

Effectiveness of Propolis in Protecting Against Gastric Ulcers in Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Ibuprofen

Pengaruh Perlindungan Propolis Terhadap Tukak Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Ibuprofen

Afifah Salsabila Yasli ^a, Mulyati Sri Rahayu ^{b*}, Sarah Rahmayani Siregar ^c

^a Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Indonesia.

^b Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Indonesia.

^c Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Indonesia.

*Corresponding Authors: mulyati.sri rahayu@unimal.ac.id

Abstract

Background: The use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) such as ibuprofen often associated with gastric mucosal damage commonly referred to as gastric ulcer. This damage occurs due to the inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzyme, which plays a cytoprotective role. Propolis, a natural product from honeybees, is known to contain flavonoids with anti-inflammatory, antioxidant, and anti-ulcer activities that can protect the gastric mucosa. **Objective:** This study aimed to determine the protective effect of propolis against gastric ulcers in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced by ibuprofen. **Methods:** True Experimental method with a Post-Test Only Control Group Design. The sample consisted of 30 male Wistar rats divided into five groups: a control group without treatment, a negative control group treated with ibuprofen 400 mg/kg, and three treatment groups administered propolis doses of 0.13 ml, 0.26 ml, and 0.52 ml. The treatment was conducted for the first seven days, followed by ibuprofen induction at 400 mg/kg for the next seven days. **Results:** The lowest mean number and severity of ulcers were found in the P3 group (3.1 ± 0.75 ; 2.4 ± 0.48). The Kruskal Wallis test results indicated a significant difference in the number and severity of ulcers between the control and treatment groups ($p < 0.05$). However, the post hoc Mann Whitney test revealed no significant differences among the treatment groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** Propolis administration reduced the number and severity of ulcers caused by ibuprofen induction. Nevertheless, the dose of propolis used in this study have not yet achieved optimal efficacy

Keywords: Ibuprofen, NSAIDS, Propolis, Gastric Ulcer, Wistar Rats.

Abstrak

Latar Belakang: Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) seperti ibuprofen sering kali menyebabkan kerusakan mukosa lambung yang dikenal sebagai tukak lambung. Kerusakan ini terjadi akibat penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) yang berperan sebagai sitoproteksi. Propolis, produk alami lebah madu, mengandung flavonoid dengan sifat antiinflamasi, antioksidan, dan antiulkus, yang berpotensi melindungi mukosa lambung dari kerusakan akibat OAINS. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perlindungan propolis terhadap tukak lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi ibuprofen. **Metode:** Penelitian True Experimental ini menggunakan desain Post-Test Only Control Group Design. Sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi lima kelompok: kontrol tanpa perlakuan, kontrol negatif (ibuprofen 400 mg/kg), dan tiga kelompok perlakuan dengan propolis dosis 0,13 ml, 0,26 ml, dan 0,52 ml. Propolis diberikan selama tujuh hari pertama dilanjutkan induksi ibuprofen tujuh hari berikutnya. Dilakukan pengamatan secara makroskopis dengan parameter jumlah tukak dan keparahan tukak menggunakan skor tukak lambung. **Hasil:** Kelompok P3 (dosis tertinggi) menunjukkan rerata jumlah dan keparahan tukak terendah ($3,1 \pm 0,75$; $2,4 \pm 0,48$). Uji Kruskal Wallis menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar kelompok kontrol dan perlakuan ($p < 0,05$). Uji post hoc Mann Whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$). **Kesimpulan:** Propolis dapat menurunkan jumlah dan keparahan tukak akibat induksi ibuprofen. Namun, pemberian dosis propolis belum optimal.

Kata Kunci: Ibuprofen, NSAIDS, Propolis, Tukak Lambung, Tikus Putih.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 08/05/2025,
Revised: 27/06/2025,
Accepted: 28/06/2025,
Available Online: 03/12/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.934>

Pendahuluan

Luka pada lambung atau yang disebut juga dengan ulkus peptikum, juga dikenal sebagai tukak peptikum, adalah kondisi di mana jaringan mukosa, submukosa hingga lapisan otot saluran cerna rusak dan berhubungan langsung dengan cairan lambung atau pepsin [1]. Tanda-tanda ulkus peptikum yaitu lapisan dalam saluran cerna terkikis oleh sekresi asam lambung atau pepsin dan kemudian menyebar ke lapisan epitel muskularis propria lambung. Dalam kebanyakan kasus, ulkus peptikum terjadi di lambung dan duodenum proksimal, yang dapat mencakup esofagus bagian bawah, duodenum distal, atau jejunum [2]. Di seluruh dunia, empat juta orang menderita ulkus peptikum setiap tahun, dengan tingkat komplikasi 10-20% dan tingkat perforasi 2-14%. Meskipun perforasi ulkus peptikum tidak terlalu besar, itu dapat mengancam kehidupan dengan tingkat kematian antara 10 dan 40 persen [3]. Tukak lambung adalah kondisi di mana mukosa lambung terkikis, menembus mukosa muskularis dan meluas dengan diameter lebih dari 5 mm, menyebabkan erosi dan ulserasi karena terjadi perubahan pada mekanisme pertahanan lambung. Tukak lambung merupakan bagian dari penyakit ulkus peptikum, dengan prevalensi seumur hidup pada 5 hingga 10% pasien. Infeksi bakteri *Helicobacter pylori* dan hilangnya prostaglandin lambung yang disebabkan oleh obat antiinflamasi nonsteroid adalah penyebab paling umum tukak lambung [4].

