



Bioprospek

<https://fmipa.unmul.ac.id/jurnal/index/Bioprospek>



PERAN NUTRISI DALAM MODULASI GEN INFLAMASI PADA KERUSAKAN MUKOSA LAMBUNG AKIBAT NSAID: SEBUAH PENDEKATAN NUTRIGENOMIK

Adhimas Prayoga¹, Annisa Nurul Ilmi^{2*}

1. *Program Studi Biologi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman, Kota Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia -75123*

INFO ARTIKEL

Disubmit **17 Maret 2025**

Diterima **19 Mei 2025**

Terbit Online **30 Mei 2025**

Kata kunci: Ekspresi gen, mukosa lambung, NSAID, nutrigenomik, nutrisi

ABSTRAK

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan terapi yang umum digunakan, khususnya pada kelompok lansia, namun penggunaannya dapat menyebabkan gangguan mukosa lambung yang dipicu oleh penghambatan enzim COX-1 dan peningkatan stres oksidatif. Mengingat tingginya angka kasus kerusakan mukosa lambung akibat NSAID, pendekatan nutrigenomik muncul sebagai alternatif untuk menjaga kesehatan mukosa. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengkaji berbagai literatur terkini mengenai pengaruh diet dan nutrisi terhadap ekspresi gen yang berperan dalam peradangan akibat NSAID. Artikel yang dianalisis merupakan penelitian primer dari tahun 2014 hingga 2024 dengan desain *in vivo*, *in vitro*, atau observasional yang relevan dengan topik yang dikaji berdasarkan hasil utama, ekspresi gen terkait, dan mekanisme molekuler. Hasil sintesis dari sembilan studi utama menunjukkan bahwa senyawa seperti omega-3 (EPA dan DHA), astaxanthin, polifenol, dan komponen aktif dari walnut dan *Gardenia jasminoides* mampu memberikan perlindungan mukosa melalui aktivasi jalur molekuler Nrf2/HO-1 dan AMPK/SIRT1, serta menekan jalur inflamasi NF- κ B dan COX-2. Namun, konsumsi lemak jenuh tinggi dapat memperparah kondisi mukosa dengan meningkatkan IL-17A dan menurunkan gen pelindung seperti TLR4, Ocln, dan Nr1h4. Salah satu mekanisme kunci yang berulang dalam berbagai studi adalah aktivasi jalur transkripsi Nrf2 yang menginduksi ekspresi HO-1 dan 15-PGDH, serta menghambat jalur NF- κ B. Hasil studi ini menunjukkan bahwa pola makan dan komponen nutrisi tertentu mampu memengaruhi ekspresi gen dan jalur molekuler yang berperan dalam menjaga kesehatan mukosa lambung. Temuan ini mendukung potensi pendekatan nutrigenomik sebagai strategi preventif dan pendukung terapi yang lebih aman untuk mengurangi risiko gangguan saluran cerna akibat penggunaan NSAID dalam jangka panjang.\\

*Email Corresponding Author: annisanurulilmi@fmipa.unmul.ac.id

1. PENDAHULUAN

Obat antiinflamasi nonsteroid (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* atau NSAID) merupakan salah satu golongan obat yang paling banyak digunakan dalam mengurangi nyeri dan peradangan, terutama pada populasi usia lanjut. NSAID memiliki manfaat efek antiinflamasi dan analgesik, mencakup 8% resep dan paling umum digunakan pada usia di atas 65 tahun. Sementara itu terdapat peningkatan penggunaan obat bebas dengan 26% digunakan lebih dari dosis yang dianjurkan (Tai & McAlindon, 2021). Meski efektif, NSAID dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung akibat sifat kimianya yang asam dan lipofilik, serta karena penurunan produksi prostaglandin protektif melalui penghambatan enzim *Cyclooxygenase-1* (COX-1) (Islam *et al.*, 2024; McEvoy *et al.*, 2021; Rahmah, 2021). Data menunjukkan, sekitar 13% kasus tukak lambung berkaitan langsung dengan penggunaan NSAID (Ruiz-Hurtado *et al.*, 2021), dan prevalensi tukak peptikum meningkat 25% secara global antara tahun 1990 hingga 2019 (Xie *et al.*, 2022). Selain itu, diet tinggi lemak dan stres oksidatif turut memperparah kerusakan mukosa akibat paparan NSAID (Sugimura *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2022).

Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan berbasis nutrisi mulai dilirik sebagai alternatif non-farmakologis dalam upaya perlindungan mukosa lambung. Salah satu pendekatan yang relevan adalah nutrigenomik, yaitu studi yang mempelajari hubungan antara komponen makanan dan ekspresi gen. Hubungan antara pola makan dan ekspresi gen sangat krusial bagi respons molekuler tubuh terhadap kerusakan pada mukosa lambung yang disebabkan oleh NSAID. Makanan tidak hanya sebagai sumber energi, tetapi juga berperan dalam modulasi ekspresi gen yang mengatur respon tubuh terhadap inflamasi dan cedera mukosa akibat NSAID.

Senyawa bioaktif tertentu terbukti mengaktivasi jalur antioksidan seperti *Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor/Heme Oxygenase-1* (Nrf2/HO-1), menekan respon inflamasi melalui jalur *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), serta memodulasi ekspresi gen seperti *Cyclooxygenase* (COX) dan *Interleukin-17A* (IL-17A) (Hatton-Jones *et al.*, 2022; Park & Hahm, 2024). Sebagai contoh, ekstrak kenari (walnut) meningkatkan ekspresi HO-1 dan *15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase* (15-PGDH), melalui aktivasi jalur *Activator Protein-1* (AP-1) dan Nrf2, serta meningkatkan produksi Resolvin E1 dari omega-3 *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA), yang memberikan efek protektif terhadap lambung (Liu *et al.*, 2023; Park & Hahm, 2024). Suplemen seperti minyak ikan, *krill oil*, dan astaxanthin juga menunjukkan efek antioksidan dan antiinflamasi dalam melindungi lambung dari ulkus akibat NSAID (Parham *et al.*, 2024).

Studi nutrigenomik mengungkapkan bahwa diet tinggi lemak diketahui menyebabkan disregulasi gen seperti *Toll-like Receptor-4* (TLR-4), *Occludin* (Ocld), dan *Claudin-3* (Cldn-3), *Claudin-2* (Cldn-2), dan regulator homeostasis asam empedu *Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4* (Nr1h4), yang mengindikasikan peningkatan permeabilitas usus dan gangguan homeostasis mukosa. Oleh karena itu, intervensi diet berbasis nutrigenomik dapat diarahkan untuk mencegah gastropati akibat NSAID melalui regulasi ekspresi gen dan modulasi jalur molekuler yang berperan dalam mekanisme inflamasi dan regenerasi mukosa lambung (Hatton-Jones *et al.*, 2022; Park & Hahm, 2024; Zong *et al.*, 2022).

Walaupun sejumlah studi pra-klinis telah menunjukkan potensi efek protektif dari berbagai nutrisi, sebagian besar penelitian masih berfokus pada aspek farmakologis dan belum banyak yang mengkaji secara mendalam keterlibatan jalur molekuler. Oleh sebab itu, tinjauan ini disusun untuk mengkaji peran intervensi nutrisi dan suplementasi seperti asam lemak omega-3 dan omega-6, minyak ikan, minyak krill, astaxanthin, serta ekstrak walnut dalam mencegah kerusakan mukosa lambung yang diinduksi oleh NSAID, dengan fokus utama pada jalur molekuler dan ekspresi gen yang terlibat.

