

Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit

Syazili Mustofa¹, Fitri Cyntya Namdes²

¹Bagian Biokimia Biologi Molekular dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Tanaman obat merupakan tanaman yang mempunyai khasiat atau kegunaan sebagai obat dan dipergunakan untuk penyembuhan dan pencegahan berbagai penyakit. Tanaman obat baik daun, batang, dan akar sebagaimana oleh masyarakat digunakan untuk pengobatan tradisional atau alternatif. Penggunaan tanaman obat telah berkembang dari generasi ke generasi, dengan pengetahuan yang ditransmisikan secara turun-temurun. Dalam pemanfaatannya tanaman obat memiliki peluang yang baik seperti sering dijual sebagai suplemen makanan, penggunaan oleh masyarakat semakin populer dan menjanjikan efek samping minimal serta memiliki tantangan yang harus dihadapi yaitu perlu adanya evaluasi ilmiah, waktu lama dengan modal yang besar, ada jarak antara model praklinis dan aplikasinya yang digunakan dalam uji klinis serta kurangnya data uji klinis. Banyak obat yang dikembangkan dari sumber alami telah memberikan dampak revolusioner dalam pengobatan, termasuk antibiotik, antiparasit, antimalaria, agen pengendali lipid, immunosupresan untuk transplantasi organ, dan obat antikanker. Tanaman obat yang memiliki khasiat atau kegunaan sebagai bahan obat yang saat ini sedang marak diteliti diantaranya tanaman siwak, tanaman pegagan, dan tanaman bakau.

Kata kunci: Penemuan obat baru, obat tradisional, tanaman siwak, tanaman pegagan, tanaman bakau

Development of Recent Research on the Utilization of Medicinal Plants in Discovery New Drugs and Their Mechanisms in the Treatment of Diseases

Abstract

Medicinal plants are plants that have medicinal properties or uses and are used to cure and prevent various diseases. Medicinal plants, both leaves, stems and roots, are partly used by the community for traditional or alternative medicine. The use of medicinal plants has evolved from generation to generation, with knowledge being passed down from generation to generation. In its utilization, medicinal plants have good opportunities, such as they are often sold as food supplements, use by the public is increasingly popular and promises minimal side effects and has challenges that must be faced, namely the need for scientific evaluation, a long time with large capital, there is a distance between preclinical models and its applications used in clinical trials as well as the lack of clinical trial data. Many drugs developed from natural sources have had revolutionary impact in medicine, including antibiotics, antiparasitic, antimalarial, lipid control agents, immunosuppressants for organ transplantation, and anticancer drugs. Medicinal plants that have properties or uses as medicinal ingredients which are currently being researched include miswak plants, centella asiatica plants, and mangrove plants.

Keywords: Discovery of new drugs, traditional medicine, miswak plants, gotu kola plants, mangrove plants

Korespondensi: Dr.Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed., alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP081929345909, e-mail syazilimustofa.dr@gmail.com.

Pendahuluan

Sejak zaman kuno, produk alami seperti tumbuhan, mineral, dan hewan telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Tanaman dan mikroorganisme adalah sumber utama obat-obatan selama berabad-abad. Pasar obat global memiliki nilaitahunan sekitar 1,1 triliun dolar AS, dan sekitar 35 persen dari obat-obatan tersebut berasal dari produk alami. Sumber daya alami, termasuk tumbuhan (25%), mikroorganisme (13%), dan hewan

(sekitar 3%), merupakan bagian penting dalam pengembangan obat baru bagi perusahaan farmasi global. Produk turunan alami digunakan dalam berbagai cara, seperti sebagai sumber langsung agen terapeutik baik dalam bentuk obat murni maupun fitomedisin, sebagai bahan mentah untuk pengembangan obat semisintetik kompleks, sebagai prototipe untuk desain molekul baru, dan sebagai penanda taksonomi untuk penemuan obat baru¹.

