

Aktivitas Antiulseratif Berbagai Tanaman Herbal dan Prospek Masa Depan Sebagai Tanaman Budidaya

Anti-ulceritis Activity of Various Herbal Plants and Future Prospects as Cultivated Plants

Hafizh Zahra*, Rosa Berlina Haridas, Gusnia Meilin Gholam, Aprijal Ghiyas Setiawan

Departemen Biokimia, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

*Email Korespondensi: hafizhzahra@apps.ipb.ac.id

Abstrak

Penyakit ulkus peptikum (PUD) merupakan salah satu gangguan gastrointestinal yang umum terjadi pada individu berusia 20-50 tahun dengan 1081 kasus kematian (0.08%) di Indonesia tahun 2021. Faktor risiko utama PUD antara lain penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), infeksi *Helicobacter pylori*, penyalahgunaan alkohol, merokok, dan stres fisik. Dewasa kini, terapi PUD beralih ke penggunaan metabolit sekunder tanaman herbal guna menyaingi pengobatan alopatik yang berefek samping. Melalui tinjauan sistemik ini, beberapa metabolit tanaman herbal bertanggung jawab atas efek gastroprotektif, penghambatan neurotransmitter tertentu, inhibisi pompa proton atau efek antiinflamasi lain. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data besar (PubMed, Science Direct, Semantic Scholar, Springer Link, SAGE, dan Google Scholar) dengan kata kunci yang berasosiasi dengan PUD. Fokus data yang ditelaah antara lain jenis tanaman, kelompok senyawa metabolit, dosis *in vivo*, mekanisme aksi metabolit, dan metode analisis.

Kata Kunci: Gastroprotektif; Herbal; Tinjauan Sistemik; Ulkus Peptikum; Senyawa Metabolit

Abstract

Peptic ulcer disease (PUD) is one of the most common gastrointestinal disorders in individuals aged 20-50 with 1081 cases of death (0.08%) in Indonesia. The main risk factors for PUD include the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection, alcohol, smoking, and physical stress. Nowadays, PUD treatment has transformed using secondary metabolites of herbal plants to compete with allopathic treatment adverse effects. Through this systemic review, several herbal plant metabolites from various studies are responsible for gastroprotective, inhibition of certain

neurotransmitters, proton pump repression, or different anti-inflammatory effects. The literature search was carried through extensive databases (PubMed, Science Direct, Semantic Scholar, Springer Link, SAGE, and Google Scholar) with keywords linked with PUD. The scope of the data investigated included plant species, groups of metabolites, *in vivo* application doses, metabolites mechanism of action, and analytical methods.

Keywords: Gastroprotective; Herbal; Metabolite Compounds; Peptic Ulcer; Systematic Review

Submitted: 25 November 2021

Accepted: 30 Juni 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i3.1046>

1 Pendahuluan

Penyakit ulkus peptikum (PUD) adalah salah satu gangguan gastrointestinal yang telah umum terjadi dengan pengeluaran perawatan kesehatan yang paling tinggi [1]. Ulkus peptikum atau tukak lambung mempunyai prevalensi berkisar antara 11-14% pada laki-laki, sedangkan sebesar 8-11% pada wanita. Prevalensi penyakit ini di Indonesia ialah 6-15% dengan rata-rata usia antara 20-50 tahun [2]. Menurut data yang diperoleh Raehana [2] dari WHO, kematian akibat ulkus peptikum sebesar 1.081 atau 0,08% dari total keseluruhan kematian di Indonesia. Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya resiko PUD yang telah diidentifikasi antara lain penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), infeksi *Helicobacter pylori*, penyalahgunaan alkohol, merokok, dan stres fisik [1].

Indonesia, memiliki berbagai tanaman herbal yang mempunyai khasiat dan manfaat, sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk beberapa macam penyakit. *World Health Organization* (WHO) memberikan rekomendasi dalam pengobatan untuk menggunakan tanaman herbal. Hal itu dikarenakan tanaman sudah digunakan sejak awal peradaban untuk mengobati beberapa penyakit dan luas digunakan dalam pengobatan tradisional karena tanaman adalah pengobatan alternatif yang berbiaya rendah, mudah diperoleh, dan luas cakupannya untuk penyembuhan penyakit. Tanaman herbal sudah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap penguatan industri farmasi melalui isolasi zat bioaktif [3]. Oleh sebab itu, tinjauan sistematis ini dilakukan dengan tujuan untuk

meringkas semua penelitian yang dilakukan beberapa tanaman terhadap penyakit PUD, sehingga dapat dilihat tanaman yang paling bagus untuk penyembuhan ataupun mencegah penyakit.

2 Metode Penelitian

2.1 Strategi Pencarian [4]

Pengambilan beberapa literatur, dilakukan dengan cara manual dengan menelusuri *database* besar seperti PubMed, Science Direct, Semantic Scholar, Springer Link, SAGE, dan Google Scholar. Penelusuran dilakukan sesuai *timeline* penelitian review Penulis yaitu dimulai Bulan Mei - November 2021. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran adalah "*Peptic ulcer*", "*Tumbuhan*", "*Pencegah ulkus*", "*Herbal antiulcer activity*", "*Medicinal plants*", "*Native indonesian antiulcer*", "*Ulkus*", "*Tanaman herbal*", "*Ulseritis*", dan "*Metabolit sekunder*" dengan tidak memberikan batasan tahun terbit. Pencarian dari semua literatur ini untuk mendapatkan berbagai metode yang telah dilakukan oleh Peneliti terdahulu agar dibandingkan dan ditelaah terhadap hasil yang didapat, untuk memberikan suatu pandangan secara sistematis dan tertata dari berbagai macam latar belakang penelitian yang telah dilaksanakan. Literatur yang dicari tidak memandang bahasa yang digunakan. Hal ini dimaksudkan untuk tidak memberikan batasan dalam pencarian literatur pendukung untuk digunakan dalam silang hasil studi.

2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi [4]

Penelusuran untuk mendapatkan literatur dibagi menjadi 2 kriteria. Pertama yaitu kriteria inklusi yaitu berisi data kualitatif dan kuantitatif, penelitian nasional maupun internasional, metode yang digunakan dalam pengujian metabolit sekunder terhadap aktivitas antiulseratif. Sedangkan kriteria Eksklusi berupa data yang bersumber dari literatur pendukung untuk melengkapi teori dan studi silang untuk menguatkan hasil yang sudah didapatkan.