2. MATERI DAN METODE

Metode yang digunakan penelitian ini merupakan sebuah studi literatur yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh berbagai pola diet dan asupan nutrisi terhadap perlindungan mukosa lambung dari kerusakan yang diinduksi oleh penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dengan pendekatan dari perspektif nutrigenomik. Artikel yang disertakan dalam tinjauan ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi tertentu, yaitu artikel penelitian primer dengan desain studi observasional, eksperimental (*in vivo* atau *in vitro*), atau longitudinal yang terbit dalam rentang tahun 2014 hingga 2024. Studi yang dipilih harus mengevaluasi hubungan antara intervensi diet (misalnya omega-3, omega-6, polifenol, minyak ikan, *krill oil*, atau astaxanthin) dan outcome yang berkaitan dengan kerusakan mukosa

lambung, serta mencantumkan keterlibatan biomarker molekuler seperti ekspresi gen, protein inflamasi, antioksidan, atau jalur transduksi sinyal yang relevan (misalnya Nrf2, NF- κ B, COX-1/2).

Adapun kriteria eksklusi dalam studi ini mencakup artikel ulasan naratif, opini, atau editorial; studi yang dilakukan hanya pada sel atau hewan tanpa relevansi translasi pada manusia; artikel yang tidak menyebutkan outcome mukosa lambung secara eksplisit; serta artikel yang tidak tersedia dalam bentuk full-text. Proses pencarian literatur dilakukan melalui tiga basis data utama yang kredibel, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian disusun dalam Bahasa Inggris dan dikombinasikan dengan operator Boolean, antara lain: “NSAID-induced gastric injury” AND “dietary intervention” AND “gene expression”; “polyunsaturated fatty acids” AND “gastric protection” AND “nutrigenomics”; serta “nutrition” AND “COX” AND “Nrf2 pathway”.

Tahapan seleksi dilakukan dalam tiga fase identifikasi melalui pemeriksaan judul dan abstrak, penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, dan evaluasi kelayakan melalui pembacaan full-text untuk memastikan keterkaitan langsung dengan konteks nutrigenomik dan kerusakan lambung akibat NSAID. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian diekstraksi dan disusun dalam tabel yang memuat informasi terkait penulis, tahun publikasi, desain studi, jenis diet atau suplemen yang diteliti, jenis model hewan atau sel, mekanisme molekuler yang diamati, serta hasil utama terkait proteksi mukosa. Data dianalisis secara naratif untuk mengidentifikasi pola efektivitas intervensi diet, jalur molekuler yang terlibat, dan potensi aplikasinya dalam strategi preventif berbasis nutrigenomik.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Intervensi nutrisi dan jalur molekuler dalam perlindungan mukosa lambung

