

Potensi Bahan Alam sebagai Agen Gastroprotektif terhadap Kerusakan Lambung yang Diinduksi Parasetamol: Sebuah Tinjauan Sistematis

Ghina Fadiyah¹, Susianti², Muhammad Yogie Fadli³, Indri Windarti⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Lampung, Indonesia

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

³Bagian Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

⁴Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

Abstrak

Parasetamol merupakan obat yang memiliki efek analgesik dan antipiretik yang sering digunakan untuk meredakan nyeri. Namun, penggunaan secara berlebihan atau tidak sesuai aturan dapat menyebabkan kerusakan organ, termasuk lambung. Dosis tinggi parasetamol dapat menimbulkan iritasi pada mukosa lambung. Bahan alam diketahui memiliki potensi besar sebagai agen pelindung lambung (gastroprotektif), karena kandungan senyawa bioaktifnya mampu memperkuat lapisan mukosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi bahan alam sebagai agen gastroprotektif terhadap kerusakan lambung yang diinduksi oleh parasetamol. Metode penelitian menggunakan pendekatan *systematic review* dengan pencarian literatur melalui database *PubMed Central*, *Google Scholar*, dan *Science Direct*. Perumusan pertanyaan penelitian dilakukan dengan pendekatan PICO, sedangkan proses seleksi artikel menggunakan pedoman PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Artikel yang berhasil melewati seleksi judul dan abstrak kemudian dilakukan penilaian risiko bias serta kelayakannya dengan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*. Dari total 2.578 artikel yang ditemukan, lima artikel memenuhi kriteria untuk ditelaah lebih lanjut. Hasil kajian menunjukkan bahwa bahan alam yang memiliki kandungan flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan polifenol memiliki kemampuan sebagai agen gastroprotektif. Senyawa tersebut berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat memperkuat lapisan mukosa lambung serta meningkatkan sekresi pelindungnya. Dengan demikian, bahan alam berpotensi menjadi alternatif dalam mencegah kerusakan lambung akibat penggunaan parasetamol dosis tinggi atau jangka panjang.

Kata kunci: Bahan alam, gastroprotektif, lambung, parasetamol

The Potential of Natural Products as Gastroprotective Agents Against Paracetamol-Induced Gastric Damage: A Systematic Review

Abstract

Paracetamol is a drug with analgesic and antipyretic effects commonly used to relieve pain. However, excessive use or improper administration can cause organ damage, including the stomach. High doses of paracetamol may lead to irritation of the gastric mucosa. Natural substances are known to have significant potential as gastroprotective agents, as their bioactive compounds can strengthen the mucosal layer. This study aims to identify the potential of natural substances as gastroprotective agents against paracetamol-induced gastric damage. The research employed a systematic review approach, with literature searched through *PubMed Central*, *Google Scholar*, and *ScienceDirect*. The research questions were formulated using the PICO framework, while the article selection process followed the PRISMA 2020 guidelines (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Articles that successfully passed the title and abstract selection were then assessed for risk of bias and eligibility using the *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*. Out of a total of 2,578 articles identified, five articles met the criteria for further review. The findings indicate that natural substances containing flavonoids, tannins, alkaloids, saponins, and polyphenols exhibit gastroprotective properties. These compounds act as antioxidants and anti-inflammatory agents, strengthening the gastric mucosal layer and enhancing its protective secretions. Therefore, natural substances have the potential to serve as an alternative in preventing gastric damage caused by high-dose or long-term paracetamol use.