Penggunaan tanaman sebagai obat telah dilakukan sejak zaman dahulu, dengan metode

trial and error digunakan untuk mengidentifikasi tanaman dengan efek menguntungkan. Sebagai hasilnya, penggunaan tanaman obat telah berkembang dari generasi ke generasi, dengan pengetahuan yang ditransmisikan secara turun-temurun. Tanaman obat juga diakui secara luas sebagai obat tradisional dengan nilai dan keefektifan dalam perawatan Kesehatan serta sekitar 10% dari semua tanaman vaskular digunakan sebagai tanaman obat, dengan perkiraan 350.000 hingga 500.000 spesies yang ada². Obat-obatan tradisional atau herbal berasal dari sumber tanaman dan umumnya dianggap aman jika digunakan dalam dosis yang direkomendasikan berdasarkan penggunaan historisnya dalam berbagai budaya. Tanaman obat umumnya mengandung berbagai zat kimia alami yang disebut fitokimia, dan beberapa di antaranya memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat dalam pengobatan. Fitokimia ini dapat memiliki efek farmakologis yang berkontribusi pada pengobatan penyakit atau mempengaruhi kesehatan secara positif³.

Ada banyak contoh pengembangan obat baru yang berasal dari sumber tanaman. Banyak obat yang dikembangkan dari sumber alami telah memberikan dampak revolusioner dalam pengobatan, termasuk antibiotik, antiparasit, antimalaria, agen pengendali lipid, imunosupresan untuk transplantasi organ, dan obat antikanker⁴. Sumber tanaman obat tersebut diantaranya Tanaman siwak dengan kandungan komponen-komponen yang dapat membantu meningkatkan kesehatan mulut dengan mengurangi plak, menghambat pertumbuhan bakteri, dan menghilangkan noda pada gigi. Tanaman pegagan yang memiliki efek mengurangi berbagai gangguan kardiovaskular seperti hiopertrofi jantung, iskemia miokard, aterosklerosis, hipertensi, hiperlipidemia, hiperglikemia, diabetes, stres oksidatif, dan peradangan. Dan Tanaman bakau untuk mengatasi penyakit demam, luka, koreng, bisul, dan diare^{10,14,17}.

Penggunaan sumber tanaman sebagai titik awal dalam pengembangan obat memiliki beberapa keuntungan spesifik. Pemilihan tanaman berdasarkan penggunaan jangka panjang oleh manusia dalam etnomedisin memungkinkan identifikasi senyawa yang

cenderung lebih aman karena telah digunakan secara tradisional. Selain itu, pendekatan ini dapat mengarah pada pengembangan molekul baru melalui sintesis atau modifikasi semi-sintetik untuk mengatasi keterbatasan yang melekat pada senyawa asli. Sumber daya alam sebagai titik awal memberikan peluang untuk memperoleh isolat asli yang menjadi kandidat obat potensial, sambil mengembangkan molekul semi-sintetik baru untuk mengatasi keterbatasan. Pendekatan ini memadukan pengetahuan tradisional dengan inovasi dalam pengembangan obat, sambil memanfaatkan kekayaan sumber daya alam yang beragam⁵.

Namun, dalam Pengembangan obat dari sumber daya alam ada kerugian yang perlu diperhatikan. Penggunaan yang berlebihan dapat menekan sumber daya dan menyebabkan masalah lingkungan. Ketergantungan terhadap sumber daya alam yang rentan juga dapat terjadi, terutama ketika sintesis molekul tidak memungkinkan. Selain itu, masalah perlindungan hak kekayaan intelektual dan kompleksitas akses terhadap sumber daya dapat menghambat proses penemuan obat. Dalam pengembangan obat dari sumber daya alam, perlu ada perhatian pada keberlanjutan dan perlindungan lingkungan serta pemahaman yang mendalam tentang aspek hukum dan regulasi terkait. Meskipun kimia kombinatorial menyediakan metode untuk menghasilkan ribuan senyawa potensial, masih diperlukan penelitian dan uji coba yang intensif untuk mengidentifikasi senyawa yang aman, efektif, dan memiliki profil keamanan yang memadai^{1,5}.

