

Fraksi kaya antioksidan ciplukan (*physalis angulata*) sebagai kandidat terapi komplementer diabetes melitus tipe 2: *Literature Review*

Antioxidant-rich fraction of ciplukan (physalis angulata) as a potential complementary therapy for type 2 diabetes mellitus: A Literature Review

Anggraeni Sih Prabandari¹, Ajeng Novita Sari²

^{1,2} Program Studi D4 Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Santo Paulus
Surakarta

Jl. dr. Radiman No.659 R, Pajang, Laweyan, Kota Surakarta
anggraenisihp@gmail.com, ajeng.meoww@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Tanaman ciplukan (*Physalis angulata*) telah dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya diabetes melitus. Tanaman ini kaya akan fitokimia yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan yaitu flavonoid, fenolik, tannin, saponin dan steroid sehingga potensial dijadikan sebagai obat herbal penyakit diabetes melitus tipe 2. **Tujuan penelitian:** untuk mendata dan mengumpulkan informasi kandungan fitokimia serta efek ekstrak ciplukan (*Physalis angulata*) pada penyakit DM tipe 2. **Metode:** penyusunan artikel menggunakan *literature review* yang diperoleh melalui pencarian di laman *Google scholar*, *Researchgate* dan perpustakaan dengan rentang tahun 2015-2025. **Hasil:** Diperoleh 8 artikel penelitian pengaruh senyawa aktif pada ciplukan terhadap parameter klinis pada DM tipe 2. Senyawa antioksidan yang terkandung dalam ciplukan mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui dua mekanisme utama yaitu menghambat enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme karbohidrat dan meningkatkan ekspresi gen yang berkaitan dengan pengambilan glukosa pada otot. **Simpulan:** Ciplukan kaya antioksidan sehingga potensial digunakan sebagai terapi komplementer DM tipe 2.

Kata kunci : ciplukan, *Physalis angulata*, antioksidan, diabetes melitus tipe 2

Abstract

Background: The ciplukan plant (*Physalis angulata*) has been used by the community to treat various diseases, one of which is diabetes mellitus. This plant is rich in phytochemicals that have the ability to be antioxidants, namely flavonoids, phenolics, tannins, saponins and steroids so that it has the potential to be used as an herbal medicine for type 2 diabetes mellitus. **Research objective:** The purpose of this article review is to collect data and collect information on the phytochemical content and effects of ciplukan extract (*Physalis angulata*) on diabetes mellitus. **Method:** The method of compiling articles uses literature reviews obtained through searches on *Google scholar*, *Researchgate* and *Perpusnas* pages, published by 2015-2025. **Results:** We found 8 research articles discussed the effect of active compounds of Ciplukan on clinical parameters in type 2 DM. The antioxidant compounds contained in its extracts had significantly effect on blood glucose levels through two main mechanisms. They were inhibiting enzymes that play a role in

carbohydrate metabolism and increasing the expression of genes related to glucose uptake in muscles **Conclusion:** *We concluded the antioxidants-rich fraction of ciplukan has the potential to be used as a complementary therapy for type 2 DM.*

Keywords : *Physalis angulata, antioxidants, type 2 diabetes mellitus*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin dan atau sensitivitas insulin. Berbagai upaya dilakukan untuk menurunkan kejadian DMT2, namun jumlah kasusnya terus meningkat di seluruh dunia. IDF memproyeksikan lebih dari 800 juta individu dengan DMT2 pada tahun 2050, sebagian besar di negara berkembang dan terbelakang (IDF, 2025). Di Indonesia sendiri, manajemen utama DMT2 dilakukan dengan modifikasi gaya hidup meliputi aktivitas fisik atau olahraga secara teratur dan pengaturan pola makan. Jika target glikemik tidak tercapai, diberikan terapi farmakologis dengan obat-obatan atau injeksi insulin. Selain itu, sebagian besar pasien DMT2 juga mengonsumsi herbal sebagai terapi komplementer untuk membantu perbaikan parameter klinisnya (Kemenkes RI, 2019).

Indonesia memiliki kekayaan plasma nutfah yang beragam, salah satunya tanaman. Pemanfaatan sebagian atau seluruh bagian tanaman sebagai obat telah dilakukan sejak zaman purbakala yang berkembang menjadi metode pengobatan tradisional menggunakan bahan-bahan herbal. Eksplorasi potensi tanaman sebagai obat melalui uji secara in vitro maupun in vivo dilakukan karena penggunaan bahan herbal diyakini lebih aman, tanpa efek samping, lebih murah, mudah didapat, tidak toksik dan tidak menyebabkan resistensi. Salah satu tanaman yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di masyarakat yaitu ciplukan (*Physalis angulata*). Ciplukan atau cecendet (Bahasa Sunda) merupakan tanaman semak liar yang tersebar di seluruh Indonesia. Masyarakat di berbagai daerah memanfaatkan tanaman ciplukan sebagai obat batuk, demam, diare, asma, antihipertensi, antidiabetes melitus, antianemia, mengobati pegal linu dan penyakit kulit seperti cacar air (Fadhli et al., 2023).