Keywords: Gastric, gastroprotective, natural products, paracetamol

Korespondensi: Ghina Fadiyah, alamat Jl. Kopi Arabika IV No.03, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, email : ghinafadiyah99@gmail.com

Pendahuluan

Parasetamol yang dikenal juga dengan nama asetaminofen merupakan obat yang memiliki efek analgesik dan antipiretik serta banyak digunakan secara global. Obat ini sering

diresepkan untuk mengatasi nyeri seperti nyeri otot, sakit kepala, maupun nyeri setelah melahirkan. Parasetamol tergolong obat non-narkotika yang bekerja dengan menghambat pembentukan prostaglandin, khususnya pada

sistem saraf pusat (SSP).¹ Parasetamol dianggap aman apabila digunakan sesuai dosis dan aturan pakai yang dianjurkan, sehingga sering menjadi pilihan utama dalam pengobatan berbagai keluhan. Namun, konsumsi berlebihan atau penggunaan yang tidak tepat dapat menimbulkan kerusakan organ tubuh, seperti lambung, ginjal, dan hati.²

Lambung merupakan organ pencernaan berbentuk kantung yang berperan untuk menampung, mencampur, dan mencerna makanan sebelum masuk ke usus halus. Penggunaan parasetamol secara berlebihan dapat menyebabkan iritasi pada mukosa lambung, yang berpotensi menimbulkan erosi, tukak, bahkan perdarahan lambung. Dampak tersebut terjadi akibat terhambatnya proses biosintesis prostaglandin melalui enzim siklooksigenase. Sintesis prostaglandin yang menurun mengakibatkan berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, sehingga mukosa lambung menjadi lebih rentan terhadap cedera.³

Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa bahan alam memiliki potensi yang signifikan sebagai agen gastroprotektif. Kandungan senyawa bioaktif di dalamnya, seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan polifenol, diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat, serta mampu meningkatkan produksi mukus dan memperkuat lapisan pelindung mukosa lambung. Aktivitas antioksidan dari senyawa-senyawa tersebut berperan dalam menghambat pembentukan radikal bebas, mengurangi stres oksidatif, dan mempercepat perbaikan jaringan lambung yang rusak akibat paparan parasetamol.⁴

Tujuan dari penelitian ini adalah mendeskripsikan potensi bahan alam sebagai agen gastroprotektif terhadap kerusakan lambung yang diinduksi parasetamol.

Metode

Penelitian ini menerapkan metode tinjauan sistematis dengan menelusuri artikel dari beberapa basis data ilmiah, yaitu *PubMed Central*, *Google Scholar*, dan *Science Direct*. Kata kunci yang dipakai dalam pencarian literatur meliputi: “*natural products*” AND (*gastric OR stomach*) AND (*damage*) AND (*paracetamol OR acetaminophen*) AND “*experimental animals*”

untuk artikel berbahasa Inggris, serta “bahan alam” AND (*gaster OR lambung*) AND (*kerusakan*) AND (*parasetamol OR asetaminofen*) AND “hewan coba” untuk artikel berbahasa Indonesia.

Proses pencarian jurnal serta perumusan pertanyaan penelitian dilakukan berdasarkan *PICO metode* yang mencakup sebagaimana ditunjukkan di tabel 1. Pencarian artikel dilakukan dengan mengikuti pedoman PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).⁵ Proses seleksi artikel dilakukan melalui lima tahapan. Tahap pertama meliputi penyaringan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan meliputi: (a) artikel yang menelaah efek parasetamol pada lambung; (b) artikel antara tahun 2016–2025; dan (c) artikel bersifat *true experimental*. Sedangkan kriteria eksklusinya mencakup: (a) artikel yang teks lengkapnya tidak dapat diakses; (b) artikel jenis tinjauan Pustaka; dan (c) artikel yang tidak menyajikan informasi mengenai kerusakan lambung.

Tahap kedua mencakup pemilihan database serta pencarian artikel menggunakan kata kunci yang telah ditentukan. Tahap ketiga meliputi filtrasi awal untuk menyingkirkan artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi/eksklusi serta artikel duplikat. Tahap keempat adalah dilakukan dengan menyaring artikel dengan melihat judul dan abstrak. Tahap terakhir melibatkan penilaian relevansi melalui evaluasi keseluruhan isi. *Flowchart* metode PRISMA ditampilkan pada Gambar 1.