Jumlah tanaman yang memiliki potensi sebagai bahan obat sangat banyak. Diperkirakan ada 40.000 spesies tanaman obat yang ada di dunia, dengan jumlah tersebut mewakili 90% dari tanaman obat yang ada di wilayah Asia, dimana 25% diantaranya atau sekitar 7000 jenis tanaman yang diketahui berkhasiat sebagai tanaman obat. Diantara tanaman obat yg marak diteliti akhir-akhir ini adalah tanaman siwak, tanaman pegagan dan bakau²².

Bersiwak digunakan sebagai tradisi untuk menjaga higienitas mulut di negara Timur Tengah dan Asia. Penggunaan siwak telah diketahui secara klinis mampu menjadi pelengkap sebagai alat bantu kebersihan mulut dan membantu meningkatkan kesehatan mulut secara keseluruhan. Tanmana siwak memiliki sifat antibakteri dan juga menghambat pembentukan

plak gigi, beberapa penelitian telah menunjukkan efek baik tanaman siwak dalam menghambat berbagai mikroorganisme oral. Penelitian terbaru siwak dapat digunakan sebagai upaya untuk melakukan eradikasi penyakit *Helicobacter pylori*. *H.pylori* adalah bakteri patogen yang bertanggung jawab terhadap penyakit ulkus peptikum¹⁰.

Infeksi *H.pylori* sangat sering terjadi. Di negara berkembang sekitar 50 % populasi dunia diketahui terinfeksi *Helicobacter pylori*. Ratusan juta orang mengalami ulkus peptic selama hidup mereka dan puluhan juta berkembang menjadi kanker lambung. *H.pylori* adalah bakteri patogen gram positif yang secara selektif meninfeksi epitel lambung, berbentuk spiral dan memiliki 3 sampai 5 flagella polar yang digunakan untuk motilitas. *H.pylori* juga mempunyai kemampuan untuk bertahan hidup dan berkembang biak di dalam lambung manusia tanpa dieliminasi oleh sistem kekebalan tubuh atau pengobatan karena ketidakmampuan inang untuk menghilangkan infeksi⁶.

American College of Gastroenterology (ACG) merekomendasikan pengujian infeksi *H.pylori* pada pasien dengan gejala dispepsia sebagai salah satu strategi manajemen yang paling hemat biaya. Dispepsia didefinisikan sebagai nyeri kronis atau berulang atau ketidaknyamanan yang berpusat di perut bagian atas⁷. Terapi untuk membasmi *H.pylori* dianjurkan pada individu dengan infeksi aktif yang terkait dengan penyakit atau kondisi tertentu¹⁰.

Selain di lambung dan usus *H.Pylori* juga ditemukan di rongga mulut, bakteri ini telah diisolasi dari plak gigi, air liur, dorsum lidah permukaan ulserasi mulut dan neoplasia rongga mulut. Hal ini menunjukkan bahwa rongga mulut dapat bertindak sebagai reservoir tambahan di luar lambung untuk *H.pylori*⁸. Oleh karena itu untuk mengobati infeksi *H.pylori* diperlukan penggunaan antibiotik sistemik dan usaha untuk menjaga kebersihan rongga mulut. Antibiotik diresepkan untuk fungsi infeksi gigi menggunakan salah satu dari beberapa mekanisme target kunci yaitu menghambat kemampuan sel bakteri untuk mensintesis dinding sel, asam nukleat atau protein¹⁰. Menjaga kebersihan mulut sangat penting dalam pengobatan infeksi *H.pylori*. Terapi antibiotik sistemik yang diberikan melalui saluran pencernaan dapat berhasil

menghilangkan *H.pylori* dari sistem gastrointestinal, tetapi karena adanya *H.pylori* oral, bakteri tersebut dapat dengan cepat kembali menginfeksi saluran pencernaan setelah pengobatan. Oleh karena itu, terapi antibiotik saja mungkin tidak cukup efektif dalam memberantas *H.pylori*. Untuk mengatasi masalah ini, dianjurkan untuk melengkapi pengobatan antibiotik sistemik dengan langkah-langkah kebersihan mulut tambahan⁹.