Jurnal Sains dan Kesehatan Universitas Mulawarman tahun 2022 melaporkan bahwa tukak lambung mempunyai prevalensi sekitar 11-14% pada laki-laki dan 8-11% pada wanita. Di Indonesia, prevalensi penyakit ini adalah 6-15% pada orang-orang berusia antara 20 hingga 50 tahun [5]. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) adalah salah satu obat bebas yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, obat ini menyumbang 5% dari seluruh obat yang diresepkan dan sering digunakan sebagai pengobatan nyeri inflamasi [6]. Namun, keterbatasan utamanya adalah reaksi negatif yang ditimbulkannya pada saluran gastrointestinal (GI), yang mencakup pembentukan lesi lambung, kemungkinan respons ulserogenik dan tukak lambung [7]. Ibuprofen memiliki sifat lipofilik dan asam. Sifat ini menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung, yang selanjutnya mengurangi produksi prostaglandin, suatu senyawa yang berfungsi sebagai sitoproteksi [8]. Selain aspirin dan naproxen, ibuprofen merupakan OAINS yang paling sering diresepkan [9].

Ibuprofen adalah OAINS yang paling umum digunakan dan paling sering diresepkan karena aksesnya yang mudah dan efisiensi klinisnya yang tinggi sebagai antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi [9]. Salah satu cara OAINS, terutama ibuprofen, menyebabkan ulkus peptikum adalah dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) secara non selektif. Enzim ini terdiri dari *cyclooxygenase* 1 (COX 1) dan *cyclooxygenase* 2 (COX 2). Enzim COX 2 diduga bertanggung jawab atas efek antiinflamasi dari OAINS, sementara COX 1 berperan dalam toksisitas gastrointestinal [9]. Propolis adalah sebutan untuk zat resin, disebut juga lem, yang dibuat oleh lebah madu (*Apis mellifera*), istilah ini berasal dari bahasa Yunani pro ("di depan" atau "di pintu masuk") dan polis ("komunitas" atau "kota"). Dengan demikian, maknanya adalah "untuk mempertahankan sarang" [10]. Propolis adalah produk yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional yang mengandung lebih dari 150 senyawa polifenol seperti flavonoid dan asam fenolik, termasuk esternya [8]. Senyawa utama yang ditemukan di dalam propolis termasuk asam fenolik, seperti *caffeic acid*, ferulik, p-coumari, dan cinnamic. Penelitian menunjukkan bahwa propolis memiliki aktivitas antiinflamasi dan antiulkus [11]. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maria pada tahun 2017, propolis memiliki kemampuan untuk mengurangi dampak dari parasetamol karena kandungan flavonoidnya yang tinggi.

Selain itu, propolis juga dapat memperbaiki kondisi patologi jaringan yang sakit dan memiliki sifat antiulkus karena kemampuan flavonoidnya dalam meningkatkan kadar prostaglandin pada mukosa sehingga dapat meningkatkan efek proteksi pada mukosa lambung serta mencegah terjadinya ulserasi [12]. Sehubungan dengan aktivitas gastroprotektif propolis, berbagai penelitian menunjukkan kapasitas propolis untuk mengurangi tukak lambung, sejumlah kecil penelitian telah diarahkan terhadap aktivitas propolis terhadap tukak lambung 3 yang disebabkan oleh OAINS [10]. Penelitian sebelumnya mengenai efektivitas propolis terhadap tukak lambung mencit putih jantan (*mus musculus L.*) yang diinduksi asam mefenamat menyatakan bahwa propolis memberikan persen pengobatan sebesar 58% dan secara histologi menunjukkan kerusakan yang lebih rendah dibandingkan dengan induksi asam mefenamat tanpa propolis [11].

Berdasarkan latar belakang di atas terkait dengan efek buruk yang dapat ditimbulkan oleh OAINS terhadap lambung, banyaknya penggunaan ibuprofen secara bebas di lingkungan masyarakat, dan belum adanya penelitian tentang efek perlindungan propolis pada lambung yang diinduksi ibuprofen. Peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui efek perlindungan propolis terhadap tukak lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi ibuprofen.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *True Eksperimental* laboratorium menggunakan rancangan *post test only control group design* dengan menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebagai objek penelitian.

Alat dan Bahan Penelitian

Instrumen penelitian merupakan alat yang dibuat dan disusun sesuai prosedur yang ada untuk pengembangan instrument berdasarkan teori serta kebutuhan penelitian untuk mengumpulkan data. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mortar dan alu, erlenmeyer, spuit, sonde, pisau bedah, gunting bedah, pinset, jarum pentul, timbangan hewan, timbangan analitik, penggaris/kertas milimeter, kamera, wadah, dan label. Bahan penelitian berupa tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar jantan, ibuprofen, propolis, makanan standar hewan, NaCl 0,9%, CMC, lambung tikus, alkohol, formalin 10%.