Artikel yang lolos tahap skrining kemudian dilakukan penilaian risiko bias dan kualitas metodologis menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*.⁶ Instrumen ini terdiri dari sembilan pertanyaan yang menilai validitas internal, kejelasan desain penelitian, serta keandalan hasil.

Selain penilaian kualitas umum, penelitian ini secara khusus melakukan analisis risiko bias yang mencakup:

a. Bias seleksi, yang dievaluasi berdasarkan kejelasan karakteristik subjek, metode pemilihan hewan coba, serta kesetaraan kelompok perlakuan dan kontrol pada awal penelitian.

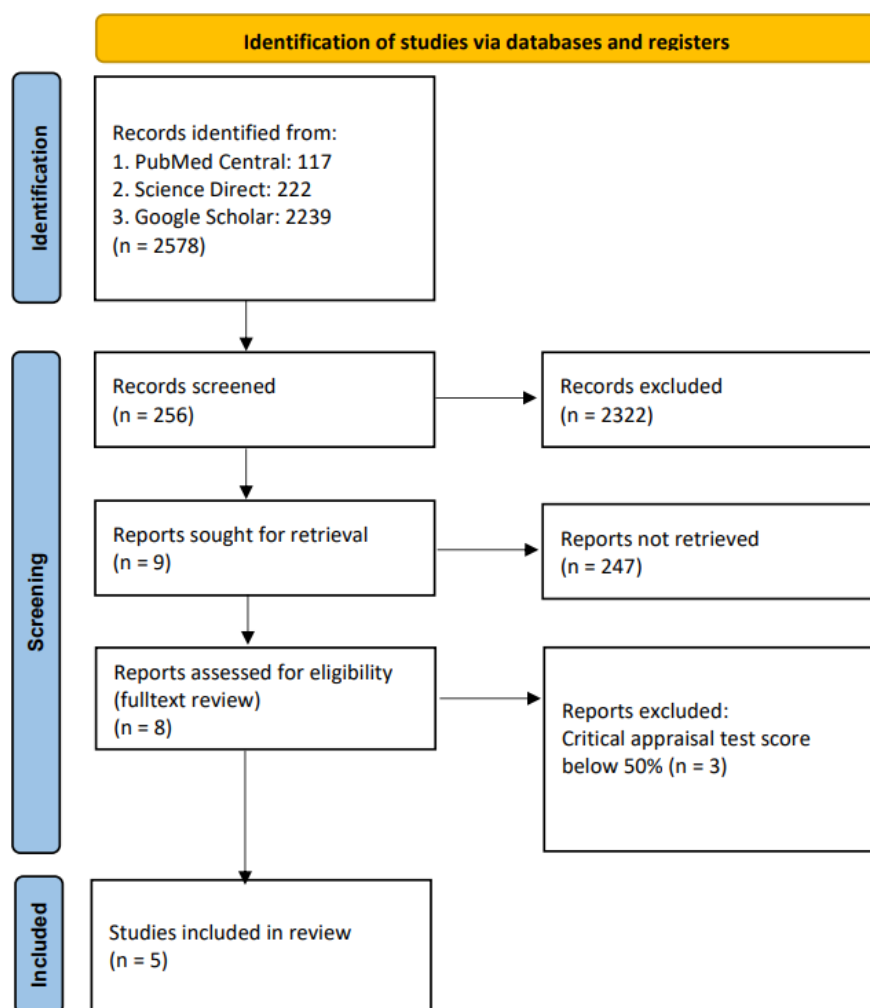
- b. Bias performa, yang dinilai melalui konsistensi pemberian intervensi, dosis parasetamol dan bahan alam, serta pengendalian faktor lingkungan selama penelitian berlangsung.
- c. Bias deteksi, yang dievaluasi dari kejelasan metode pengukuran kerusakan lambung, penggunaan penilai yang dibutakan (*blinded*

assessor), serta objektivitas parameter histopatologis dan makroskopis yang digunakan.

Hasil penilaian risiko bias digunakan sebagai dasar untuk menilai kekuatan bukti dari setiap artikel yang disertakan, serta untuk mempertimbangkan potensi keterbatasan dalam interpretasi hasil tinjauan sistematis ini.