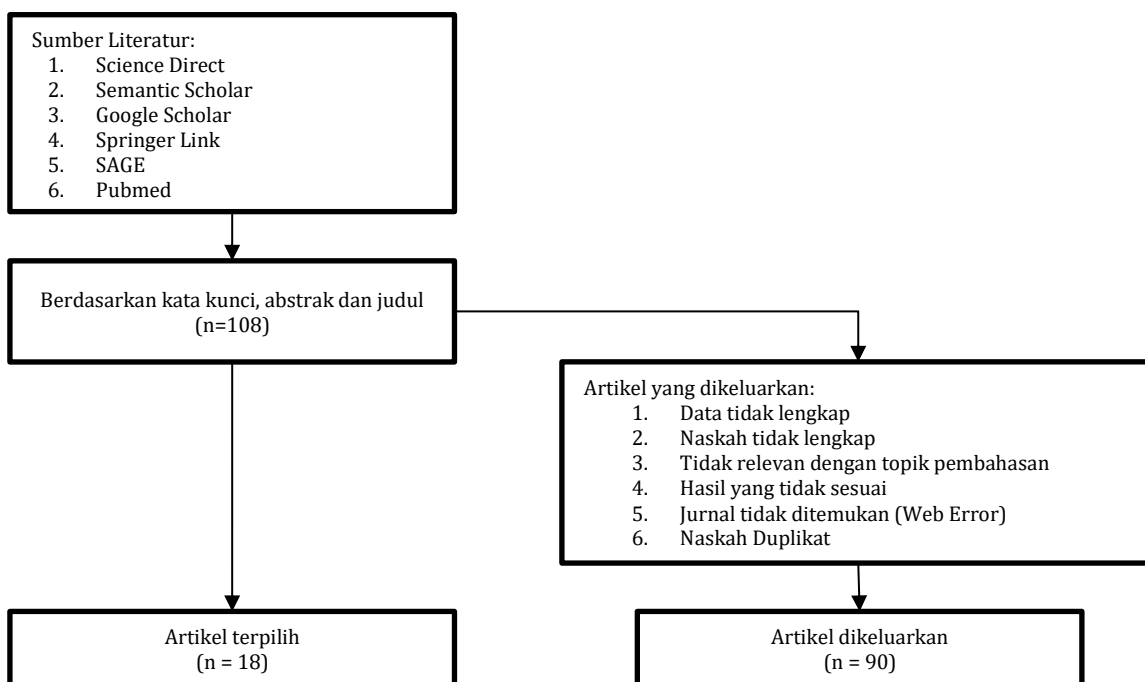
2.3 Penilaian Kualitas dan Ekstraksi Data [4], [5]

Penulis secara independen memilah dan mengekstraksi data dari literatur yang didapat. Data tersebut antara lain 1) Tanaman, 2) Kelompok senyawa, 3) Dosis, 4) Mekanisme, 5) Metode analisis. Penulis sepakat untuk mendiskusikan dan konsultasi kepada pengulas senior nantinya apabila terjadi konflik ketidaksepakatan dalam pencarian literatur dan hasil yang didapat.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Studi Literatur

Pencarian yang telah dilakukan seluruh penulis, didapatkan sebanyak 108 literatur berdasarkan kata kunci, abstrak, dan judul, yang berisi mengenai informasi tumbuhan, metabolit sekunder, mekanisme, dan aktivitas antiulseratif. Kemudian, Penulis melakukan tinjauan ulang secara kritis guna menilai kembali dan untuk menentukan literatur yang masuk berdasarkan penilaian kualitas dan ekstraksi data. Beberapa literatur, tidak memenuhi kriteria yang ditetapkan penulis, seperti naskah dan data tidak lengkap, naskah duplikat, literatur tidak relevan dengan topik pembahasan, hasil yang tidak sesuai, dan literatur tidak ditemukan diakibatkan terjadinya error pada web jurnal. Dengan demikian, Literatur yang tidak memenuhi berdasarkan kriteria tersebut berjumlah 90 literatur. Hasil akhir literatur yang memenuhi beberapa kriteria terhadap kualitasnya, didapatkan sebanyak 18 literatur untuk diulas dan ditelaah secara kritis oleh para penulis. Tinjauan sistematis dapat dilihat pada Gambar 1. Penulis menindaklanjuti 18 literatur yang masuk kriteria, dengan mengulas sebagaimana tercantum pada Tabel 1.



Gambar 1 Diagram *flow* identifikasi dan seleksi artikel [4], [5]