No	Jenis senyawa/Intervensi	Mekanisme molekuler	Ekspresi Gen terkait	Referensi
1.	Polifenol & Resolvin E1	Aktivasi Nrf2 $\rightarrow$ HO-1 dan AP-1 $\rightarrow$ 15-PGDH; penurunan COX-2 secara transkripsi	$\uparrow$ Nrf2, $\uparrow$ HO-1, $\uparrow$ 15-PGDH, $\downarrow$ COX-2	(Park & Hahm, 2024)
2.	Omega-6 PUFA (linoleic acid)	Mengurangi infiltrasi imun melalui modulasi lipid dan prostaglandin	Tidak dilaporkan	(Ueda, 2015).
3.	EPA & DHA	Aktivasi AMPK/SIRT1 $\rightarrow$ penurunan ROS dan apoptosis	$\downarrow$ Bax, $\uparrow$ Bcl-2, $\uparrow$ AMPK, $\uparrow$ SIRT1	(Han <i>et al.</i> , 2016)
4.	Genipin Crocin (<i>Gardenia jasminoides</i>)	Modulasi NF- κ B dan ekspresi mukus via jalur antiinflamasi	NF- κ B, MUC5AC	(Worapongpaiboon <i>et al.</i> , 2024)
5.	Lemak jenuh tinggi	Disbiosis dan inflamasi usus melalui peningkatan IL-17A	$\uparrow$ IL-17A.	(Sugimura <i>et al.</i> , 2019)
6.	Astaxanthin, EPA, DHA	Aktivitas antioksidan tinggi $\rightarrow$ penurunan ROS dan lipid	ROS-related enzymes (SOD, CAT)	(Sariyer <i>et al.</i> , 2024)
7.	Oligopeptida kenari	Aktivasi Nrf2/HO-1 dan peningkatan SOD, GSH; efek antiinflamasi dan antioksidan	$\uparrow$ Nrf2, $\uparrow$ HO-1, $\uparrow$ SOD, $\uparrow$ GSH.	(Liu <i>et al.</i> , 2023)
8.	EPA, DHA (Omega-3 PUFA)	Proteksi antiapoptotik melalui pengaturan ekspresi Bax/Bcl-2	$\downarrow$ Bax, $\uparrow$ Bcl-2.	(Parham <i>et al.</i> , 2024)
9.	Glutamin, maltodekstrin, whey protein	Meningkatkan perlindungan mukosa secara fisiologis melalui modulasi faktor epitel	Tidak dilaporkan ekspresi gen terkait, hanya modulasi faktor pertumbuhan	(Yoshimi <i>et al.</i> , 2019)

Keterangan:

$\downarrow$: ekspresi gen rendah

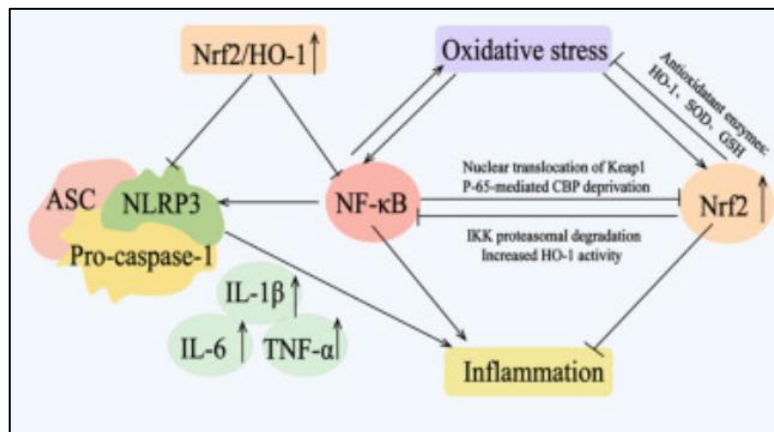
$\uparrow$: ekspresi gen tinggi

Pada tabel diatas menyajikan sintesis hasil dari berbagai studi terdahulu yang dianalisis dalam tinjauan literatur ini untuk menilai dampak intervensi diet terhadap kerusakan mukosa lambung akibat NSAID, khususnya melalui jalur molekuler dalam pendekatan nutrigenomik. Temuan-temuan ini dirangkum dalam tabel 1 yang memperlihatkan peran senyawa bioaktif seperti omega-3 PUFA, ekstrak polifenol walnut, astaxanthin, serta diet tinggi lemak dalam memengaruhi biomarker inflamasi dan proteksi mukosa lambung. Senyawa tersebut bekerja melalui mekanisme molekuler yang beragam

namun saling berkaitan, terutama dalam mengatur stres oksidatif, respon inflamasi, dan apoptosis. Jalur sinyal utama yang terlibat meliputi Nrf2/HO-1, NF- κ B, AMPK/SIRT1, serta ekspresi gen yang berperan dalam regulasi mukosa dan integritas epitel usus.