Tabel 1. Rancangan PICO

<i>Population</i>	<i>Intervention</i>	<i>Comparison</i>	<i>Outcome</i>
Hewan coba yang diinduksi parasetamol	Bahan alam	Tidak ada	Derajat kerusakan lambung



Gambar 1. Flowchart PRISMA 2020

Hasil

Hasil pencarian artikel melalui database *PubMed Central*, *Google Scholar*, dan *Science Direct* menggunakan metode PRISMA 2020

menghasilkan total 2.578 artikel. Setelah dilakukan skrining awal untuk menghapus duplikat, tersisa 256 artikel. Selanjutnya, penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan

eksklusi menyisakan 9 artikel. Evaluasi lebih lanjut berdasarkan judul dan abstrak menghasilkan 8 artikel yang memenuhi syarat untuk ditelaah secara *full-text*. Selanjutnya, dari 8 artikel sebanyak 5 artikel dinyatakan layak untuk dianalisis lebih lanjut karena skor *critical appraisal* lebih dari 50%. Proses pencarian dan seleksi artikel ditunjukkan pada Gambar 1.

Meskipun proses seleksi telah mengikuti pedoman PRISMA 2020 secara sistematis, perlu dicatat bahwa cakupan basis data dalam penelitian ini masih terbatas, karena belum mencakup basis data internasional bereputasi tinggi seperti *Scopus*, *Web of Science*, dan *Embase*. Keterbatasan ini berpotensi menyebabkan bias publikasi, khususnya dengan tidak terjangkaunya artikel internasional yang tidak terindeks di *PubMed Central* atau *ScienceDirect*, serta penelitian dengan hasil negatif yang umumnya kurang terpublikasi. Selain itu, keterbatasan cakupan database juga dapat memengaruhi representativitas dan generalisasi temuan *systematic review* ini.

Dalam *systematic review* ini, artikel dievaluasi dengan *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental*. Alat penilaian ini terdiri dari 9

pertanyaan, dengan skor minimal 50% agar artikel dianggap layak. Artikel yang memperoleh skor 80–100% dikategorikan sebagai sangat baik, sedangkan artikel dengan skor 50–79% dinilai cukup baik. Berdasarkan Tabel 2, ditemukan 1 artikel yang memiliki kualitas cukup baik dan 4 artikel yang memiliki kualitas sangat baik.

Berdasarkan penelusuran artikel dengan metode PRISMA 2020 terdapat 5 artikel yang memenuhi kriteria untuk ditelaah. Keterangan profil artikel yang ditelaah terdapat di tabel 3.

Berdasarkan hasil penelusuran, terdapat 5 artikel yang menelaah efek beberapa bahan alam terhadap kerusakan lambung yang diinduksi parasetamol. Bahan alam yang digunakan pada penelitian beragam dan sebagian besar memiliki efek gastroprotektor pada lambung yang mengalami kerusakan akibat parasetamol. Hanya penelitian yang menggunakan ekstrak *Curcuma Longa* yang tidak melindungi mukosa lambung terhadap kerusakan akibat parasetamol. Keterangan mengenai hasil telaah artikel tertera pada tabel 4.

Tabel 2. Analisis Kelayakan Artikel

Penulis (tahun)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	Skor	Interpretasi
Sari <i>et al</i> (2024)	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	-	6 (66,67%)	Cukup baik
Widagdo <i>et al</i> (2016)	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	8 (88,89%)	Sangat Baik
Utami <i>et al</i> (2025)	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	8 (88,89%)	Sangat Baik
Rinihapsari <i>et al</i> (2018)	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	8 (88,89%)	Sangat Baik
Maria <i>et al</i> (2017)	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	8 (88,89%)	Sangat Baik