Tanaman siwak bermanfaat sebagai suplemen untuk eradikasi *H.pylori* yg menginfeksi saluran cerna. Telah dilakukan penelitian untuk melihat efek penggunaan siwak terhadap jumlah bakteri *H.pylori* pada individu yang berpuasa dan tidak berpuasa dengan menggunakan desain studi klinis acak silang (cross-over randomized) dan melibatkan 40 subjek, di mana 20 subjek berpuasa selama 12 jam dan 20 subjek tidak berpuasa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada subjek yang tidak berpuasa, penggunaan siwak sebagai tambahan dalam menyikat gigi secara signifikan mengurangi jumlah *H.pylori* pada plak gigi. Ini menunjukkan bahwa penggunaan siwak dapat memberikan manfaat dalam mengurangi keberadaan *H.pylori* dalam mulut individu yang tidak sedang berpuasa¹⁰.

Penggunaan siwak ini sangat potensial sebagai salah satu metode eradikasi *H.pylori*. Tanaman siwak mengandung berbagai komponen bioaktif yang bermanfaat untuk kesehatan mulut. Beberapa komponen tersebut termasuk silika, natrium bikarbonat, dan minyak atsiri. Silika dalam siwak memiliki sifat abrasif ringan yang membantu menghilangkan noda dan plak pada gigi. Natrium bikarbonat juga memiliki efek abrasif ringan yang membantu membersihkan gigi dan mengurangi plak. Minyak atsiri dalam siwak memiliki efek antibakteri dimana dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Prevotella intermedia* dan *Peptostreptokokus* spp. Bakteri-bakteri ini terkait dengan masalah kesehatan mulut seperti penyakit periodontal¹¹.

Centella asiatica (L.) Urban adalah tanaman obat tropis yang termasuk dalam keluarga *Apiaceae*. Tanaman ini tersebar luas di banyak bagian dunia, terutama di negara-negara Asia seperti India, Cina, Nepal, Malaysia, dan Indonesia. Selain itu, *C. asiatica* juga dapat ditemukan di Australia, Afrika Selatan, Amerika Serikat, dan Eropa¹². *C. asiatica* telah sudah lama

digunakan dalam pengobatan tradisional untuk meningkatkan memori dan mengobati berbagai penyakit neurologis seperti gangguan kognitif dan neurotoksisitas. Tanaman ini juga digunakan untuk mengobati luka, penyakit kulit seperti kusta, psoriasis, dan lupus, serta beberapa penyakit lainnya seperti muntah, diare, dan demam¹³. Penelitian telah mengungkapkan beberapa mekanisme yang mendasari efek penyembuhan luka, neuroprotektif, antioksidan, dan anti-inflamasi dari *C. Asiatica*. Berbagai ekstrak dan senyawa yang diisolasi dari tanaman ini telah terbukti memiliki efek mengurangi berbagai gangguan kardiovaskular seperti hipertrofi jantung, iskemia miokard, aterosklerosis, hipertensi, hiperlipidemia, hiperglikemia, diabetes, stres oksidatif, dan peradangan¹⁴. *C. asiatica* mengandung beberapa triterpenoid pentasiklik, seperti asiaticoside, brahmoside, dan madecassic acid, bersama dengan konstituen lain seperti centellose, centelloside, dan madecassoside. Selain itu, tanaman ini juga mengandung senyawa fenolik seperti flavonoid (misalnya quercetin dan kaempferol), fitosterol (misalnya campesterol, sitosterol, dan stigmasterol), serta asam gulonat, asam ferulic, dan asam klorogenat¹⁴. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *C. asiatica* dan triterpenoidnya efektif dalam pengobatan berbagai penyakit. Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi untuk meningkatkan fungsi sistem saraf. Banyak penelitian yang fokus pada penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson, yang melibatkan aktivitas neuro inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan disfungsi pada faktor neurotropik yang diturunkan dari otak. Penelitian in vitro menggunakan senyawa-senyawa aktif dari *Centella asiatica* telah menunjukkan efek yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit Alzheimer. Senyawa-senyawa ini dapat memblokir kematian sel yang diinduksi oleh H₂O₂, menurunkan konsentrasi radikal bebas, dan menghambat kematian sel β -amiloid yang merupakan karakteristik utama penyakit Alzheimer^{14,16}.