Diketahui bahwa nutrisi seperti omega-3 PUFA dapat memodulasi ekspresi gen dan protein antiinflamasi, seperti COX-1 dan HO-1, memiliki implikasi signifikan dalam pengembangan strategi nutrigenomik untuk terapi pendukung pada pasien pengguna NSAID. Konsumsi walnut, yang kaya akan omega-3 PUFA, dapat mencegah kerusakan lambung yang diinduksi oleh indometasin melalui peningkatan ekspresi HO-1 yang dimediasi oleh aktivasi jalur transkripsi Nrf2 dan AP-1, serta produksi resolvin E1 dari asam lemak omega-3. Selain itu, omega-3 PUFA juga diketahui menghambat aktivasi jalur NF- κ B, yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi, sehingga dapat mengurangi peradangan pada mukosa lambung. Lipid, asam lemak rantai panjang tak jenuh (PUFA) seperti EPA dan DHA mampu menurunkan ekspresi gen inflamasi termasuk COX-2, NF- κ B, dan TNF- α , serta mendukung produksi resolvin dan protectin yang mempercepat pengurangan inflamasi berlebihan (Cundra *et al.*, 2024).

Karakteristik dan hasil utama studi-studi yang ditinjau di tabel 1 menunjukkan bahwa intervensi diet tertentu seperti walnut, omega-3 PUFA, dan ekstrak *Gardenia jasminoides* mampu menekan ekspresi gen proinflamasi seperti COX-2, IL-17A, dan NF- κ B, sekaligus meningkatkan ekspresi gen protektif seperti Nrf2, HO-1, dan 15-PGDH. Sebaliknya, diet tinggi lemak jenuh meningkatkan kerusakan mukosa melalui induksi disbiosis mikrobiota usus dan ekspresi IL-17A. Tabel tersebut menunjukkan bahwa efek gastroprotektif dari berbagai intervensi tidak terbatas pada satu mekanisme, tetapi melibatkan pengaturan homeostasis oksidatif, modulasi transkripsi gen, serta peningkatan aktivitas antioksidan endogen seperti SOD dan GSH-Px.



Gambar 1.1 Anti stres oksidatif
Sumber: Yuan *et al.*, 2024

Nrf2/HO-1 berperan penting dalam mengurangi peradangan dan stres oksidatif (gambar 1.1). Aktivasi jalur ini menekan jalur inflamasi seperti NF- κ B dan NLRP3, sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β . Selain itu, Nrf2 juga mendorong produksi enzim antioksidan seperti SOD dan GSH untuk menetralkan ROS. Dalam kondisi stres, NF- κ B biasanya diaktifkan setelah dilepaskan dari I κ B akibat fosforilasi oleh IKK, lalu berpindah ke inti sel dan memicu ekspresi gen inflamasi. Namun, Nrf2 dapat mencegah proses ini dengan meningkatkan ekspresi HO-1 dan mempertahankan stabilitas I κ B- α , sehingga menghambat aktivasi NF- κ B. Dengan cara ini, Nrf2 secara langsung dan tidak langsung mengurangi respons inflamasi yang dipicu oleh stres oksidatif (Saha *et al.*, 2020; Yuan *et al.*, 2024).

Mekanisme molekuler yang menonjol dalam temuan ini adalah aktivasi jalur transkripsi Nrf2, yang menginduksi ekspresi gen protektif seperti HO-1, serta penghambatan COX-2 dan sitokin proinflamasi lainnya. Misalnya, walnut melalui kandungan polifenolnya terbukti mengaktifkan AP-1 dan meningkatkan produksi Resolvin E1, memberikan efek antiinflamasi dan antiapoptotik yang kuat (Liu *et al.*, 2023; Park & Hahm, 2024). Jalur AMPK/SIRT1 juga menunjukkan kontribusi signifikan dalam menjaga kelangsungan hidup sel epitel. EPA dan DHA diketahui dapat mengaktifkan AMPK,