Tabel 3. Profil Artikel yang Ditelaah

Peneliti (Tahun)	Judul	Jurnal	Negara	Bahan Alam
Sari <i>et al</i> (2024)	Efek Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bau Langit (<i>Cyathocalyx sumatranus</i> Scheff.) terhadap Struktur Lambung Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi Parasetamol	Jurnal Bioleuser	Indonesia	Ekstrak Etanol Kulit Batang Bau Langit (<i>Cyathocalyx sumatranus</i> Scheff.)
Widagdo <i>et al</i> (2016)	Pengaruh Pemberian Ekstrak <i>Curcuma Longa</i> dengan Tingkat Toksisitas Parasetamol Pada Gaster, Hepar dan Renal Mencit Jantan Galur Swiss	Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana	Indonesia	Ekstrak <i>Curcuma Longa</i>
Utami <i>et al</i> (2025)	Pengaruh Pemberian Simplisia <i>Caulerpa lentillifera</i> terhadap Histopatologi Lambung dan Usus Halus Tikus Putih Pasca Induksi Parasetamol	Buletin Veteriner Udayana	Indonesia	Simplisia <i>Caulerpa lentillifera</i>

Rinihapsari <i>et al</i> (2018)	Efek Analog Kurkumin terhadap Lambung Tikus yang Diinduksi Parasetamol	Gastroprotektor Jaringan yang Diinduksi	Senyawa Farmasi Indonesia	Media Indonesia	Indonesia	Senyawa Kurkumin	Analog
Maria <i>et al</i> (2017)	Studi Histopatologis Putih yang diberi Suplementasi Propolis	Lambung Tikus Parasetamol dan Propolis	Buletin Veteriner Udayana	Indonesia	Indonesia	Suplementasi Propolis	

Tabel 4. Hasil Telaah Artikel

Peneliti (Tahun)	Bahan Alam	Kandungan	Dosis Pemberian	Dosis Parasetamol	Kesimpulan
Sari <i>et al</i> (2024)	Ekstrak Kulit Batang Bau Langit (<i>Cyathocalyx sumatranus</i> Scheff.)	Flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid	150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB selama 14 hari	Diberikan pada hari ke-7 dengan dosis yaitu 1350 mg	Ekstrak <i>C. sumatranus</i> mampu mengurangi erosi mukosa lambung akibat parasetamol,
Widagdo <i>et al</i> (2016)	Ekstrak <i>Curcuma Longa</i>	Curcumin, demetoxi-curcumin, dan bisdemetoxi-curcumin	65 mg/kgBB, 487 mg/kgBB dan 1040 mg/kgBB selama 14 hari	Dilanjutkan dosis tosik parasetamol 520 mg/kgBB selama 7 hari	Ekstrak <i>Curcuma longa</i> tidak melindungi mukosa lambung yang telah mendapat parasetamol dosis tinggi
Utami <i>et al</i> (2025)	Simplisia <i>Caulerpa lentillifera</i>	Klorofil, flavonoid, fenol, saponin, dan alkaloid	10 g/kgBB, 15 g/kgBB, dan 20 g/kgBB selama 14 hari	250 mg/kgBB selama 14 hari sejalan dengan simplisia	Simplisia <i>Caulerpa lentillifera</i> dapat meminimalisir kerusakan mukosa lambung akibat pemberian parasetamol
Rinihapsari <i>et al</i> (2018)	Senyawa Analog Kurkumin	Senyawa analog kurkumin 2,5-bis-(4 nitrobenzilid in) siklopentan on	12,5 mg/kgBB dan 25 mg/kgBB selama 7 hari	Diberikan pada hari ke-8 selama 2 hari, 1000 mg/kgBB di hari pertama dan 500 mg/kgBB di hari kedua	Senyawa analog kurkumin mempunyai efek gastroprotektor yang sebanding dengan senyawa kurkumin terhadap jaringan lambung yang diinduksi parasetamol
Maria <i>et al</i> (2017)	Suplementasi Propolis	Flavonoid	0,05 ml, 0,10 ml, dan 0,15 ml selama 10 hari	250 mg/kgBB selama 10 hari sejalan dengan propolis	Pemberian propolis mampu menurunkan efek samping berupa perubahan histopatologi mukosa lambung.