Tabel 1 Kelompok metabolit sekunder dengan aktivitas antiulseratif

Tanaman	Kelompok senyawa	Dosis	Mekanisme	Metode analisis	Referensi
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Saponin	15 mg/200g BB	Efek gastroprotektif	Skor kerusakan lambung (tikus Wistar)	[6]
<i>Solanum muricatum</i>	Alkaloid Flavonoid Tanin	800 µL/20 g BB	Menghambat aktivitas asetilkolin muskarinik, menghambat luka, menurunkan perdarahan, meningkatkan gradien pH atau volume cairan lambung	Perhitungan indeks lesi ulser dan rasio proteksi (mencit Swiss-Webster)	[7]
<i>Abelmoschus manihot</i>	Alkaloid Flavonoid Saponin	300 mg/kg BB	Menghambat pompa proton H ⁺ /K ⁺ -ATPase, meningkatkan sekresi mukus	Perhitungan indeks lesi ulser dan persen inhibisi (tikus putih jantan)	[8]
<i>Mammea americana</i>	Koumarin	100 mg/kg BB	Meningkatkan prostaglandin endogen dan sintesis mukus	Perhitungan indeks lesi ulser dan persen inhibisi (mencit Swiss-Webster)	[9]
<i>Phyllanthus niruri</i>	Flavonoid Tanin	63 mg/hari	Efek gastroprotektif	Skor perubahan struktur mikroskopis epitel mukosa gaster (mencit BALB/c)	[10]
Kombinasi <i>Cyclea barbata</i> dan <i>Garcinia mangostana</i>	Flavonoid Xanthone	1:1 (1mL/200g BB)	Menurunkan tingkat kerusakan mukosa lambung, penurunan ekspresi enzim COX-2	Skor kerusakan lambung (tikus Wistar), pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik	[11]
<i>Rumex nepalensis</i>	Alkaloids Flavonoid Saponin Tanin Terpenoid	400 mg/kg BB	Efek gastroprotektif, meningkatkan sekresi mukus, meningkatkan prostaglandin endogen	Skor kerusakan lambung dan perhitungan indeks lesi ulser	[12]
<i>Uncaria gambir</i> Roxb	Flavonoid	15 mg/200 g BB	Efek gastroprotektif dan kuratif, menurunkan kadar MDA	Skor kerusakan integritas mukosa gaster secara mikroskopis dan perhitungan kadar MDA pada tikus putih jantan	[13]
<i>Colocasia esculenta</i> L. Schott	Flavonoid Terpenoid Saponin Steroid	400 mg/kg BB	Efek kuratif, aktivitas reepitelisasi sel, menghambat edema infiltrasi leukosit, meningkatkan sekresi mukus	Pengamatan histologi kerusakan mukosa lambung	[14]
<i>Trachyspermum ammi</i> L. Sprague	Terpenoid	100 mg/kg BB	Menghambat pompa proton H ⁺ /K ⁺ -ATPase, aktivitas antiinflamasi, meningkatkan produksi prostaglandin endogen, mukus, enzim antioksidan dan mengurangi produksi enzim MMP-9	Penambatan molekuler sebagai inhibitor H ⁺ /K ⁺ -ATPase, pengamatan mikroskopis kerusakan/perubahan mukosa lambung tikus Wistar jantan	[15]
<i>Juniperus phoenicea</i> L.	Terpenoid	100 mg/kg BB	Efek gastroprotektif, menginduksi sekresi mukus lambung, menekan produksi radikal bebas	Pemeriksaan kerusakan mukosa lambung secara makroskopis dan pengukuran kadar stres oksidatif dalam jaringan	[16]
<i>Gallesia integrifolia</i> (Spreng.) Harms	Terpenoid	80 mg/kg BB	Efek gastroprotektif dan kuratif, meningkatkan sekresi mukus, menekan produksi radikal bebas, menghambat infiltrasi sel neutrophil ke jaringan lambung, menurunkan produksi IL-1β dan TNF-α	Evaluasi mekanisme gastroprotektif dan efek kuratif (antioksidan, sekresi mukosa, aktivitas CAT, MPO dan sitokin) pada lambung mencit swiss albino dan tikus Wistar	[17]
<i>Livistona decipiens</i> dan <i>Livistona chinensis</i>	Asam lemak, alkena, sterol	20 mg/kg BB	Efek gastroprotektif	Perhitungan jumlah sel ulser dan persen proteksi (tikus albino jantan)	[18]
<i>Corydalis impatiens</i>	Alkaloid	10 mg/kg BB	Efek gastroprotektif dengan menstimulasi prostaglandin E2 (PGE2), mengurangi stres oksidatif, penekanan ekspresi NF-κB, serta mengurangi COX-2 dan sitokin pro-inflamasi	Penilaian makroskopik, pemeriksaan histologi, biokimia, imunologi, dan western blot (mencit Kunming jantan)	[19]
<i>Aloe vera</i>	Polisakarida, saponin, flavonoid, tanin, polifenol, glikoprotein	2 ml	Memperbaiki kerusakan mukosa gaster, efek gastroprotektif, dan menghambat produksi asam lambung	Pemeriksaan histopatologi dan penentuan integritas mukosa gaster (tikus Wistar jantan)	[20]
Kombinasi <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Alyxia reinwardtii</i> , dan <i>Blumea balsamifera</i>	Fenolik, flavonoid	273 mg/kg BB (<i>G. glabra</i>), 300 mg/kg BB (<i>A. reinwardtii</i>), 457.5 mg/kg BB (<i>B. balsamifera</i>)	Efek gastroprotektif dengan meningkatkan sintesis PGE2, sekresi bikarbonat, dan sekresi mukus	Pengamatan makroskopik dan histologi, persen aktivitas gastroprotektif, persen penurunan sel mast dan eosinofil (tikus Wistar jantan)	[21]

Tabel 1 Lanjutan

Tanaman	Kelompok senyawa	Dosis	Mekanisme	Metode analisis	Referensi
Macrotyloma unifloru	Fenolik	500 mg/kg BB	Aktivitas antioksidan, meningkatkan faktor defensif mukosa, prostaglandin, dan pembentukan mukus	Pengamatan makroskopik dan mikroskopik, penentuan skor ulser, indeks ulser, dan persen inhibisi ulser (tikus albino Wistar)	[22]
Curcuma purpurascens	-	400 mg/kg BB	Efek gastroprotektif melalui peningkatan superoxide dismutase (SOD) dan nitric oxide (NO) untuk menekan produksi asam dan mencegah destruksi dinding mukus lambung	Pengamatan makroskopik dan histologi, persen inhibisi, serta penentuan superoxide dismutase (SOD) dan nitric oxide (NO) (tikus Sparague Dawley)	[23]

3.2 Aktivitas Antiulseratif dari Produk Metabolit Sekunder Tumbuhan

Bahan alami yang memiliki sifat antiulseratif dapat digunakan sebagai profilaksis, agen terapeutik, atau keduanya [24]–[26]. Penelusuran literatur menunjukkan bahwa kondisi ulseratif dari berbagai penelitian *in vivo* dapat diobati dengan ekstrak *Glycyrrhiza glabra*, *Solanum muricatum*, *Abelmoschus manihot*, *Mammea americana*, *Phyllanthus niruri*, kombinasi *Cyclea barbata* dan *Garcinia mangostana*, *Rumex nepalensis*, *Uncaria gambir* Roxb, *Colocasia esculenta* L. Schott, *Trachyspermum ammi* L. Sprague, *Juniperus phoenicea* L., dan *Gallesia integrifolia* (Spreng.) Harms (Tabel 1). Ekstrak *Glycyrrhiza glabra*, *Phyllanthus niruri*, *Rumex nepalensis*, *Uncaria gambir* Roxb, *Juniperus phoenicea* L. dan *Gallesia integrifolia* (Spreng.) Harms memiliki mekanisme antioksidan dalam efek gastroprotektif. Efek gastroprotektif didefinisikan sebagai kemampuan faktor endogen tertentu dan obat-obatan untuk melawan kerusakan mukosa lambung melalui mekanisme yang tidak terkait dengan penghambatan sekresi asam lambung [27]–[29]. Secara umum, telah disepakati bahwa efek gastroprotektif bergantung pada keseimbangan mekanisme agresif dan defensif. Produksi prostaglandin (PGs), mukus, bikarbonat (HCO_3), nitrogen oksida (NO), dan sistem antioksidan endogen merupakan mekanisme defensif mukosa yang utama. Kemudian sekresi asam klorida (HCl), pepsin, refluks empedu, dan infeksi *Helicobacter pylori* merupakan agen agresif [30]–[32]. Efek gastroprotektif ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) juga berpotensi melindungi mukosa dengan mekanisme penurunan sel mast dan mobilisasi eosinofil

pada tikus model ulseratif yang diinduksi aspirin [21].