yang kemudian meningkatkan ekspresi SIRT1 dan Bcl-2, serta menurunkan ekspresi Bax, yang berfungsi dalam menghambat apoptosis (Han *et al.*, 2016; Parham *et al.*, 2024). Temuan ini menekankan bahwa beberapa senyawa tidak hanya berperan sebagai antiinflamasi, tetapi juga mendukung regenerasi sel mukosa lambung. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa diet dengan senyawa bioaktif tertentu dapat menjadi alternatif strategi non-farmakologis dalam pencegahan gastrointestinal NSAID. Sebaliknya, konsumsi diet tinggi lemak jenuh memperburuk kondisi mukosa lambung dengan meningkatkan ekspresi IL-17A, serta menurunkan ekspresi gen pelindung epitel seperti TLR4, *Occludin*, *Claudin-3*, dan *Nr1h4*. Hal ini menunjukkan bahwa pola makan yang tidak seimbang dapat memicu inflamasi kronis dan disbiosis mikrobiota usus yang berkontribusi terhadap kerusakan mukosa lambung (Sugimura *et al.*, 2019; Zong *et al.*, 2022).

Hasil utama dalam review ini menunjukkan bahwa intervensi diet dapat berperan penting dalam menjaga integritas mukosa lambung pada kondisi penggunaan NSAID jangka panjang. Jawaban terhadap rumusan masalah dan tujuan penelitian tercermin dari peran nyata diet terhadap ekspresi gen dan jalur molekuler yang terkait dengan inflamasi dan proteksi jaringan. Pentingnya hasil ini terletak pada implikasi terapeutik yang dapat diterapkan dalam klinik, khususnya pada pasien usia lanjut yang menggunakan NSAID secara kronis. Selain memberikan perlindungan mukosa, intervensi berbasis diet juga berpotensi menurunkan risiko komplikasi gastrointestinal tanpa menimbulkan efek samping farmakologis.

Meski hasil tinjauan ini menjanjikan, sebagian besar bukti masih berasal dari studi hewan dan sel kultur, sehingga penerapannya pada manusia belum dapat disimpulkan sepenuhnya. Perbedaan dalam dosis, durasi, dan jenis senyawa antar studi juga membuat hasil sulit dibandingkan secara langsung. Beberapa studi tidak mengevaluasi ekspresi gen secara spesifik, sehingga mekanisme molekulernya belum sepenuhnya jelas. Oleh karena itu, diperlukan studi lanjutan untuk mengevaluasi validitas temuan ini dalam skala populasi yang lebih luas. Pendekatan nutrigenomik perlu diarahkan pada pengembangan terapi dietetik presisi yang mempertimbangkan variasi genetik individu. Integrasi analisis ekspresi gen, respons nutrisi, dan profil mikrobiota dapat membuka jalan bagi strategi pencegahan lebih personal dalam menghadapi risiko gastropati akibat NSAID.

4. KESIMPULAN

Hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa berbagai senyawa nutrisi dan kombinasi dietetik memiliki potensi protektif terhadap kerusakan mukosa lambung akibat penggunaan NSAID. Dapat disimpulkan bahwa intervensi diet yang melibatkan konsumsi omega-3 dan omega-6 PUFA, suplemen seperti minyak ikan, *krill oil*, astaxanthin, serta senyawa bioaktif dari walnut dan *Gardenia jasminoides*, memiliki potensi protektif terhadap kerusakan mukosa lambung akibat penggunaan NSAID. Efek proteksi tersebut dimediasi oleh regulasi ekspresi gen dan modulasi jalur molekuler utama seperti Nrf2/HO-1, NF- κ B, dan AMPK/SIRT1. Senyawa seperti omega-3 PUFA, astaxanthin, polifenol, dan protein bioaktif terbukti mampu mengurangi stres oksidatif, menekan inflamasi, serta memperkuat mekanisme anti-apoptotik. Sebaliknya, diet tinggi lemak jenuh memperburuk kondisi mukosa melalui disbiosis dan peningkatan ekspresi gen proinflamasi. Penelitian ini memberikan kontribusi ilmiah penting dalam bidang nutrigenomik dengan menjelaskan bagaimana pola makan spesifik dapat berinteraksi dengan jalur molekuler tertentu untuk memberikan efek perlindungan terhadap gastropati yang diinduksi oleh NSAID. Meski hasil pra-klinis sangat menjanjikan, diperlukan studi lebih lanjut terutama pada tingkat klinis untuk memvalidasi temuan ini dan mengintegrasikannya dalam praktik nutrisi presisi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Laboratorium Fisiologi Perkembangan dan Molekuler Hewan, Program Studi Biologi FMIPA Universitas Mulawarman atas dukungan fasilitas dan bimbingan akademik selama proses penulisan artikel ini. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan masukan konseptual dan koreksi ilmiah, serta rekan-rekan mahasiswa yang turut membantu dalam proses pencarian literatur dan pengumpulan data sekunder. Penelitian ini tidak menerima pendanaan dari lembaga mana pun, baik pemerintah maupun swasta, dan tidak terkait dengan nomor hibah tertentu. Namun, seluruh proses penulisan dilakukan secara independen dan bertanggung jawab secara ilmiah.

