, A., Mohamed, M., Sulaiman, S. A., & Wan Ahmad, W. A. N. (2013). Autonomic nervous system mediates the hypotensive effects of aqueous and residual methanolic extracts of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. var. *polyanthum* leaves in anaesthetized rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 716532. 10.1155/2013/716532
- Jonny, J., Hasyim, M., Angelia, V., Jahya, A. N., Hilman, L. P., Kusumaningrum, V. F., & Srisawat, N. (2020). Incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy in intensive care unit patients in Indonesia. *BMC nephrology*, 21(1), 191. 10.1186/s12882-020-01849-y
- Klomjit, N., & Ungprasert, P. (2022). Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European journal of internal medicine*, 101, 21-28. 10.1016/j.ejim.2022.05.003
- Kok, Y. Y., Mooi, L. Y., Ahmad, K., Sukari, M. A., Mat, N., Rahmani, M., & Ali, A. M. (2012). Anti-tumour promoting activity and antioxidant properties of girinimbine isolated from the stem bark of *Murraya koenigii* S. *Molecules*, 17(4), 4651-4660. 10.3390/molecules17044651
- Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney international supplements*, 12(1), 7-11. 10.1016/j.kisu.2021.11.003
- Maguire, A., Douglas, I., Smeeth, L., & Thompson, M. (2007). Determinants of cholesterol and triglycerides recording in patients treated with lipid lowering therapy

- in UK primary care. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16, S228-S228. <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/8493/>
- Mehta, R. L., Cerdá, J., Burdmann, E. A., Tonelli, M., García-García, G., Jha, V., ... & Remuzzi, G. (2015). International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet*, 385(9987), 2616-2643. 10.1016/S0140-6736(15)60126-X
- Nasution, A. N., & Girsang, E. (2021). Testing Of The Nephroprotective Effectiveness Of Sail Leaf (*Syzygium Polyanthum* (Wight.) Walp.) In Doxorubisin Induced Male Wistar Rat. *International Journal of Science, Technology & Management*, 2(6), 2116-2124. 10.46729/ijstm.v2i6.372
- Noordin, L., Ramli, N. S., Bakar, N. H. A., & Wan Ahmad, W. A. N. (2021). *Syzygium polyanthum* Protects Against Hypertensive Induced Kidney Damage in Spontaneous Hypertensive Rat Model. *Malaysian Journal of Health Sciences*, 19(1). 10.17576/jskm-2021-1901-08
- Safani, D., Rahayu, M. S., & Surayya, R. (2025). Pengaruh Perlindungan Propolis Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Ibuprofen. *Jurnal Ilmiah Manusia Dan Kesehatan*, 8(2), 356-365. <https://jurnal.umpar.ac.id/makes/article/view/3554>
- Salim, H. M., Bhayusakti, A., & Wibawa, D. S. (2022). The Role of *Syzygium Polyanthum* Leaf Extract in Reducing Renal Cell Damage with Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemia. *Jurnal Kesehatan Islam*, 11(2), 73-77.
- Shao, Q. H., Yin, X. D., Liu, H. X., Zhao, B., Huang, J. Q., & Li, Z. L. (2021). Kidney injury following ibuprofen and acetaminophen: a real-world analysis of post-marketing surveillance data. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 750108. 10.3389/fphar.2021.750108
- Son, T. G., Camandola, S., & Mattson, M. P. (2008). Hormetic dietary phytochemicals. *Neuromolecular medicine*, 10(4), 236-246. 10.1007/s12017-008-8037-y
- Sotler, R., Poljšak, B., Dahmane, R., Jukić, T., Pavan Jukić, D., Rotim, C., ... & Starc, A. (2019). Prooxidant activities of antioxidants and their impact on health. *Acta Clinica Croatica*, 58(4.), 726-736. 10.20471/acc.2019.58.04.20
- Trisnawati, E. E., Astuti, W., & Kartika, R. (2020). Potentiality Of Methanol Extract Of Salam Leaves (*Syzygium polyanthum*) To Inhibit The Growth Of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhi*. *Jurnal Atomik*, 5(1), 53-56.
- Uduagbamen, P. K., Soyinka, F. O., Adebola-Yusuf, A. O., Thompson, M. U., Ahmed, S. I., Alalade, B. A., ... & Oyiogu, G. C. (2022). Prescription Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Pattern and Nephrotoxicity. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 34(20), 414-426. 10.9734/jammr/2022/v34i2031511
- World Health Organization. (2023). *Global Use and Misuse of SAIDs: A Public Health Perspective*.
- Zhang, X., Donnan, P. T., Bell, S., & Guthrie, B. (2017). Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, 18(1), 256. 10.1186/s12882-017-0673-8