Metode lain untuk penyembuhan lesi adalah pembentukan lapisan ekstrak tebal yang secara makroskopis melekat pada mukosa lambung seperti ekstrak *Mentha arvensis* [33]. Penelitian Saptarini [7] menunjukkan bahwa ekstrak sari buah pepino (*Solanum muricatum*) mampu menurunkan aktivitas asetilkolin muskarinik. Reseptor muskarinik dan sub tipenya telah ditemukan di mukosa lambung berbagai hewan, dengan sel parietal, mukosa, dan endokrin yang paling umum [34]. Reseptor muskarinik lambung terkait dengan stimulator jalur *second messenger* fosfoinositida, yang meningkatkan ion hidrogen, pepsinogen, dan produksi mukus. Karena reseptor muskarinik terlibat dalam produksi asam lambung, pepsinogen, dan mukus, perubahan kadarnya berdampak pada sejumlah aktivitas mukosa lambung [35]. Selanjutnya, ekstrak metanol kulit kayu dan lateks apel mamey (*Mammea americana*), serta minyak atsiri dari buah tanaman *Trachyspermum ammi* diketahui meningkatkan kadar prostaglandin endogen berdasarkan penelitian Toma [9] dan Eftekhari [15]. Prostaglandin memiliki peran dalam patogenesis penyakit ulseratif serta pencegahan dan terapi kondisi tersebut. Penghambatan sekresi asam lambung, Perangsangan sekresi bikarbonat, dan peningkatan volume darah lambung merupakan efek yang ditimbulkan prostaglandin. Perawatan spesifik ulseratif dengan prostaglandin juga diketahui mempromosikan pemulihan epitel permukaan mukosa lambung.

Selain beberapa metode penyembuhan lesi yang telah disebutkan di atas, terdapat pula usaha penghambatan infiltrasi neutrofil ke jaringan mukosa yang rusak. Potensi ini ditunjukkan oleh ekstrak tanaman *Gallesia*

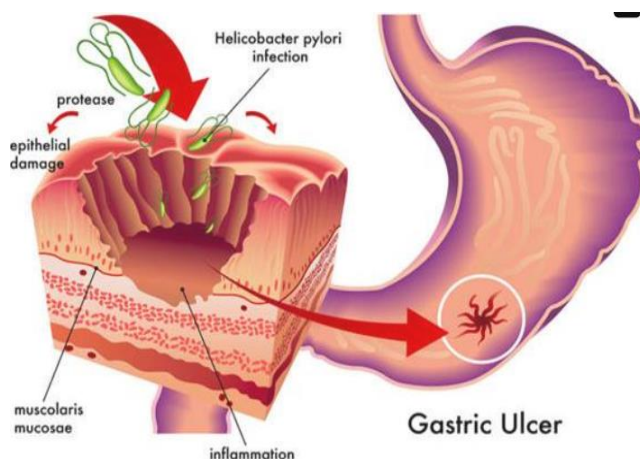
integrifolia (Spreng.) Harms, *Trachyspermum ammi* L. Sprague, dan *Colocasia esculenta* L. Schott. Neutrofil teraktivasi memproduksi sinyal-sinyal inflamasi, seperti enzim *myeloperoxidase* (MPO), *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan interleukin (IL)-1 β , yang dapat memperparah kerusakan lambung. Selain itu, sinyal inflamasi dapat meningkatkan produksi radikal bebas serta meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMPs), terutama MMP-9 dan MMP-3. MMPs merupakan enzim yang bekerja mendegradasi matriks ekstraseluler. Pada konteks ini, MMP-9 dan MMP-3 yang diproduksi memiliki peran dalam degradasi matriks ekstraseluler jaringan lambung dan memperluas lesi yang terbentuk [17], [36], [37]. Potensi penghambatan produksi enzim MMP-9 terlihat dari ekstrak tanaman *Trachyspermum ammi* L. Sprague. Berdasar Asaduddin [14] dan Arunachalam [17], infiltrasi neutrofil yang masuk dalam lesi lambung menginduksi penyembuhan mukosa lambung.

Pengaruh ulseratif juga dapat diakibatkan ekspresi enzim siklooksigenase (COX). Terdapat dua isoform siklooksigenase, enzim utama dalam produksi prostaglandin, antara lain COX-1 dan COX-2. COX-1 banyak diekspresikan dalam sistem gastrointestinal dan menjaga integritas membran mukosa dengan memproduksi prostaglandin secara konstan. COX-2 sebagian besar diaktifkan selama peradangan [38], [39]. Dengan demikian, obat antiinflamasi berdasarkan inhibitor COX-2 selektif yang tidak mempengaruhi COX-1 di mukosa saluran pencernaan telah dibuat. Penelitian Widyaningsih *et al.* (2018) menunjukkan bahwa ekstrak daun cincau (*Cyclea barbata*) dan kulit manggis (*Garcinia mangostana*) menurunkan ekspresi COX-2 melalui pengamatan hematoksilin-eosin dan pewarnaan imunohistokimia. Terakhir, asam lambung menjadi salah satu penyebab utama parahnya ulserasi. Pompa proton yang bertanggung jawab untuk tahap terakhir sekresi asam di lambung, enzim H⁺/K⁺-ATPase, adalah pengatur asam lambung utama yang ditemukan di vesikel membran lambung [40], [41]. Penghambatan aktivitas H⁺/K⁺-ATPase lambung merupakan metode yang paling umum dalam pengembangan obat untuk berbagai gangguan yang berhubungan dengan asam. Penelitian Susilawati [8] menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun gedi hijau (*Abelmoschus*

manihot) dan minyak atsiri buah tanaman *Trachyspermum ammi* menginhibisi H⁺/K⁺-ATPase yang berperan sebagai pompa proton pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.) yang terinduksi aspirin. Metabolit sekunder selalu memegang tempat yang signifikan dalam berbagai pengobatan sepanjang evolusi manusia. Produk alami tidak hanya ramah lingkungan, namun juga tidak memiliki efek kesehatan yang negatif.