Pembahasan

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang menghambat enzim COX sehingga produksi prostaglandin berkurang. Meski aman pada dosis terapi, penggunaan berlebihan dapat menimbulkan efek toksik, termasuk kerusakan lambung. Penghambatan prostaglandin menurunkan sekresi mukus dan bikarbonat, membuat mukosa lambung rentan terhadap iritasi dan stres oksidatif.⁷ Untuk

mencegah hal tersebut, bahan alam yang mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan polifenol berpotensi sebagai agen gastroprotektif. Senyawa ini bersifat antioksidan dan antiinflamasi, membantu memperkuat mukosa serta meningkatkan sekresi pelindung lambung.⁸

Pada penelitian Sari *et al*, ekstrak etanol kulit batang Bau Langit (*Cyathocalyx sumatranus* Scheff.) dosis 300 mg/kgBB dan 600

mg/kgBB mampu mengurangi erosi mukosa lambung akibat paparan parasetamol.⁴ Penelitian oleh Utami *et al*, memperlihatkan bahwa pemberian simplisia *Caulerpa lentillifera* dosis 15–20 g/kgBB memiliki kemampuan untuk meminimalkan kerusakan mukosa lambung.⁹ Hal ini selaras dengan hasil penelitian Rinihapsari *et al*, yang menunjukkan senyawa analog kurkumin mempunyai efek gastroprotektif sebanding kurkumin alami pada dosis 25 mg/kgBB.¹⁰ Selanjutnya, Maria *et al*, menemukan bahwa suplementasi propolis dosis 0,15 ml dapat menurunkan perubahan histopatologi mukosa lambung secara signifikan.¹¹

Berbeda dengan hasil tersebut, Widagdo *et al* melaporkan bahwa pemberian ekstrak *Curcuma longa* tidak memberikan efek proteksi yang signifikan terhadap mukosa gaster pada mencit yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan dosis dan durasi perlakuan, serta interaksi metabolik antara parasetamol dosis toksik dan komponen aktif kurkumin. Dosis toksik parasetamol dapat menghasilkan metabolit reaktif NAPQI dalam jumlah besar yang tidak dapat dinetralkan sepenuhnya oleh kapasitas antioksidan kurkumin.¹²

Perbedaan hasil ini menegaskan adanya heterogenitas antar studi, yang perlu dianalisis secara komparatif. Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap heterogenitas adalah perbedaan dosis parasetamol yang digunakan sebagai agen induksi. Selain dosis parasetamol, variasi dosis dan lama pemberian bahan alam juga memengaruhi hasil penelitian. Studi yang menunjukkan efek protektif umumnya menggunakan dosis bahan alam yang lebih tinggi atau durasi perlakuan yang lebih panjang sebelum atau selama induksi parasetamol. Hal ini mengindikasikan adanya hubungan dosis–respons, di mana peningkatan dosis atau lamanya paparan senyawa bioaktif dapat meningkatkan kapasitas proteksi mukosa lambung. Perbedaan metode pemberian, apakah sebagai pretreatment atau diberikan bersamaan dengan parasetamol, juga berkontribusi terhadap variasi hasil antar studi.

Tidak dilakukannya sintesis kuantitatif (meta-analisis) dalam penelitian ini disebabkan oleh tingginya heterogenitas antar studi, baik dari segi jenis bahan alam, dosis, metode

induksi parasetamol, parameter penilaian kerusakan lambung, maupun durasi perlakuan. Meskipun demikian, perbandingan kualitatif antar studi tetap memungkinkan, khususnya dalam mengidentifikasi pola umum efek gastroprotektif serta kecenderungan hubungan dosis dan respons. Pendekatan ini memberikan gambaran komprehensif mengenai potensi bahan alam sebagai agen gastroprotektif, meskipun tidak menghasilkan estimasi efek gabungan secara statistik.