KEPUSTAKAAN

- Cundra, L. B., Vallabhaneni, M., Houston, K., Saadeh, M., Vargas, A., D'Souza, S. M., & Johnson, D. A. (2024). Nutritional Effects on Mucosal Integrity and Immune Function. *Exploration of Immunology*, 90–105. <https://doi.org/10.37349/ei.2024.00130>
- Han, Y.-M., Park, J.-M., Kang, J. X., Cha, J.-Y., Lee, H.-J., Jeong, M., Go, E.-J., & Hahm, K. B. (2016). Mitigation of Indomethacin-Induced Gastrointestinal Damages in Fat-1 Transgenic Mice Via Gate-Keeper Action of Ω -3-Polyunsaturated Fatty Acids. *Scientific Reports*, 6(1), 33992. <https://doi.org/10.1038/srep33992>
- Hatton-Jones, K. M., du Toit, E. F., & Cox, A. J. (2022). Effect of Chronic Restraint Stress and Western-Diet Feeding on Colonic Regulatory Gene Expression in Mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 34(4). <https://doi.org/10.1111/nmo.14300>
- Islam, H., Siddiqui, A., Islam, R., Islam, T., Ahmed, S., Fahim, M., Khalid, M., Malik, G. M. A., & Imtiaz, H. (2024). NSAID-Induced Gastric Ulcer Disease: A Deleterious Connection. *Discovery Medicine*, 36(188), 1789. <https://doi.org/10.24976/Discover.Med.202436188.165>
- Liu, R., Zhu, N., Hao, Y., Liu, X., Kang, J., Mao, R., Yu, X., & Li, Y. (2023). The Protective Effect of Walnut Oligopeptides Against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Nutrients*, 15(7), 1675. <https://doi.org/10.3390/nu15071675>
- McEvoy, L., Carr, D. F., & Pirmohamed, M. (2021). Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684162>
- Parham, N., Rahimi, K., Ghotbeddin, Z., & Tabandeh, M. R. (2024). Fish Oil Ameliorates Ethanol-Induced Gastric Injury in Rat by Modulating Gene Related to Apoptosis. *Scientific Reports*, 14(1), 6193. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56647-5>
- Park, J. M., & Hahm, K. B. (2024). Dietary Walnuts Prevented Indomethacin-Induced Gastric Damage via AP-1 Transcribed 15-PGDH, Nrf2-Mediated HO-1, and n-3 PUFA-Derived Resolvin E1. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7239. <https://doi.org/10.3390/ijms25137239>
- Rahmah, C. (2021). Pengaruh Pemberian Madu terhadap Perbaikan Kerusakan Mukosa Gaster dan Penyembuhan Luka pada Penderita Ulkus Peptikum. *SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal*, 3(1), 61–67. <https://doi.org/10.32734/scripta.v3i1.4531>
- Ruiz-Hurtado, P. A., Garduño-Siciliano, L., Domínguez-Verano, P., Balderas-Cordero, D., Gorgua-Jiménez, G., Canales-Álvarez, O., Canales-Martínez, M. M., & Rodríguez-Monroy, M. A. (2021). Propolis and Its Gastroprotective Effects on NSAID-Induced Gastric Ulcer Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(9), 3169. <https://doi.org/10.3390/nu13093169>
- Saha, S., Buttari, B., Panieri, E., Profumo, E., & Saso, L. (2020). An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules*, 25(22), 5474. <https://doi.org/10.3390/molecules25225474>
- Sariyer, E. T., Baş, M., Çolak, H., Özkan Yenil, N., Unay Demirel, Ö., & Yüksel, M. (2024). Comparison of Dietary Supplementation with *Krill oil*, Fish Oil, and Astaxanthin on an Experimental Ethanol-Induced Gastric Ulcer Model: A Biochemical and Histological Study. *Nutrients*, 16(20), 3426. <https://doi.org/10.3390/nu16203426>
- Sugimura, N., Otani, K., Watanabe, T., Nakatsu, G., Shimada, S., Fujimoto, K., Nadatani, Y., Hosomi, S., Tanaka, F., Kamata, N., Taira, K., Nagami, Y., Tanigawa, T., Uematsu, S., & Fujiwara, Y. (2019). High-Fat Diet-Mediated Dysbiosis Exacerbates NSAID-Induced Small Intestinal Damage Through The Induction of *Interleukin-17A*. *Scientific Reports*, 9(1), 16796. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52980-2>
- Tai, F. W. D., & McAlindon, M. E. (2021). *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* and the Gastrointestinal Tract. *Clinical Medicine*, 21(2), 131–134. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0039>
- Ueda, T. (2015). Beneficial Effect of An Omega-6 PUFA-Rich Diet in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Mucosal Damage in The Murine Small Intestine. *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 177. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.177>
- Worapongpaiboon, R., Kaikaew, K., Werawatganone, P., Somanawat, K., Lerttanatum, N., Klaikeaw, N., & Werawatganon, D. (2024). *Gardenia jasminoides* Fruit Extract Alleviates Non-Steroidal

- Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastropathy in Rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 401. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04702-z>
- Xie, X., Ren, K., Zhou, Z., Dang, C., & Zhang, H. (2022). The global, Regional and National Burden of Peptic Ulcer Disease From 1990 to 2019: A Population-Based Study. *BMC Gastroenterology*, 22(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02130-2>
- Yoshimi, T., Yamagishi, Y., Kanegawa, I., Suda, M., Saiki, R., Tanaka, K., Goda, H., Kudo, T., & Ito, K. (2019). Study of The Inhibitory Effects of Enteral Nutrition Formula on Indomethacin-Induced Gastric Lesions in Mice. *Nutrients*, 11(12), 3058. <https://doi.org/10.3390/nu11123058>
- Yuan, L., Wang, Y., Li, N., Yang, X., Sun, X., Tian, H., & Zhang, Y. (2024). Mechanism of Action and Therapeutic Implications of Nrf2/HO-1 in Inflammatory Bowel Disease. *Antioxidants*, 13(8), 1012. <https://doi.org/10.3390/antiox13081012>
- Zhang, D., Liu, S., Li, Z., & Wang, R. (2022). Global, Regional and National Burden of Gastroesophageal Reflux Disease, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Annals of Medicine*, 54(1), 1372–1384. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2074535>
- Zong, C., Yang, M., Guo, X., & Ji, W. (2022). Chronic Restraint Stress Promotes Gastric Epithelial Malignant Transformation by Activating The Akt/p53 Signaling *Pathway* Via ADRB2. *Oncology Letters*, 24(3), 300. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13420>