Desain Perlakuan Hewan Uji

Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) digunakan sebagai hewan percobaan dan dibagi secara acak ke dalam lima kelompok, masing-masing terdiri atas enam ekor. Kelompok 1 (normal) hanya diberikan pakan dan minum tanpa perlakuan tambahan. Kelompok 2 sebagai kontrol negatif menerima ibuprofen dengan dosis 400 mg/kg BB. Tiga kelompok perlakuan lainnya diberikan kombinasi propolis dengan ibuprofen, dengan variasi volume propolis sesuai perhitungan dosis, yaitu Kelompok P1 menerima 0,13 mL propolis, Kelompok P2 menerima 0,26 mL propolis, dan Kelompok P3 menerima 0,52 mL propolis bersama dengan ibuprofen. Desain ini disusun untuk mengevaluasi pengaruh berbagai dosis propolis terhadap respon fisiologis yang dipicu oleh pemberian ibuprofen.

Penentuan Dosis

Penentuan dosis dalam penelitian ini mengacu pada literatur sebelumnya, dengan menggunakan dosis ibuprofen sebesar 400 mg/kg BB dan dosis propolis sebesar 200 mg/kg BB. Sebagai contoh, perhitungan dosis propolis untuk hewan uji dengan berat badan 200 g diperoleh dari konversi dosis dasar 200 mg/kg BB, sehingga tikus berbobot 200 g memerlukan 40 mg propolis. Dengan konsentrasi sediaan propolis sebesar 150 mg/mL, volume yang diberikan kemudian disesuaikan untuk tiap kelompok perlakuan, yaitu 0,13 mL untuk kelompok P1 (50% dosis), 0,26 mL untuk kelompok P2 (100% dosis), dan 0,52 mL untuk kelompok P3 (200% dosis).

Terminasi dan Pemeriksaan

Pada hari ke-15, seluruh tikus dikorbankan. Lambung diambil melalui pembedahan kemudian dilakukan pemeriksaan makroskopis, meliputi perubahan warna, erosi, ulserasi, dan lesi lain akibat induksi ibuprofen serta efek protektif propolis.

Pengamatan Tukak

Pengamatan dilakukan secara makroskopis terhadap parameter jumlah tukak dan keparahan tukak yang dapat dilihat pada tabel 1. dan 2.

Tabel 1. Skor Jumlah Tukak Lambung

Skor	Parameter Jumlah Tukak
1	Lambung normal
2	Bintik perdarahan atau tukak berjumlah 1
3	Jumlah 2-4
4	Jumlah 5-7
5	Jumlah 8-10
6	Jumlah > 10 atau perforasi

Sumber : Tabel parameter jumlah tukak oleh Gerhard

Tabel 2. Skor Keparahan Tukak Lambung

Skor	Parameter Keparahan Tukak
1	Lambung normal
2	Bintik pendarahan ataupun tukak berdiameter 0,5 mm
3	Tukak berdiameter 0,5-1,0 mm
4	Tukak berdiameter 1,0-1,5 mm
5	Tukak berdiameter 1,5-2,0 mm
6	Tukak berdiameter > 2,0 mm ataupun perforasi

Sumber : Tabel parameter jumlah tukak oleh Gerhard

Pembuatan Preparat

Sampel jaringan lambung terlebih dahulu dibilas menggunakan larutan NaCl fisiologis 0,9% untuk menghilangkan residu darah maupun kontaminan lainnya. Selanjutnya, lambung dibuka dengan membuat sayatan sepanjang kurvatura mayor menggunakan gunting atau scalpel secara hati-hati agar struktur mukosa tetap terjaga dan memperoleh tampilan permukaan yang optimal saat direntangkan. Setelah terbuka, permukaan jaringan kembali dibilas dengan NaCl 0,9% untuk memastikan tidak ada sisa darah yang menempel. Preparat kemudian direntangkan dengan menempatkan jarum pentul pada beberapa titik di tepi jaringan sehingga menghasilkan sediaan yang stabil dan mudah diamati. Pada tahap akhir, dilakukan pemeriksaan visual untuk memastikan tidak terdapat lipatan maupun kerutan pada mukosa agar observasi dapat dilakukan secara akurat [13–16].