Efek gastroprotektif dari berbagai bahan alam disebabkan oleh keberadaan senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, polifenol, klorofil, serta senyawa fenolik lainnya. Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitoprotektif yang bekerja secara sinergis dalam melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat paparan zat toksik seperti parasetamol. Aktivitas antioksidan berperan penting dalam menetralkan radikal bebas dan menghambat peroksidasi lipid pada membran sel mukosa, sehingga mencegah kerusakan struktural dan mempertahankan integritas jaringan.¹³

Selain itu, flavonoid dan polifenol mampu meningkatkan sekresi mukus lambung, yang berfungsi sebagai lapisan pelindung terhadap asam dan iritan. Flavonoid juga menurunkan permeabilitas kapiler serta mempercepat regenerasi sel epitel mukosa, sehingga memperkuat barier pertahanan alami lambung. Tanin memiliki sifat astringen yang dapat membentuk lapisan pelindung di permukaan mukosa, mengurangi peradangan lokal, dan mempercepat penyembuhan lesi.¹⁴ Sementara itu, alkaloid dan senyawa fenolik berperan menekan pembentukan radikal bebas dengan mempertahankan keseimbangan oksidatif di jaringan.¹⁵

Mekanisme kerja lain yang mendukung efek gastroprotektif adalah penurunan respon inflamasi melalui penghambatan pelepasan mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan prostaglandin E2. Aktivitas ini membantu mengurangi infiltrasi sel radang dan mencegah kerusakan yang lebih parah. Dengan demikian, kombinasi dari efek antioksidan, antiinflamasi, dan peningkatan fungsi mukus ini menjadikan senyawa bioaktif bahan alam efektif dalam melindungi mukosa lambung, menurunkan tingkat erosi jaringan, serta mempercepat

proses regenerasi setelah terjadinya kerusakan akibat stres oksidatif.¹⁶

Simpulan

Penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi atau jangka panjang berpotensi menyebabkan kerusakan mukosa lambung melalui penurunan produksi prostaglandin, berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, serta peningkatan stres oksidatif. Berdasarkan hasil tinjauan sistematis ini, sebagian besar bahan alam yang diteliti menunjukkan potensi gastroprotektif terhadap kerusakan lambung yang diinduksi parasetamol, terutama melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, peningkatan sekresi mukus, dan penguatan barier mukosa lambung.

Berdasarkan bahan alam yang ditelaah, ekstrak etanol kulit batang *Cyathocalyx sumatranus*, simplisia *Caulerpa lentillifera*, suplementasi propolis, dan senyawa analog kurkumin menunjukkan hasil yang paling konsisten dalam memperbaiki gambaran histopatologi dan menurunkan derajat kerusakan mukosa lambung. Bahan-bahan tersebut dapat dianggap sebagai kandidat paling prospektif untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen gastroprotektif. Sebaliknya, ekstrak *Curcuma longa* pada kondisi induksi parasetamol dosis toksik tinggi tidak menunjukkan efek protektif yang bermakna, mengindikasikan bahwa efektivitas bahan alam sangat dipengaruhi oleh dosis, durasi pemberian, serta tingkat toksisitas parasetamol.

Meskipun hasil penelitian pada hewan coba menunjukkan potensi yang menjanjikan, implikasi terhadap penggunaan pada manusia harus dikaji secara kritis. Perbedaan fisiologi lambung, metabolisme parasetamol, serta bioavailabilitas senyawa aktif pada manusia membatasi generalisasi langsung dari hasil studi hewan. Selain itu, dosis efektif pada hewan belum tentu aman atau efektif pada manusia, sehingga diperlukan penyesuaian dosis dan evaluasi keamanan yang ketat sebelum aplikasi klinis dapat dipertimbangkan. Oleh karena itu, arah penelitian selanjutnya disarankan untuk difokuskan pada:

- a. Standarisasi ekstrak bahan alam dan karakterisasi senyawa aktif utama;

- b. Studi farmakokinetik dan toksisitas jangka panjang;
- c. Penelitian komparatif dosis–respons dengan desain eksperimental yang lebih seragam, serta;
- d. Uji klinis terkontrol pada manusia guna memastikan efektivitas dan keamanan bahan alam sebagai agen gastroprotektif dalam konteks penggunaan parasetamol.