Ekstrak *C. asiatica* memiliki potensi dalam pengobatan penyakit endokrin, terutama diabetes tipe 2 dan obesitas. Senyawa asam asiatic dalam tanaman ini telah terbukti efektif dalam pengobatan obesitas

dengan menghambat pembentukan sel lemak dan meningkatkan pemecahan lemak. Selain itu, madecassoside yang merupakan senyawa lain yang ditemukan dalam *C. asiatica*, juga menunjukkan potensi sebagai kandidat pengobatan untuk penyakit tulang osteolitik. Madecassoside telah menunjukkan efek anti-inflamasi dan menghambat aktivitas osteoklas, sehingga dapat membantu dalam pengobatan kondisi tulang seperti osteolysis¹⁵. *C. asiatica* juga digunakan dalam pengobatan beberapa kondisi kulit seperti jerawat, luka bakar, dermatitis atopik, dan luka. Penelitian telah mengidentifikasi beberapa mekanisme molekuler yang terlibat dalam efek farmakologis pada penyakit kulit. Misalnya, *C. asiatica* dapat menghambat aktivasi faktor transkripsi NF- κ B yang berperan dalam peradangan kulit, serta mempengaruhi jalur TGF- β /Smad, MAPK, Wnt/ β -katenin, dan pensinyalan STAT yang terlibat dalam peradangan, proliferasi sel, dan penyembuhan luka pada kulit¹⁵. Selain itu, *C. asiatica* juga memiliki manfaat pleiotropik dalam melindungi saraf dan memiliki efek anti-inflamasi. Aktivitas antioksidan tanaman ini membantu mengurangi stres oksidatif yang merupakan kontributor penting terhadap kerusakan sel saraf. Selain itu, Tanaman ini dapat memperbaiki fungsi mitokondria dan mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi serta aktivasi mikroglia, sehingga melindungi otak dari peradangan dan kerusakan yang terkait dengan penuaan dan penyakit neurodegenerative¹⁵.

Penelitian telah menunjukkan bahwa *C. asiatica* dan turunannya memiliki efek anti-inflamasi dengan berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme utama melibatkan regulasi fungsi mitokondria dan stres oksidatif. Mitokondria adalah struktur seluler yang terlibat dalam produksi energi dan juga berperan dalam pengaturan respons inflamasi. *C. asiatica* dan senyawa-senyawa aktifnya telah terbukti mempengaruhi fungsi mitokondria dengan mengurangi stres oksidatif dan memodulasi jalur sinyal yang terlibat dalam respons inflamasi¹⁴.