Manfaat yang diberikan oleh ciplukan disebabkan senyawa fitokimia yang terkandung pada tanaman ini. Ragam senyawa fitokimia pada tanaman ini menjadikan ciplukan memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, antikanker, antidiare, antifibrosis, antihiperkolesterolemia dan antidiabetes (Fadhli et al., 2023). Penelitian untuk mengidentifikasi senyawa fitokimia pada sebagian atau seluruh tanaman baik secara kualitatif maupun kuantitatif telah dilakukan dengan berbagai metode dan alat. Uji kualitatif seluruh bagian tanaman ciplukan menggunakan pelarut etanol pada berbagai konsentrasi dan air mendapatkan gambaran senyawa fitokimia flavonoid, fenol, tanin, saponin dan quinon. Dalam penelitian ini tidak ditemukan keberadaan senyawa alkaloid dan steroid atau triterpenoid (Widayat et al., 2022). Skrining fitokimia secara semi kualitatif pada bagian buah muda, buah matang, kuncup dan batang tanaman ciplukan mendapatkan hasil bahwa seluruh bagian tanaman tersebut mengandung tanin, flavonoid, terpenoid dan steroid. Saponin hanya ditemukan pada bagian

batang, namun justru merupakan satu-satunya bagian yang tidak mengandung glikosida. Senyawa alkaloid tidak ditemukan pada seluruh bagian tanaman. Kandungan senyawa fitokimia tersebut paling banyak ditemukan pada buah matang (Julianti et al., 2019). Hasil skrining fitokimia secara kualitatif pada daun ciplukan yang tumbuh di kawasan geothermal menunjukkan kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan steroid (Farida et al., 2025). Sedangkan identifikasi komponen bioaktif pada daun dan buah ciplukan menggunakan teknik *gas chromatography-mass spectrometry* (GC-MS) berhasil mendapatkan senyawa flavonoid, fenolik dan steroid. Daun mengandung lebih banyak kalsium (24.503 mg/kg), zat besi (3.338,8 mg/kg), dan kalium (35.725 mg/kg) dibandingkan buah (Pillai et al., 2022). Adanya perbedaan senyawa fitokimia yang berhasil diidentifikasi oleh peneliti mungkin dipengaruhi oleh asal sampel tanaman, umur tanaman, metode ekstraksi, jenis dan konsentrasi pelarut yang digunakan dalam ekstraksi serta metode pemeriksaan fitokimia.

Kandungan senyawa bioaktif dalam ciplukan seperti physalin dan withanolide berpotensi memiliki aktivitas farmakologis. Hasil penelitian juga menunjukkan ekstrak etanolik daun menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan buah, berdasarkan uji DPPH dan hidrogen peroksida. Kandungan fenolik dapat dikaitkan dengan antioksidan karena senyawa ini memiliki kemampuan untuk mengikat radikal bebas. Total kandungan fenolik (TPC) dan flavonoid (TFC) juga lebih tinggi pada daun, dengan TPC mencapai 140,65 mg GAE/g dan TFC sebesar 370,64 mg QE/g (Pillai et al., 2022). Temuan ini diperkuat oleh Farida et al. (2020) yang melakukan uji aktivitas antioksidan menunjukkan ekstrak etanol daun ciplukan memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan vitamin C dalam menghambat radikal bebas DPPH (Farida et al., 2025).

Aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh senyawa aktif ciplukan menjadikannya berpotensi untuk pengembangan obat herbal memanfaatkan seluruh bagian tanaman ciplukan. Hal ini didukung berbagai hasil penelitian eksperimental menunjukkan efek fitokimia dari seluruh atau sebagian bagian tanaman ciplukan untuk mengobati berbagai penyakit degeneratif, utamanya diabetes. Penelitian pengaruh ekstrak ciplukan pada penyakit diabetes melitus dan komplikasinya, baik secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan hasil yang beragam. Tikus model DM yang diinduksi dengan streptozotocin (STZ) yang diberikan terapi ekstrak akar ciplukan secara oral selama 14 hari mampu memperbaiki parameter klinis. Kadar glukosa darah, kolesterol total (TC), dan *malondialdehyde* (MDA) yang merupakan marker stress oksidatif yang tinggi karena kondisi patologis DM mulai bergeser ke arah normal. HDL kolesterol dan glutathione (GSH) yang merupakan antioksidan endogen, kadarnya meningkat. Sedangkan enzim hati yaitu SGOT dan SGPT yang sebelumnya meningkat karena kondisi DM menjadi normal (Reddy et al., 2014). Penelitian Krushnudu & Mamidala (2018) menyatakan ekstrak buah ciplukan mampu menurunkan konsentrasi glukosa darah dan kolesterol total pada tikus hiperglikemia pada hari ke tujuh setelah perlakuan. Studi lain juga menunjukkan ekstrak tanaman ini mampu menurunkan kadar SGPT dan SGOT serta memperbaiki kerusakan glomerulus pada ginjal tikus model diabetes nefropati (Fitri et al., 2016; Sulistyowati et al., 2024). Artikel review ini disusun untuk melengkapi

kajian tentang pemanfaatan berbagai organ tanaman ciplukan dalam terapi komplementer diabetes melitus sehingga dari penelitian translasional T1 dapat dikembangkan ke penelitian tahap berikutnya.