3.3 Gejala dan Pengobatan

Gastritis dan ulkus peptikum adalah gejala klinis yang ditemui pada seseorang yang mempunyai gangguan lambung. Ketika terjadi iritasi kronis, penyebabnya yang berhubungan dengan semua jenis minuman, makanan, dan obat-obatan. Sehingga, apabila terjadi iritan dapat disebabkan oleh beberapa faktor lain seperti alkohol, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan empedu yang menimbulkan gastritis akut atau kronis, dan tukak atau ulkus lambung [42]. Lambung mempunyai alat perlindungan yaitu lapisan mukus, akan tetapi disebabkan oleh beberapa faktor iritan seperti yang telah disebutkan maka dapat terjadi demikian (penyakit). Namun, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dianggap sebagai penyebab utama tukak peptik (Gambar 1). Hal ini dikarenakan *H. pylori* ditemukan dalam kelainan saluran cerna, selain NSAID, alkohol, dan sindrom Zollinger Ellison [43]. Lebih lanjut, *H. pylori* pada Gambar 1 menunjukkan pelekatan pada epitel lambung dan merusak lapisan mukosa pelindung dan meninggalkan daerah epitel yang mengalami kerusakan.



Gambar 2 Infeksi *H. pylori* [44]

Menurut penelitian Rizqah [45] pasien dengan diagnosa tukak peptik oleh *H. pylori* tidak disarankan (resep) antibiotik dalam proses penyembuhannya (pengobatan). Lalu, kasus terapi eradikasi *H. pylori* dengan penggunaan terapi 3 obat hingga 4 obat yang menggunakan 2 jenis antibiotik, diberikan 1 jenis antibiotik saja (tidak tepat). Karena dalam penggunaan antibiotik tunggal, tidak mampu mencapai tujuan terapi. Sehingga, dalam mencapai resistensi harus kombinasi 2 antibiotik pada eradikasi *H. pylori* untuk mencapai pengobatan yang efektif [45].

Beberapa penelitian terdahulu, seperti pada penelitian Gharzouli dalam Suprijono [42] menjelaskan bahwa pencegahan lesi lambung melalui perlakuan diinduksi etanol oleh madu alami dan campuran glukosa-fruktosa-sukrosa-maltosa menghasilkan tingkat penurunan sebesar 98% pada jumlah dan derajat keparahan lesi pendarahan.

3.4 Prospek Tumbuhan Budidaya ke Antiulseratif

Penyebaran tanaman medis di wilayah Asia Tenggara bertitik berat di Indonesia, yaitu sebesar 80% dari total populasi tanaman medis. Jumlah tanaman medis tersebut diperkirakan berkisar antara 2000 hingga 7500 spesies tanaman, tersebar di seluruh Indonesia. Mayoritas penduduk Indonesia menggunakan tanaman medis tersebut sebagai pengobatan tradisional berbagai jenis penyakit dalam bentuk jamu [46]. Selain digunakan dalam bentuk jamu, tanaman medis yang kandungan metabolitnya telah dibuktikan secara ilmiah dapat dikategorikan obat herbal terstandar, atau bahkan termasuk dalam fitofarmaka apabila telah melalui uji klinis pada manusia [47].

Sebelum pembuatan obat, perlu diperhatikan ketersediaan dan jangkauan bahan baku obat. Impor bahan baku merupakan suatu pilihan namun telah menyebabkan semakin mahalnya harga obat di Indonesia [48]. Oleh karena itu, budidaya tanaman obat yang akan dipakai merupakan suatu opsi yang baik, terutama apabila tanaman yang memiliki potensi antiulserasi telah dapat tumbuh di Indonesia. Diantara tanaman yang telah dibahas potensinya di atas, terdapat beberapa tanaman yang telah ditemukan di Indonesia, antara lain

Glycyrrhiza glabra, *Solanum muricatum*, *Abelmoschus manhot*, *Mammea americana*, *Phyllanthus niruri*, *Cyclea Barbata*, *Garcinia mangostana*, *Rumex nepalensis*, *Uncaria gambir Roxb*, *Colocasia esculenta L. Schott*, *Aloe vera*, *Alyxia reinwardtii*, *Blumea balsamifera*, *Macrotyloma unifloru* dan *Curcuma purpurascens* [12], [21]–[23], [49]–[58]. Meski tanaman tersebut telah ditemukan di Indonesia, jumlah dan kondisi tumbuh yang sesuai untuk tanaman-tanaman tersebut harus tercapai agar efektif dalam budidayanya sebagai bahan baku obat. Salah satu contohnya adalah tanaman *Mammea americana*, yang dapat ditemukan di Indonesia namun jumlahnya sangat kecil [56].

Selain dari ketersediaan tanaman tersebut di Indonesia, pemilihan tanaman medis yang dapat digunakan sebaiknya merupakan tanaman yang tidak diprioritaskan konservasinya. Hal ini sesuai dengan [46], yang mana menyebutkan bahwa terdapat banyak tanaman medis di Indonesia yang perlu dikonservasi untuk mencegah kepunahannya. Hal ini juga berkaitan dengan pemanenan 90% tanaman obat di Indonesia yang masih berupa tanaman dari pekarangan, tanaman liar maupun di dalam hutan, bukan tanaman budidaya secara profesional [59].

Prioritas konservasi tanaman medis dikelompokkan berdasar beberapa kategori, seperti asal tanaman (berasal dari Indonesia), kelangkaan (tanaman endemik dan tidak terdistribusi di tempat lain), bagian tanaman yang dipanen sebagai obat (pemanenan bagian rimpang, akar, keseluruhan batang dan tanaman mampu merusak tanaman), *threat status* (terancam punah, tanaman langka dan *vulnerable* berdasar IUCN *Red List*), dan perlindungan hukum yang berlaku (nasional dan internasional). Semua kategori tersebut mengerucutkan terdapat empat famili tanaman yang diprioritaskan, yaitu tanaman dengan famili *Orchidaceae*, *Dipterocarpaceae*, *Fabaceae* dan *Apocynaceae*. Tentunya tanaman yang termasuk dalam keempat famili tersebut belum tentu merupakan tanaman medis sehingga penggunaan tanaman perlu diperhatikan lebih lanjut [46]. Pada artikel ini, terdapat beberapa tanaman potensial antiulserasi yang tergolong dalam famili tersebut, yaitu *Glycyrrhiza glabra* dan *Macrotyloma unifloru* dalam famili *Fabaceae*, dan *Alyxia reinwardtii* dalam famili *Apocynaceae* [22], [60], [61].

Fokus pengembangan riset obat herbal terstandar dapat dilakukan dengan efisiensi ekstraksi dari sifat kepolaran senyawa metabolit sekunder pada tanaman. Ekstraksi yang efisien dapat memaksimalkan banyaknya metabolit sekunder yang ingin diekstraksi. Pemilihan pelarut perlu mempertimbangkan banyak faktor, salah satunya ialah memilih pelarut yang memiliki sifat kepolaran yang sama dengan metabolit sekunder yang diinginkan. Contoh dari pelarut polar adalah etanol dan beberapa jenis senyawa alkohol lainnya, sedangkan pelarut nonpolar ialah n-heksana. Senyawa antiulserasi yang telah diidentifikasi dari tanaman-tanaman potensial di atas memiliki mayoritas senyawa yang polar, seperti alkaloid (semipolar), fenolik (polar), flavonoid (polar). Sedangkan senyawa lainnya, seperti saponin dan triterpenoid dikategorikan sebagai senyawa nonpolar [62]. Berdasarkan Tabel 1, mayoritas teknik ekstraksi senyawa polar menggunakan pelarut air, sedangkan untuk nonpolar menggunakan pelarut n-heksana.