Tanaman Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) merupakan kelompok besar tanaman yang tumbuh di sepanjang garis pantai subtropis dan tropis. Mereka terdiri dari berbagai jenis spesies yang memiliki kemampuan tahan garam di laut. Bakau juga dikenal memiliki ketahanan yang baik terhadap kondisi ekstrim karena mereka telah beradaptasi dengan lingkungan mereka. Kemampuan bakau untuk beradaptasi dengan lingkungan pesisir yang ekstrem ini membuat mereka menonjol sebagai tanaman potensial untuk antioksidan alami¹⁷. *Rhizophora apiculata* merupakan salah satu spesies bakau dengan tangkai daun berwarna coklat keputihan dengan Panjang berkisar 10-50 cm yang memiliki potensi besar dalam menghasilkan komponen bioaktif yang melimpah. Kandungan senyawa bioaktif dalam *R. apiculata* meliputi flavonoid, tanin, triterpenoid, dan fitosterol. Senyawa-senyawa ini memiliki sifat antioksidan yang dapat membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, dan dengan demikian memiliki potensi untuk memberikan manfaat kesehatan yang signifikan bagi masyarakat¹⁸. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, pemberian ekstrak batang bakau (*R. apiculata*) dengan pelarut etanol 95% pada dosis 56,55 mg/kgBB memiliki potensi untuk melindungi kerusakan sel pankreas pada tikus putih pada dosis 56,55 mg/kgbb telah terbukti efektif dalam melindungi arteri koronaria tikus putih jantan dari penebalan yang disebabkan oleh paparan asap rokok. Penebalan arteri koronaria dapat menjadi tanda adanya penyakit kardiovaskular, yang dapat berkembang akibat kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan¹⁸. Pemberian ekstrak etanol 95% daun *R. apiculata* pada dosis 28 mg/KgBB pada penelitian yang dilakukan telah terbukti efektif dalam mencegah peningkatan kadar kolesterol total pada tikus putih yang diberikan diet tinggi lemak. Begitu pula, dosis 14 mg/KgBB ekstrak etanol 95%, daun *R. apiculata* telah terbukti efektif dalam mencegah peningkatan kadar trigliserida pada tikus putih yang diinduksi oleh diet tinggi lemak. Penelitian tersebut mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol 95% daun *R. apiculata* memiliki potensi untuk mengatur metabolisme lipid dalam tubuh, khususnya dalam mengurangi kadar kolesterol total dan trigliserida. Hal ini memiliki manfaat kesehatan penting, karena peningkatan kadar kolesterol

total dan trigliserida dalam tubuh dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular¹⁹.

R. apiculata telah dibandingkan dengan kelompok kontrol dalam penelitian, khususnya dalam hal panjang diameter tubulus seminiferus tikus. Hasil studi menunjukkan bahwa ekstrak ini memiliki efek perlindungan terhadap kerusakan testis tikus akibat paparan asap rokok. Mekanisme perlindungan ekstrak ini terhadap kerusakan testis tikus yang disebabkan oleh asap rokok melibatkan dua hal, yaitu paparan antioksidan dan antiinflamasi. Antioksidan berperan dalam melawan radikal bebas yang dihasilkan oleh asap rokok, yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel. Selain itu, ekstrak ini juga memiliki efek antiinflamasi, yang berarti dapat mengurangi peradangan yang terjadi dalam jaringan testis tikus sebagai respons terhadap paparan asap rokok^{17,20}.

Ringkasan

Penggunaan tanaman sebagai obat telah dilakukan sejak zaman kuno dengan metode trial and error untuk mengidentifikasi tanaman dengan efek menguntungkan. Banyak obat baru telah dikembangkan dari sumber tanaman dan memberikan dampak revolusioner dalam pengobatan, seperti antibiotik, antiparasit, antimalaria, agen pengendali lipid, imunosupresan untuk transplantasi organ dan obat antikanker beberapa tanaman obat yang sedang marak diteliti akhir akhir ini adalah tanaman siwak, tanaman pegagan dan tanaman mangrove. Tanaman siwak dengan kandungan komponen-komponen yang dapat membantu meningkatkan kesehatan mulut dengan mengurangi plak, menghambat pertumbuhan bakteri, dan menghilangkan noda pada gigi. Tanaman pegagan yang memiliki efek mengurangi berbagai gangguan kardiovaskular seperti hipertrofi jantung, iskemia miokard, aterosklerosis, hipertensi, hiperlipidemia, hiperglikemia, diabetes, stres oksidatif, dan peradangan. Dan Tanaman bakau untuk mengatasi penyakit demam, luka, koreng, bisul, dan diare. Pendekatan pengembangan obat dari sumber tanaman memiliki peluang dan tantangan yang perlu diperhatikan^{21,22,23}.

Produk-produk obat dari tanaman memiliki pasar-pasar yang besar dan menjanjikan keuntungan secara ekonomi. Adapun tantangan yg harus dihadapi adalah bagaimana melakukan

uji klinis, menjelaskan mekanisme kerja obat ini secara detail dalam pengobatan penyakit dan mempublikasikan bukti-bukti ilmiah efek tanaman obat tersebut.