Analisis makroskopis lambung

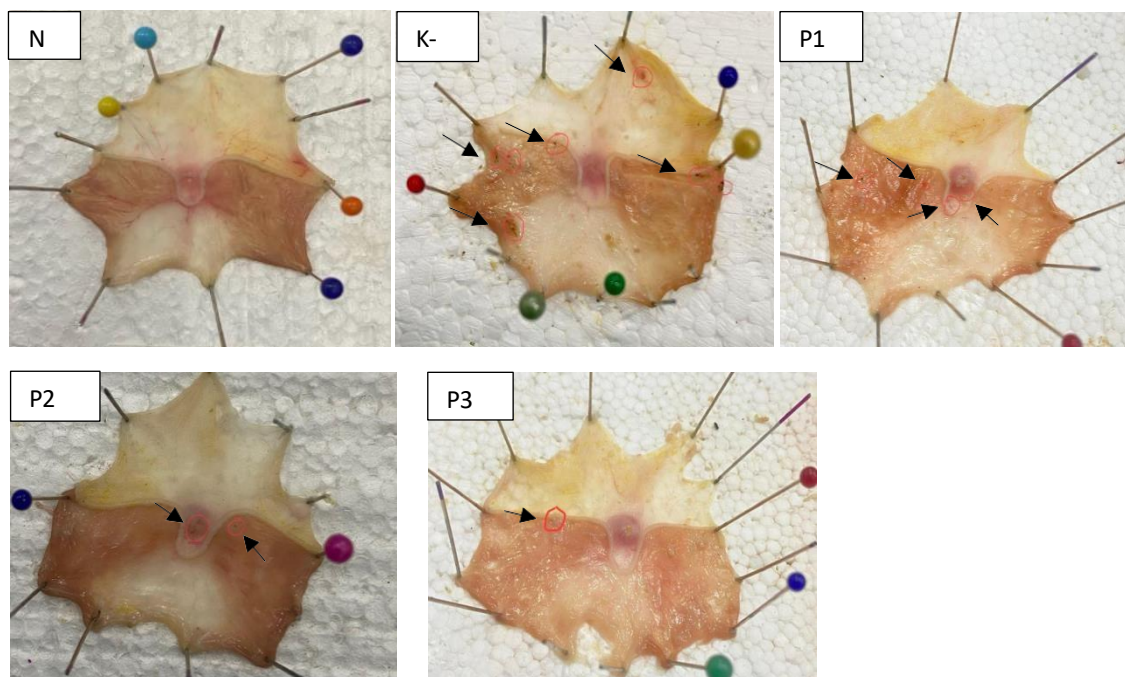
Analisis makroskopis lambung dilakukan dengan mengamati jumlah tukak dan keparahan tukak. Jumlah tukak dihitung berdasarkan banyaknya ulkus atau bintik perdarahan yang terlihat pada permukaan lambung, sementara keparahan tukak diukur berdasarkan diameter tukak yang akan dinilai berdasarkan skor parameter yang sudah ditentukan. Pengamatan dilakukan pada setiap sampel yang terdapat didalam 4 kelompok perlakuan sehingga dapat dibandingkan perbedaan tingkat kerusakan lambung yang terjadi antar kelompok [17–19].

Hasil Dan Pembahasan

Gambaran makroskopis tukak lambung tikus

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang di ambil organ lambungnya. Sampel dari jaringan lambung dilakukan pengamatan terhadap jumlah tukak dan keparahan tukak berdasarkan nilai yang sudah ditetapkan pada kelompok normal (N), kelompok kontrol negative (K-), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Pengamatan secara makroskopik dimulai saat terminasi melalui pengamatan warna, dan konsistensi. Berdasarkan pengamatan lambung tikus wistar, secara makroskopik warna lambung tikus wistar memiliki warna yang sama yaitu merah muda. Untuk konsistensi lambung, semuanya memiliki konsistensi lunak.

Gambaran makroskopik lambung tikus wistar pada kelompok normal yang hanya diberi aquades memiliki dinding lambung yang normal. Pada kelompok yang diberi perlakuan, ditemukan gambaran makroskopis tukak berupa bintik perdarahan berbentuk bulat maupun oval dengan warna kemerahan dibanding jaringan sekitar dan ditemukan luka dengan jaringan yang tampak berlubang yang menunjukkan kerusakan yang lebih dalam pada mukosa lambung. Area tukak umumnya tampak lebih gelap dibandingkan jaringan lambung di sekitarnya. Beberapa tukak menunjukkan warna merah kehitaman, yang mengindikasikan adanya perdarahan. Bintik-bintik perdarahan ini bisa berupa titik-titik kecil atau area yang lebih luas di sekitar tukak. Tukak paling banyak dijumpai pada kelompok perlakuan negatif yang terlihat seperti pada gambar 1.



Gambar 1. Gambaran Makroskopis Lambung menunjukkan jumlah tukak pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan; kelompok normal (N), kelompok kontrol negatif (K-) dosis ibuprofen 400 mg/kg, kelompok perlakuan 1 (P1) dosis propolis 0,13 ml dan ibuprofen 400 mg/kg, kelompok perlakuan 2 (P2) dosis propolis 0,26 ml dan ibuprofen 400 mg/kg, kelompok perlakuan 3 (P3) dosis propolis 0,52 ml dan ibuprofen 400 mg/kg

Analisis data Data yang diperoleh berupa nilai rerata pada masing-masing kelompok selanjutnya untuk menilai perbedaan antar kelompok kontrol dan perlakuan terhadap jumlah tukak dan keparahan tukak dianalisis menggunakan uji *kruskal walliss* didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 3. Jumlah Tukak Hasil uji *Kruskall – Wallis*

No	Kelompok	Mean $\pm$ SD	Nilai p	Keterangan
1.	Normal (N)	1 $\pm$ 0		
2.	Kontrol Negatif	3,8 $\pm$ 0,75		
3.	Kelompok Perlakuan 1	3,5 $\pm$ 0,54	0,002	Berbeda signifikan
4.	Kelompok Perlakuan 2	3,3 $\pm$ 1,03		
5	Kelompok Perlakuan 3	3,1 $\pm$ 0,75		