4 Kesimpulan

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam beberapa jenis tanaman telah terbukti melalui penelitian *in vivo* memiliki aktivitas antiulseratif. Aktivitas antiulseratif yang paling umum berupa efek gastroprotektif melalui berbagai mekanisme, seperti meningkatkan sekresi mukus lambung dan prostaglandin. Mekanisme antiulseratif juga dapat melalui penghambatan pompa proton H⁺/K⁺ ATPase sehingga menurunkan produksi asam lambung. Budidaya tanaman-tanaman yang telah terbukti memiliki aktivitas antiulseratif merupakan suatu prospek yang baik dalam mengembangkan obat dengan bahan baku asal Indonesia. Namun, hal tersebut juga harus memperhatikan prioritas konservasi tanaman obat untuk mencegah kepunahan. Dari beberapa jenis tanaman yang telah dibahas, terdapat beberapa tanaman seperti, *Glycyrrhiza glabra*, *Macrotyloma uniflorum*, dan *Alyxia reinwardtii* yang menjanjikan untuk dilakukan proses budidaya.

5 Kontribusi Penulis

Penulisan draft pertama, konsep dan desain oleh Hafizh Zahra, Rosa Berlina Haridas,

Gusnia Meilin Gholam, dan Aprijal Ghiyas Setiawan. Metode penulisan oleh Gusnia Meilin Gholam, Hafizh Zahra, Rosa Berlina Haridas, dan Aprijal Ghiyas Setiawan. Pencarian data oleh Rosa Berlina Haridas dan Gusnia Meilin Gholam. Analisis data oleh Hafizh Zahra, Aprijal Ghiyas Setiawan, dan Rosa Berlina Haridas. Penulisan ulasan dan pengeditan draft akhir oleh Hafizh Zahra, Rosa Berlina Haridas, Gusnia Meilin Gholam, dan Aprijal Ghiyas Setiawan. Semua penulis telah membaca dan menyetujui naskah akhir.

6 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan yang muncul dan mempengaruhi dalam penulisan naskah ini

7 Daftar Pustaka

- [1] K. Wijarnpreecha, P. Panjawatnan, P. Leelasinjaroen, and P. Ungprasert, "Statins and risk of peptic ulcer disease: A systematic review and meta-analysis," *Arab J. Gastroenterol.*, vol. 21, pp. 135–138, 2020.
- [2] N. S. Raehana, "Efek Gastroprotektif pemberian Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dari Ulkus Lambung yang diinduksi oleh NSAID," *J. Med. Hutama*, vol. 2, no. 4, pp. 1053–1059, 2021.
- [3] D. R. Silva, J. de C. O. Sardi, I. A. Freires, A. C. B. Silva, and P. L. Rosalen, "In silico approaches for screening molecular targets in *Candida albicans*: A proteomic insight into drug discovery and development," *Eur. J. Pharmacol.*, pp. 1–19, 2018.
- [4] Z. J. Li, Y. Wang, H. F. Zhang, X. L. Ma, P. Tian, and Y. Huang, "Effectiveness of low-level laser on carpal tunnel syndrome: A meta-analysis of previously reported randomized trials," *Med. (United States)*, vol. 95, no. 31, pp. 1–6, 2016.
- [5] S. D. Kosayriyah, V. N. Hafifah, Z. Munir, and H. F. Rahman, "Analisis Efektifitas Pursed Lip Breathing dan Balloon Blowing untuk Meningkatkan Saturasi Oksigen pada Pasien COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)," *J. Sains dan Kesehatan*, vol. 3, no. 2, pp. 328–334, 2021.
- [6] J. Santoso, "EFEKTIVITAS INFUSA AKAR MANIS SEBAGAI ANTI TUKAK LAMBUNG TIKUS YANG DIINDUKSI ASETOSAL," *J. Kebidanan dan Kesehatan Tradis.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–59, 2017.
- [7] N. M. Saptarini, D. Suryasaputra, and A. M. Saepulhak, "ANALISIS RASIO PROTEKSI ANTIULSER SARI BUAH PEPINO (*Solanum muricatum* Aiton) MENGGUNAKAN MENCIT