Daftar Pustaka

1. Calixto BJ. The role of natural products in modern drug discovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2019;9(3):1-7.
2. Manzano SE, Cardenas AJ, Agugliaro MF. Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. *nt. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(10):1-20.
3. Ugboko UH, Nwinyi CO, Omonhinmin AC et al. Antimicrobial Importance of Medicinal Plants in Nigeria. *The Scientific World Journal*. 2020. Available from: <https://10.1155/2020/7059323>.
4. Dutra CR, Campos MM, Santos SR, et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacological Research Elsevier*. 2016;112:4-29.
5. Katiyar C, Gupta A, Kanjilal S, Katiyar S. Drug Discovery from plant sources: An intergrated approach. *Wolters Kluwer -- Medknow Publications*. 2012;33(1):10- 19.
6. Salih AB. Helicobacter pylori Infection in Developing Countries: The Burden for Hoe Long?. *The Saudi Journaln of Gastroenterology*. 2009;15(3):201-207.
7. Talley NJ, Vakil N. Praticce Parameter. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863.
8. Committee of the American College of Gastroenterology: Guidelines for the Management of Dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*. 200;100:2324-233.
9. Adler I, Muino A, Aguas S, et al. Helicobacter pylory and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World journal of Gastroenterology*. 2014;20(29):9922-9935.
10. Malfertheiner P, Megraud F, Morain AC et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. 2017;66:6-30.
11. Baskaradoss JK, Behbehani E, Karched M. Effect of miswak chewing sticks on Oral Helicobacter Pylori under both fasting and non-fasting conditions—A preliminary cross-over randomized clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*. 2023 Jun 1;39:100646
12. M. Effect of miswak chewing sticks on oral Helicobacter Pylori under both fasting and non-fasting conditions – A preliminary cross-over randomized clinical trial. *Journal of Herbal Medicine* 11. .2023;39.
13. Ramli H, Aripin NNK, Said MS et al. The effectiveness of miswak (*Salvadora persica* L. and *Azadirachta indica* A.Juss.) practies in reducing plaque and gingivitis among adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;298:1-13.
14. Wong HJ, Barron MA, Abdullah MJ. Mitoprotective Effect of *Centella asiatica* (L.) Urb.: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Opportunities in Neurodegenerative Disease. 2021;12.
15. Gohil JK, Patel AJ, Gajjar KA. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;72(5):546-556.
16. Sun B, Wu L, Wu Y, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:1-24.
17. Park SK. Pharmacological Effect of *Centella asiatica* on Skin Diseases: Evidence and Possible Mechanism. *Hindawi*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/5462633>.
18. Wong HJ, Barron MA, Abdullah MJ. Mitoprotective Effect of *Centella asiatica* (L.) Urb.: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Opportunities in Neurodegenerative Disease. 2022;12.
19. Mustofa S, Hanif F. The Protective Effect Of *Rhizophora Apiculata* Bark Extract Against Testicular Damage Induced By Cigarette Smoke In Male Rats. *Acta Biochimia Indonesiana*. 2019;2(1):23-31.
20. Mustofa S, Alfa N, Wulan JA, Rakhmanisa S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. 2019;3(1):28-33.
21. Mustofa S, Adli KF, Wardani RSWD, Busman H. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun

Rhizophora apiculata terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida Rattus norvegicus Galur Sprague dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. Jurnal Kesehatan.2022;13(3):472-478.

22. Mustofa S, Alfa N, Wulan JA, Rakhmanisa S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (Rhizophora apiculata) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (Rattus novergicus) Jantan Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. 2019;3(1):28-33.
23. Batlajery Y, Hiariief A, Sahertian ED. Kajian Etnobotani Tumbuhan Obat pada Masyarakat Desa Watmuri Kecamatan Nirunmas Kabupaten Kepulauan Tanibar. Jurnal Biology Science & Education. 2022;11(1):1-1.