Hasil uji *kruskal wallis* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan terhadap jumlah tukak dan keparahan tukak antara kelompok kontrol dan perlakuan masing-masing p value 0,002 dan 0,003. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh propolis terhadap tukak lambung tikus yang diinduksi ibuprofen. Berdasarkan pengamatan makroskopis menunjukkan jumlah tukak dan keparahan tukak berdasarkan diameter tukak (mm) paling banyak dijumpai pada kontrol negatif (3,8 $\pm$ 0,75; 2,6 $\pm$ 0,81) yaitu dengan dosis ibuprofen 400 mg/kg sementara paling sedikit pada kelompok perlakuan 3 (3,1 $\pm$ 0,75; 2,4 $\pm$ 0,48) yaitu dengan dosis propolis 0,52 ml dan ibuprofen 400 mg/kg. Selanjutnya, Untuk menilai signifikansi perbedaan antara kelompok perlakuan, maka dilakukan Uji *Post hoc* yaitu Uji *Mann Whitney*, dan didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 4. KeparahanTukak Hasil uji *Kruskall – Wallis*

No	Kelompok	Mean ± SD	Nilai p	Keterangan
1.	Normal (N)	1 ± 0		
2.	Kontrol Negatif	2,6 ± 0,81		
3.	Kelompok Perlakuan 1	2,5 ± 0,54	0,003	Berbeda signifikan
4.	Kelompok Perlakuan 2	2,5 ± 0,83		
5	Kelompok Perlakuan 3	2,4 ± 0,48		

Tabel 5. Jumlah Tukak Hasil Uji Mann Whitney

Kelompok	Normal	Negatif	P1	P2	P3
Normal		E	0,002*	0,002*	0,002*
Negatif			0,432	0,309	0,167
P1				0,601	0,423
P2					0,863

*Signifikansi positif $p < 0,05$ **Tabel 6.** Keparahan Tukak Hasil Uji *Mann Whitney*

Kelompok	Normal	Negatif	P1	P2	P3
Normal		0,002*	0,002*	0,002*	0,002*
Negatif			0,789	0,652	0,465
P1				0,784	0,575
P2					0,847

*Signifikansi positif $p < 0,05$

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney*, ditemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam jumlah dan keparahan tukak antara kelompok normal dan kelompok lainnya (K-, P1, P2, P3). Kelompok normal secara konsisten menunjukkan jumlah dan keparahan tukak yang jauh lebih rendah dibandingkan semua kelompok lainnya. Namun, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif (K-) dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3), baik dalam jumlah maupun keparahan tukak. Hal ini berarti bahwa peningkatan dosis propolis yang diberikan belum menunjukkan perbedaan efek protektif yang bermakna terhadap jumlah maupun keparahan tukak lambung. Meskipun secara deskriptif terlihat adanya tren penurunan jumlah dan keparahan tukak seiring meningkatnya dosis propolis, namun variasi antar individu pada setiap kelompok cukup besar sehingga perbedaannya tidak mencapai signifikansi statistik. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan di antara kelompok perlakuan satu sama lain, menunjukkan bahwa efek perlakuan pada P1, P2, dan P3 relatif serupa. Secara keseluruhan, kelompok perlakuan belum menunjukkan efek yang signifikan dalam menurunkan jumlah dan keparahan tukak mendekati jumlah dan keparahan tukak pada kelompok normal, meskipun ada indikasi penurunan dibandingkan kontrol negatif.

Pembahasan

Pengaruh perlindungan propolis terhadap tukak lambung yang diinduksi ibuprofen

Pada penelitian ini dilakukan percobaan pada tikus galur wistar jantan selama 14 hari untuk melihat efek gastroprotektor propolis yang diinduksi ibuprofen. Propolis adalah salah satu obat tradisional yang dibuat oleh lebah madu (*Apis mellifera*) yang memiliki kemampuan untuk mengurangi dampak dari 44 OAINS karena kandungan flavonoidnya yang tinggi serta memiliki aktivitas antiinflamasi dan antiulkus (12). Berdasarkan hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa induksi ibuprofen 400 mg/kg BB secara signifikan meningkatkan jumlah tukak dan keparahan tukak dibandingkan kondisi normal. Hal ini terjadi akibat efek ibuprofen dalam jangka waktu sub akut bisa menimbulkan iritasi pada mukosa lambung. Hal ini sejalan dengan mekanisme patologi ibuprofen, yaitu penghambatan enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1), yang menyebabkan penurunan produksi prostaglandin pelindung mukosa lambung. Penurunan prostaglandin ini menyebabkan berkurangnya sekresi lendir dan bikarbonat, sehingga meningkatkan kerentanan mukosa terhadap kerusakan asam lambung dan enzim proteolitik [4]. Sifat lipofilik dan asam dari ibuprofen

menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung dan dapat mengurangi produksi prostaglandin yang berfungsi sebagai sitoproteksi [8].

Kelompok kontrol negatif menunjukkan jumlah dan keparahan tukak paling tinggi. Hal ini terjadi karena ibuprofen menghambat enzim COX-1, yang berperan dalam produksi prostaglandin pelindung mukosa. Penurunan prostaglandin menyebabkan berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat sehingga mukosa menjadi lebih rentan terhadap kerusakan oleh asam lambung dan enzim proteolitik. Selain itu, sifat ibuprofen yang asam dan lipofilik membuatnya mudah mengiritasi sel epitel lambung dan memperparah kerusakan mukosa.