Dengan pendekatan tersebut, bahan alam berpotensi dikembangkan secara ilmiah dan rasional sebagai terapi pendukung atau preventif untuk mengurangi risiko kerusakan lambung akibat penggunaan parasetamol.

Daftar Pustaka

1. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik Jakarta: EGC; 2018.
2. Sudarma N, Subhaktiyasa IPG. Analisis kadar parasetamol pada darah dan serum sis kadar parasetamol pada darah dan serum. Bali Medika Jurnal. 2021;8(3):285–93.
3. Rizal R, Afriyeni H, Yulas TMN. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Momordica Charantia* L. terhadap Aktivitas Proteksi Mukosa Lambung Tikus. Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Ilmiah Eksakta. 2022;1(2):65–76.
4. Sari W, Masykur, Sari PN, Fauziah, Rosnizar. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bau Langit (*Cyathocalyx sumatranus* Scheff.) terhadap Struktur Lambung Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol. Jurnal Bioleuser. 2024;8(3):105–109.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372.
6. Barker TH, Habibi N, Aromataris E. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for quasi-experimental studies. JBI Evidence Synthesis. 2024;22(3):378–388.
7. Hidayat RP. N-Acetylcysteine sebagai Terapi Toksisitas Acetaminophen. Jurnal Medika Utama. 2020;2(1):231–7.
8. Fillianty F, Wulandari E, Utami M. Kajian Pengaruh Penyeduhan terhadap Kadar Total Fenol Teh Herbal Biji Ketumbar dan

- Daun Sirsak. Teknotan. 2023;17(1):67.
9. Utami BMU, Winaya IBO, Raharjo YYCYA, Samsuri, Merdana IM. Pengaruh Pemberian Simplisia *Caulerpa lentillifera* Terhadap Histopatologi Lambung dan Usus Halus Tikus Putih Pasca Induksi Parasetamol. Buletin Veteriner Udayana. 2025;158:593–602.
 10. Rinihapsari E, Widyastani FA, Tarius A. Efek Gastroprotektor Senyawa Analog Kurkumin terhadap Jaringan Lambung Tikus yang Diinduksi Parasetamol. Media Farmasi Indonesia. 2018;3(1):1–14.
 11. Maria N, Berata KI, Kardena MI, Samsuri. Studi Histopatologis Lambung Tikus Putih yang Diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. Buletin Veteriner Udayana. 2017;9(1):94–99.
 12. Widagdo CT, Naibaho P, Jayadi T, Danu SS. Pengaruh Pemberian Ekstrak *Curcuma Longa* Dengan Tingkat Toksisitas Parasetamol Pada Gaster, Hepar Dan Renal Mencit Jantan Galur Swiss. Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana. 2016;1(2):109.
 13. Widiarsiani IAP, Udayani NNW, Triansyah GAP, Dewi NPEMK, Wulandari NLWE, Prabandari AASS. Artikel Review: Peran Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal Bebas. Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR). 2024;6(2):188–97.
 14. Erlinda D, Mahriani M, Fajariyah S. Diuretics Effect Of Avocado Leaf (*Persea americana* Mill.) Ethanol Extract On The Gastric Histology Of Wistar Male Rats (*Rattus norvegicus*). BIOLINK (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan). 2020;7(1):62–70.
 15. Shahzad N, Ibrahim IAA, Alzahrani AR, Al-Ghamdi SS, Alanazi IMM, Ahmad MP. A comprehensive review on phytochemicals as potential therapeutic agents for stress-induced gastric ulcer. Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences. 2024;10(4):793–808.
 16. Shareef R, Sharba Z, Hameed E. The positive role of antioxidants on body immunity: An overview. Medical Journal of Babylon. 2021;18(3):169–171.