- SEBAGAI MODEL HEWAN COBA," *Maj. Obat Tradis.*, vol. 16, no. 2, pp. 75–80, 2011.
- [8] N. M. Susilawati, Yuliet, and K. Khaerati, "Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Dengan Aspirin," *Online J. Nat. Sci.*, vol. 5, no. 3, pp. 296–306, 2016.
- [9] W. Toma, C. A. Hiruma-Lima, R. O. Guerrero, and A. R. M. Souza Brito, "Preliminary studies of *Mammea americana* L. (Guttiferae) bark/latex extract point to an effective antiulcer effect on gastric ulcer models in mice," *Phytomedicine*, vol. 12, pp. 345–350, May 2005.
- [10] A. L. Vincent and R. B. B. Witjahyo, "Pengaruh Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Mikroskopis Gaster: Studi pada Mencit BALB/C yang Diinduksi Metanil Yellow," *J. Kedokt. Diponegoro*, vol. 6, no. 2, pp. 226–234, 2017.
- [11] W. Widyarningsih, E. N. Sary, D. N. Halimah, and W. O. M. Jannah, "Efek Gastroprotektif Kombinasi Perasan Daun Cincau dan Kulit Manggis Pada Tikus yang Diinduksi Etanol," *Tradit. Med. J.*, vol. 23, no. 2, pp. 103–112, 2018.
- [12] W. S. Zewdu and T. J. Aragaw, "Evaluation of the anti-ulcer activity of hydromethanolic crude extract and solvent fractions of the root of *rumex nepalensis* in rats," *J. Exp. Pharmacol.*, vol. 12, pp. 325–337, 2020.
- [13] M. Irramah, Julizar, and L. Irawati, "Pengaruh uncaria gambir roxb terhadap ulkus gaster dan kadar malondialdehid hewan coba yang diinduksi etanol," *Maj. Kedokt. Andalas*, vol. 40, no. 1, pp. 1–10, 2017.
- [14] A. H. Asaduddin, "TOKSISITAS DAN AKTIVITAS GASTROPROTEKTIF EKSTRAK TANGKAI TALAS (*Colocasia esculenta* L. Schott) Pengujian Aktivitas Toksik dan Gastroprotektif Ekstrak Tangkai Talas terhadap Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aspirin," *J. Ilm. Mhs. Kedokt. Indones.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2018.
- [15] M. Eftekhari *et al.*, "Trachyspermum ammi (L.) Sprague, superb essential oil and its major components on peptic ulcers: in vivo combined in silico studies," *DARU J. Pharm. Sci.*, vol. 27, pp. 317–327, 2019.
- [16] M. J. Ben Ali *et al.*, "Investigation of antiulcer and antioxidant activity of *Juniperus phoenicea* L. (1753) essential oil in an experimental rat model," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 38, no. 11, pp. 1738–1746, 2015.
- [17] K. Arunachalam *et al.*, "Chemical characterization, toxicology and mechanism of gastric antiulcer action of essential oil from *Gallesia integrifolia* (Spreng.) Harms in the in vitro and in vivo experimental models," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 94, pp. 292–306, 2017.
- [18] H. Kadry, S. Shoala, E. O. Gindi, A. A. Sleem, S. Mosharrafa, and M. Kassem, "Chemical Characterization of the Lipophilic Fraction of *Livistina decipiens* and *Livistona chinensis* Fruit Pulps (Palmae) and Assessment of their Anti-hyperlipidemic and Anti-ulcer Activities," *Nat. Prod. Commun.*, vol. 4, no. 2, pp. 265–270, 2009.
- [19] W. Li *et al.*, "Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 38, pp. 450–459, 2016.
- [20] A. Mustaqim, A. Asri, and Almurdi, "Pengaruh Pemberian Gel Lidah Buaya (*Aloe vera*) Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Wistar yang Diinduksi Indometasin," *J. Kesehat. Andalas*, vol. 6, no. 3, pp. 641–646, 2017.
- [21] A. E. Nugroho, A. Wijayanti, M. Mutmainah, R. Susilowati, and N. Rahmawati, "Gastroprotective Effect of Combination of Hot Water Extracts of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*), Pulasari Stem Bark (*Alyxia reinwardtii*), and Sembung Leaf (*Blumea balsamifera*) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model Rats," *J. Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, vol. 21, no. 4, pp. 77–84, 2016.
- [22] V. Panda and S. Suresh, "Gastro-protective effects of the phenolic acids of *Macrotyloma uniflorum* (horse gram) on experimental gastric ulcer models in rats," *Food Biosci.*, vol. 12, pp. 34–46, 2015.
- [23] E. Rouhollahi *et al.*, "Evaluation of acute toxicity and gastroprotective activity of curcuma purpurascens BI . rhizome against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 14, no. 378, pp. 1–10, 2014.
- [24] A. Luis-Ferreira *et al.*, "Mechanisms of the gastric antiulcerogenic activity of *Anacardium humile* St. Hil on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats," *Molecules*, vol. 15, pp. 7153–7166, Oct. 2010.
- [25] P. Thirunavukkarasu, L. Ramkumar, and T. Ramanathan, "Anti-ulcer Activity of *Excocaria agalloca* bark on NSAID-induced Gastric Ulcer in Albino Rats," *Glob. J. Pharmacol.*, vol. 3, no. 3, pp. 123–126, 2009.
- [26] T. S. Muralidhar, A. Balaji, C. Bandopadhyay, and S. L. Shantha, "Cytoprotective Effect of UlGen, a Polyherbal Formulation against Physical and Chemical Factor Induced Gastric Ulcers in Wistar Albino Rats," *Am. J. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 4, no. 3, pp. 80–84, 2009.
- [27] B. Sepulveda, M. C. Chamy, M. Piovano, and C. Areche, "LICHENS: MIGHT BE CONSIDERED AS A SOURCE OF GASTROPROTECTIVE