Pada kelompok tanpa perlakuan, tampak struktur mukosa utuh, dengan lapisan epitel yang tidak mengalami kerusakan, dan tidak ditemukan tanda-tanda perdarahan atau ulserasi. Pada kelompok perlakuan (P1, P2, P3) yang menerima propolis dengan dosis yang berbeda, ditemukan perbedaan skor kerusakan mukosa lambung. Efek gastroprotektor propolis pada lambung tikus putih jantan galur wistar diberikan 45 untuk menilai efek protektif terhadap lambung akibat induksi ibuprofen dalam waktu sub akut yaitu 14 hari. Terjadi penurunan jumlah tukak dan keparahan tukak seiring dengan peningkatan dosis propolis yang diberikan yaitu 0,13 ml, 0,26 ml, dan 0,52 ml. Jumlah tukak dan keparahan tukak paling rendah ditemukan pada kelompok perlakuan 3 dengan dosis propolis 0,52 ml. Berdasarkan penelitian Maria dkk. (2017), pemberian propolis dapat mengurangi efek samping parasetamol dosis tinggi terhadap perubahan histopatologi jaringan lambung tikus putih jantan. Perlakuan dengan propolis terutama pada dosis tertinggi pada perlakuan 3 yaitu 0,15 ml menunjukkan hasil paling baik dalam memperbaiki kerusakan lambung dibandingkan dosis yang lebih rendah pada P1 dan P2 [12].

Kandungan utama propolis umumnya terdiri atas: resin dan balsam nabati (50%), lilin (30%), minyak esensial (10%), serbuk sari (5%), dan senyawa organik lainnya termasuk gula, asam amino, vitamin, dan mineral (5%) [20]. Diketahui propolis mengandung sejumlah senyawa yang bermanfaat sebagai anti peradangan (asam caffeic, ester fenil, galangin, kaempferol, anti mikroba (flavonoid, galangin, pinocembrin) kaempferid), zat anti virus (*fenolik ester caffeic, asam ferulat, luteolins, quersetin*) anestesi atau mengurangi nyeri (alkohol campuran *ester caffeic*), dan anti tumor (*asam caffeic, ester fenetil*) [21]. Senyawa bioaktif flavonoid dan asam fenolik berfungsi sebagai antiinflamasi dan antiulkus [11]. Flavonoid (flavon, flavonol, flavanon, dan dihidroflavonol) dan fenolat lainnya (terutama asam sinamat dan asam ester) memiliki efek antioksidan yang mampu menghambat munculnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) [21]. Propolis memiliki efek gastroprotektif yang terutama berasal dari kandungan flavonoid dan asam fenolik di dalamnya [11]. Flavonoid berperan meningkatkan produksi prostaglandin, terutama PGE₂, yang membantu memperkuat pertahanan mukosa melalui peningkatan sekresi mukus serta menjaga aliran darah mukosa [12]. Flavonoid (flavon, flavonol, flavanon, dan dihidroflavonol) dan fenolat lainnya (terutama asam sinamat dan asam ester) memiliki efek antioksidan yang mampu menghambat munculnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) [21]. Senyawa ini membantu menetralkan radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, dan mendukung regenerasi sel mukosa lambung [22]. Efek antiinflamasi, antioksidan, dan peningkatan prostaglandin ini bekerja secara sinergis sehingga propolis dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan mukosa lambung yang diinduksi oleh ibuprofen. Flavonoid yang terkandung didalam propolis memiliki kapasitas untuk mengurangi infiltrasi limfosit dalam jaringan lambung yang dapat merangsang dan meningkatkan produksi mukus dan bikarbonat melalui stimulasi PGE₂ pada sel epitel lambung dan dapat mempengaruhi aktivitas pompa proton pada sel parietal lambung [23]. Secara in vivo, propolis memiliki efek imunostimulan, propolis memiliki efek imunostimulan dan imunomodulator, yaitu mampu meningkatkan rasio sel T CD4/CD8 pada hewan [21].

Propolis memiliki potensi besar sebagai agen antiinflamasi, yang bekerja dengan menghambat berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam inflamasi. Propolis mengurangi aktivitas TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF, dan inflammasom NLRP, serta menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ . Selain itu, propolis juga mengurangi migrasi sel imun seperti makrofag dan neutrofil dengan menurunkan kemokin CXCL9 dan CXCL10. Efek anti-inflamasi ini telah dibuktikan melalui berbagai studi in vitro, in vivo, dan uji klinis pada manusia, yang menunjukkan penurunan penanda inflamasi dalam darah dan jaringan. Pada penyembuhan luka, propolis dapat meningkatkan inflamasi awal yang diperlukan untuk perbaikan, namun inflamasi ini cepat berkurang yang nantinya akan mempercepat penyembuhan luka [24]. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Syopian A (2021) menunjukkan bahwa persen pengobatan yang diberikan propolis sebesar 58% sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian propolis dapat dijadikan sebagai pengobatan preventif terhadap penyakit tukak lambung [22]. Meskipun demikian, skor kerusakan pada kelompok perlakuan belum sepenuhnya mendekati kelompok normal, yang menunjukkan bahwa efek perlindungan propolis belum optimal. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa hal termasuk jenis propolis

dan dosis propolis yang digunakan. Ruiz Hurtadi P dkk. (2021) meneliti tiga jenis propolis yaitu *Brazilian Red Propolis*, *Danish Propolis*, dan *Mexican Propolis*, menunjukkan efek gastroprotektif yang signifikan dengan mekanisme kerja yang berbeda. *Brazilian Red Propolis* pada dosis 500 mg/kg memiliki potensi tertinggi dalam mengurangi ulkus lambung yang diinduksi oleh NSAID (indomethacin), dengan tingkat inhibisi hingga 100%. Efek ini didukung oleh kandungan flavonoid formononetin, yang mampu mengurangi sekresi lambung, meningkatkan produksi mukus, serta memiliki aktivitas antioksidan dan 47 anti-*Helicobacter pylori*. *Danish Propolis*, pada dosis 650 mg/kg, juga efektif mengurangi lesi lambung pada model ulkus indomethacin, bahkan pada tikus yang terpapar radiasi. Propolis ini bekerja dengan meningkatkan kadar PGE2, mengurangi sekresi asam lambung, menekan peradangan (TNF- α , IL-1), dan mengurangi peroksidasi lipid, dengan komponen bioaktif utama berupa *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE). Sementara itu, *Mexican Propolis*, pada dosis 300 mg/kg, menunjukkan efek protektif yang hampir setara dengan omeprazole (91.69%) dengan pengurangan cedera lambung hingga 96.70%. Propolis ini meningkatkan kadar PGE2, aktivitas enzim antioksidan (SOD dan GPx), serta menekan peradangan (TNF- α , IL-6, IL-1) dan infiltrasi neutrofil. Selain itu, *Mexican propolis* adalah satu-satunya yang telah dievaluasi untuk toksisitas akut dan diklasifikasikan sebagai propolis yang aman [10]. Pada penelitian ini digunakan propolis lokal dengan konsentrasi 150 mg/ml. Di Indonesia, propolis yang banyak ditemukan umumnya berasal dari lebah madu lokal seperti *Apis mellifera* yang menghasilkan propolis dengan karakteristik unik sesuai dengan flora lokal [11].

Jenis propolis seperti *Brazilian Red Propolis*, *Danish Propolis*, atau *Mexican Propolis* belum secara langsung diproduksi di Indonesia karena perbedaan geografis dan flora yang menjadi sumber resin untuk propolis. Namun, beberapa produk seperti *Brazilian Green Propolis* atau *Brazilian Red Propolis*, telah diimpor dan dijual di Indonesia. Berdasarkan penelitian Faikar RA (2023), menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol propolis dan pati umbi garut memiliki efek gastroprotektif yang signifikan. Dalam percobaan, kelompok yang menerima kombinasi menunjukkan indeks tukak lambung lebih rendah dan kemampuan inhibisi tukak lambung tertinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol [25]. Menurut Fajer M. AlKandari dkk. (2021), kombinasi propolis dan chitosan lebih efektif melindungi dari stres oksidatif dan peradangan dibandingkan penggunaan tunggal. Propolis menurunkan *Malondialdehyde* (MDA) karena kandungan flavonoid sebagai antioksidan, sementara chitosan menormalkan enzim hati, mengurangi kerusakan membran sel, dan mencegah stres oksidatif. Kombinasi keduanya bekerja sinergis memberikan perlindungan yang lebih kuat [26]. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya potensi propolis sebagai agen pelindung terhadap tukak lambung yang diinduksi ibuprofen, namun efikasinya sangat bergantung pada dosis dan durasi pemberian. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis optimal propolis dan mekanisme kerjanya secara lebih mendetail.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pengaruh perlindungan propolis terhadap tukak lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi ibuprofen, dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat pengaruh propolis dosis 0,13 ml; 0,26 ml; 0,52 ml; terhadap tukak lambung tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi ibuprofen dosis 400 mg/kg. Namun, tidak signifikan secara statistik. Terdapat perbedaan pengaruh pemberian propolis dosis 0,13 ml, 0,26 ml, 0,52 ml terhadap tukak lambung tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi ibuprofen dosis 400 mg/kg. Namun, tidak signifikan secara statistik.

Referensi

- [1] Husada S, Septyarani E. The Effect of Bitter Melon (*Momordhica Charantia*) as a Treatment Agent of Peptic Ulcer. *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 2019;10:222–5. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.154>.
- [2] Puspitasari I, Untari MK. Uji Efek Proteksi Mukosa Lambung Larutan Pati Kanji Pada Tikus Wistar Terinduksi Asetosal. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, Oktober 2020.
- [3] Santika NY, Desnita R, Akib Yuswar M. Evaluasi Penggunaan Obat Tukak Peptik pada Pasien Tukak Peptik di Instalasi Rawat Inap RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. *Majalah Farmaseutik* 2019;15:1–15.
- [4] Woolf A, Rose R. *Gastric Ulcer*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2019:1–5.