- MOLECULES?," *J. Chil. Chem. Soc.*, vol. 58, no. 2, pp. 1750–1752, 2013.
- [28] H. Suleyman, A. Albayrak, M. Bilici, E. Cadirci, and Z. Halici, "Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers," *Inflammation*, vol. 33, no. 4, pp. 224–234, Aug. 2010.
- [29] S. Szabo and I. Goldberg, "Experimental Pathogenesis: Drugs and Chemical Lesions in the Gastric Mucosa," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 174, pp. 1–8, 1990.
- [30] C. Serafim, M. E. Araruna, E. A. Júnior, M. Diniz, C. Hiruma-Lima, and L. Batista, "A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer (2010-2020)," *Molecules*, vol. 25, no. 5431. NLM (Medline), pp. 1–32, 20-Nov-2020.
- [31] R. Dimaline and A. Varro, "Attack and defence in the gastric epithelium - A delicate balance," *Experimental Physiology*, vol. 92, no. 4. Blackwell Publishing Ltd, pp. 591–601, 2007.
- [32] H. Yandrapu and J. Sarosiek, "Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview," *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 17, no. 24, pp. 1–8, Jun. 2015.
- [33] R. Londonkar and R. Ranirukmini, "Antiulcerogenic study of different extracts of *Butea frondosa* Roxb in albino mice," *J. Pharmacogn.*, vol. 1, no. 1, pp. 6–9, 2010.
- [34] T. Haga, "Molecular properties of muscarinic acetylcholine receptors," *Proc. Japan Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, vol. 89, no. 6, pp. 226–256, 2013.
- [35] A. Pfeiffer *et al.*, "Muscarinic receptors in gastric mucosa are increased in peptic ulcer disease," *Gut*, vol. 36, pp. 813–818, 1995.
- [36] M. Sugimoto *et al.*, "Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, pp. 51–59, 2007.
- [37] K. Ganguly and S. Swarnakar, "Chronic gastric ulceration causes matrix metalloproteinases-9 and -3 augmentation: Alleviation by melatonin," *Biochimie*, vol. 94, pp. 2687–2698, Dec. 2012.
- [38] F. Halter, A. S. Tarnawski, A. Schmassmann, and B. M. Peskar, "Cyclooxygenase 2 - Implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: Controversial issues and perspectives," *Gut*, vol. 49, no. 3. pp. 443–453, 2001.
- [39] K. Takeuchi and K. Amagase, "Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 24, no. 18, pp. 2002–2011, Jun. 2018.
- [40] Q. Zhang *et al.*, "The H⁺/K⁺-ATPase inhibitory activities of Trametenolic acid B from *Trametes lactinea* (Berk.) Pat, and its effects on gastric cancer cells," *Fitoterapia*, vol. 89, no. 1, pp. 210–217, 2013.
- [41] N. Singh *et al.*, "Gastroprotective effect of anti-cancer compound rohitukine: Possible role of gastrin antagonism and H⁺ + K⁺-ATPase inhibition," *Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol.*, vol. 385, pp. 277–286, Mar. 2012.
- [42] A. Suprijono, S. Trisnadi, and H. P. Negara, "Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Gambaran Histopatologi Lambung: Studi pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Indometasin," *Sains Med.*, vol. 3, no. 1, pp. 41–47, 2011.
- [43] D. P. W. PUTRI, "EVALUASI PENGGUNAAN OBAT TUKAK PEPTIK PADA PASIEN TUKAK PEPTIK (Peptic Ulcer disease) DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD Dr . MOEWARDI SKRIPSI Oleh : DIYAH PURBAWATI WISENO PUTRI FAKULTAS FARMASI 2010," Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, 2010.
- [44] M. C. Dinisari, "Mengenal Infeksi *Helicobacter Pylori* Penyebab dan Mengatasinya Mengenal Infeksi *Helicobacter Pylori* Penyebab dan Mengatasinya," 2017. [Online]. Available: <https://lifestyle.bisnis.com/read/20170912/106/689098/mengenal-infeksi-helicobacter-pylori-penyebab-dan-mengatasinya>.
- [45] Rizqah, Nur'aini, and F. Noviyanto, "Evaluasi Penggunaan Obat Tukak Peptik pada Pasien Tukak Peptik (Peptic Ulcer Disease) di Rumah Sakit Bhayangkara BRIMOB Tahun 2015," *Farmagazine*, vol. 3, no. 2, pp. 33–38, 2016.
- [46] R. Cahyaningsih, J. M. Brehm, and N. Maxted, "Setting the priority medicinal plants for conservation in Indonesia," *Genet. Resour. Crop Evol.*, vol. 68, pp. 2019–2050, Jun. 2021.
- [47] [BPOM] Badan Pengawas Obat dan Makanan, "Materi Edukasi Tentang Peduli Obat dan Pangan Aman," *Badan POM*, 2015.
- [48] I. N. Suarsana, A. A. N. A. Kumbara, and I. K. Satriawan, *TANAMAN OBAT: Sembuhkan Penyakit Untuk Sehat*, Edisi Pertama. Denpasar: Swasta Nulus, 2015.
- [49] S. Al Madury, F. Fakhrunnisa, and A. Amin, "Pemanfaatan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L) Sebagai Formulasi Tablet Anti Kanker yang Praktis dan Ekonomis," *Khazanah*, vol. 5, no. 1, pp. 1–11, 2012.
- [50] N. Hera, R. Aprelia, and A. T. Aminuddin, "Eksplorasi dan Karakteristik Morfologi Tanaman Gambir Liar (*Uncaria gambir* Roxb.) pada Lahan Gambut Dataran Rendah di Kota Pekanbaru," *Menara Ilmu*, vol. 14, no. 2, pp. 68–72, 2020.
- [51] I. M. Widhyastini and R. P. Hutagaol, "PEMANFAATAN TALAS BOGOR (*Colocasia esculenta* (L) Schoot) SEBAGAI LARVASIDA

- NYAMUK," *J. Sains Nat. Univ. Nusa Bangsa*, vol. 4, no. 2, pp. 92–97, 2014.
- [52] M. T. Darini, "IDENTIFIKASI FENOTIP JENIS JENIS TANAMAN LIDAH BUAYA (*Aloe sp.*) DI DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA," vol. 16, no. 2, pp. 432–441, 2014.
- [53] F. Laila, "Perbandingan Daya Hambat Antibakteri Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra*) dari Xianjiang dan Kalimantan Tengah Terhadap *Staphylococcus aureus* secara In Vitro," Universitas Sebelas Maret, Surakarta, 2016.
- [54] B. F. Susanti and W. Widodo, "PENGARUH PENAMBAHAN JUMLAH GULA dan GELATIN TERHADAP HASIL JADI ICE CREAM PEPINO (*Solanum muricatum*)," *J. Boga dan Gizi*, vol. 1, no. 1, pp. 1–7, 2013.
- [55] R. H. Wibowo, A. D. Susila, and J. G. Kartika, "Peningkatan Pertumbuhan dan Hasil Tanaman Gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik.) melalui Aplikasi Pupuk Organik dan Pupuk Anorganik," *Bul. Agrohorti*, vol. 3, no. 2, pp. 193–202, 2015.
- [56] C. Lemus, J. Smith-Ravin, and O. Marcelin, "Mammea americana: A review of traditional uses, phytochemistry and biological activities [Pre-proof]," *J. Herb. Med.*, Oct. 2021.
- [57] L. G. Sumahradewi, M. A. Liliyanti, and I. W. Sudiartana, "Efektivitas Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* L) Terhadap Daya Tetas dan Sintasan Telur Lele Mandalika (*Clarias sp.*) yang Diinfeksi Jamur *Saprolegnia sp.*," *Media Bina Ilm.*, vol. 1, no. 2, pp. 6221–6228, 2021.
- [58] G. Natasha, "UJI EFEK ANTIDIARE EKSTRAK ETANOL DAUN CINCAU HIJAU (*Cyclea barbata*) PADA TIKUS DENGAN METODE DEFEKASI," Universitas Sumatera Utara, Medan, 2015.
- [59] Z. Abidin, "PEMANFAATAN TANAMAN OBAT DALAM MENGATASI KELUHAN KESEHATAN PADA KELOMPOK TANI TEBU JATIROTO LUMAJANG," vol. 11, no. 1, pp. 9–21, 2019.
- [60] G. Pastorino, L. Cornara, S. Soares, F. Rodrigues, and M. B. P. P. Oliveira, "Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review," *Phyther. Res.*, vol. 32, pp. 2323–2339, Dec. 2018.
- [61] I. Laili, S. Gunarso, N. Wathan, N. E. Sugijanto, and G. Indrayanto, "Identification of Massoia Lactone and its Hydroxy-derivative from *Kabatiella caulivora*, an Endophyte of the Terrestrial Plant *Alyxia reinwardtii*," *Makara J. Sci.*, vol. 21, no. 4, pp. 182–186, Dec. 2017.
- [62] N. Jannah, C. Saleh, and D. R. Pratiwi, "Skiring Fitokimia Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Alamanda (*Allamanda Catharica* L.)," *Pros. Semin. Nas. Kim. Berwawasan Lingkungan. 2020*, pp. 81–85, 2020.