- [5] Zahra H, Haridas RB, Gholam GM, Setiawan AG. Aktivitas Antiulseratif Berbagai Tanaman Herbal dan Prospek Masa Depan Sebagai Tanaman Budidaya. *Jurnal Sains Dan Kesehatan* 2022;4:343–53. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i3.1046>.
- [6] Tsutsumi S, Gotoh T, Tomisato W, Mima S, Hoshino T, Hwang H-J, et al. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2004;11:1009–16. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401436>.
- [7] Gondo CC, Pribadi F, Aini N, Gilang Manyering G, Arifah IM, Gondo ZA. Pengaruh NSAIDs Sebagai Golongan Non Opiod pada Pasien Gout: Review Literatur. *Jurnal Ilmiah Permas* 2022;12:795–802.
- [8] Kaya E, Yilmaz S, Ceribasi S. Protective role of propolis on low and high dose furan-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *J Vet Res* 2019;63:423–31. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2019-0054>.
- [9] Marcha Angelina Djianto A, Hartini Yuliawati T, Ratna Dwiningsih S, Program Studi Kedokteran M, Kedokteran F, Airlangga U, et al. Efek Ibuprofen Oral Terhadap Perubahan Berat Badan Pada Mencit Betina. *Majalah Biomorfologi* 2019;29:27–31.
- [10] Ruiz-Hurtado PA, Garduño-Siciliano L, Domínguez-Verano P, Balderas-Cordero D, Gorgua-Jiménez G, Canales-Álvarez O, et al. Propolis and Its Gastroprotective Effects on NSAID-Induced Gastric Ulcer Disease: A Systematic Review. *Nutrients* 2021;13:3169. <https://doi.org/10.3390/nu13093169>.
- [11] Achadiyani A, Laksmi A, Girawan D. Propolis of *Trigona* spp. Protects Mucosa from Aspirin-Induced Gastric Mucosal Damage in Rats. *Althea Medical Journal* 2020;7:11–5. <https://doi.org/10.15850/amj.v7n1.1677>.
- [12] Maria N, Ketut Berata I, Made Kardena I, Dokter Hewan di DKI Jakarta P. Studi Histopatologis Lambung Tikus Putih yang diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis. *Buletin Veteriner Udayana* 2017;9:94–9. <https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.1.94>.
- [13] Annisah SN. Pengaruh ekstrak daun alpukat (*Persea Americana* Mill.) terhadap Histopatologi lambung mencit (*Mus Musculus* Linn.) yang diinduksi aspirin 2019.
- [14] Handarinovia E. Perbedaan identifikasi sel makrofag pada mukosa lambung tikus dengan gastritis menggunakan pewarnaan hematoksin eosin dan imunohistokimia s100 protein 2020.
- [15] Rahmadhan DF. Perbedaan Jumlah Sel Radang Dan Sel Fibroblas Pada Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Gastrotomi Yang Diberi n.d.
- [16] Yuniati Y, Achmad H, Sumarno S. Pengaruh Outer Membrane Protein *Helicobacter Pylori* terhadap Perubahan Histopatologi Mukosa Lambung dan S-IgA pada *Mus musculus* Outbred Balb/C. *The Journal of Experimental Life Science* 2011;1:20–7.
- [17] Robiyanto R, Marsela M. Potensi antiulser seduhan serbuk buah mengkudu dan kulit daun lidah buaya terhadap gambaran makroskopik lambung. *Edukasi: Jurnal Pendidikan* 2018;16:182–95.
- [18] Aini AN. Systematic literature review potensi senyawa rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) sebagai anti tukak lambung (peptic ulcer) secara in vivo 2023.
- [19] Hutagalung NSB. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Nipah (*Nypa fruticans*) Terhadap Tukak Lambung pada Mencit (*Mus musculus*) 2021.
- [20] Aboukhalaf A, Abdessadek J, Lahlou Y, Ikhiar N, Essaih S, Elbiyad J, et al. Assessment Of Phenolic And Flavonoid Contents, Antioxidant And Antimicrobial Activities Of Moroccan Propolis. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny / Annals of the National Institute of Hygiene* 2024;75:75–81. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2024.0292>.
- [21] Cahyani Paramita Yoga P, Sherly Ulandari K, Lestari M, Nyoman Mestri Agustini N. Efektivitas Ekstrak Propolis Dalam Penyembuhan Luka Bakar Derajat Ii. *Ganesha Medicina Journal* 2021;1:80–90.
- [22] Syopian A. Efek Perlindungan Propolis Terhadap Tukak Lambung Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus* L.) Yang Diinduksi Asam Mefenamat. *Skripsi* 2021:52–62.
- [23] Jahnvi K, Pavani Reddy P, Vasudha B, Narender B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2019;9:442–8. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2287>.
- [24] Zulhendri F, Lesmana R, Tandean S, Christopher A, Chandrasekaran K, Irsyam I, et al. Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis. *Molecules* 2022;27:8473. <https://doi.org/10.3390/molecules27238473>.
- [25] Rifasya Ayuna Faikar. Uji Aktivitas Gastroprotektif Kombinasi Pati Umbi Garut (*Maranta Arundinacea*) dan Ekstrak Etanol Propolis (*Trigona* sp) pada Tikus Model Tukak. *Jurnal ITB* 2023.
- [26] AlKandari FM, Mohamed HS, Ahmed SA, Mahmoud B, Mahmoud AM. Protective Effects of Propolis and Chitosan Nanoparticles against Ibuprofen-Induced Hepatotoxicity in Albino Rats. *Diseases* 2024;12. <https://doi.org/10.3390/diseases12030049>.