METODE

Laman yang digunakan dalam review artikel ini adalah *Researchgate*, *google scholar* dan *perpusnas*. Kata kunci yang dimasukkan adalah “ciplukan, *Physalis angulata*, diabetes melitus”. Artikel yang diikutsertakan dalam *review* ini adalah artikel yang memenuhi kriteria sebagai berikut: (1) studi yang menggunakan subjek dengan diabetes mellitus tipe 2, baik manusia maupun model hewan (*in vivo*), serta studi *in vitro* yang relevan dengan mekanisme hipoglikemik atau hipolipidemik, (2) studi eksperimental, uji klinis, uji praklinis, quasi-eksperimental, termasuk studi observasional asalkan secara eksplisit memeriksa efek terapi ciplukan, (3) menggunakan ekstrak atau bahan aktif dari ciplukan, berasal dari satu atau seluruh bagian tanaman dengan metode ekstraksi seperti etanol, methanol atau aqueous, (4) mencantumkan parameter glikemik (misalnya glukosa darah, HbA1c), profil lipid, marker antioksidan (MDA, GSH, SOD), serta parameter mekanistik seperti penanda enzim (SGPT, SGOT) atau uji aktivitas *in vitro*, (5) artikel tersedia dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, dengan akses ke teks lengkap, (6) Studi dipublikasikan dalam rentang tahun 2015-2025 (10 tahun terakhir). Peneliti melakukan eksklusi terhadap artikel dalam bentuk skripsi, tesis, disertasi, artikel *review* dan artikel yang memuat komplikasi diabetes, diabetes tipe 1, dan diabetes gestasional. Artikel yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis meliputi sampel, senyawa bioaktif yang memiliki kemampuan anti diabetes, metode ekstraksi dan hasil penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil pencarian literatur mendapatkan delapan (8) publikasi yang memenuhi kriteria inklusi. Delapan publikasi ini terdiri dari tiga publikasi pada jurnal nasional terakreditasi Kemristekdikti dan lima jurnal internasional terindeks Scopus. Telaah jurnal meliputi peneliti, tahun, sampel ciplukan yang diteliti, kandungan senyawa fitokimia yang diuji, metode ekstraksi dan hasil penelitian tersaji pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Data hasil kajian literatur

Peneliti dan tahun	Sampel	Senyawa fitokimia teridentifikasi	Metode ekstraksi	Hasil Penelitian
Krushnudu & Mamidala (2018)	Buah	-	Soxhletasi etanol	Pemberian ekstrak buah ciplukan konsentrasi 300 mg/kg memberikan efek penurunan glukosa darah dan total kolesterol paling efektif pada hari ketujuh setelah perlakuan.
Maliangkay et al. (2019)	Seluruh bagian tanaman	Alkaloid, saponin,	Maserasi etanol	Ekstrak etanol tanaman ciplukan dengan dosis 150 mg/kg BB paling optimal

Nguyen & Vo (2020)	Batang dan daun	flavonoid, tanin -	Maserasi etanol	menurunkan glukosa darah pada perlakuan hari ke-14. Ekstrak batang dan daun ciplukan mampu menghambat aktivitas alfa amilase hingga $56,6 \pm 4,7\%$ pada konsentrasi $200 \mu\text{g/mL}$, kapasitas adsorpsi glukosa dan penyerapan glukosa sebesar $2,2 \pm 0,18 \text{ mM}$ ekstrak glukosa/g dan $156 \pm 10,1\%$, memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan mengurangi produksi nitrit oksida pada studi invitro menggunakan sel RAW264.7.
Wardani et al., (2019)	Seluruh bagian tanaman	Alkaloid, saponin, flavonoid, steroid	Maserasi etanol	Ekstrak tanaman ciplukan menurunkan kadar glukosa hamster jantan model DM dan hiperkolesterolemia. Dosis 120 mg/kg menurunkan glukosa darah sebesar $50,84\%$ sekaligus memberikan efek yang paling baik, setara dengan metformin sebagai kontrol positif.
Iwansyah et al. (2022)	Buah dan tunas	Flavonoid (<i>methylelagic acid</i> , <i>quercetin</i> , dan <i>kaempferide</i>)	Infusa	Infusa buah dan tunas ciplukan memiliki kandungan vitamin C dan senyawa antioksidan yaitu <i>methylelagic acid</i> , <i>quercetin</i> dan <i>kaempferide</i> . Infusa ciplukan mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus. Infusa juga mampu meningkatkan ekspresi gen GLUT4 di sel otot yang penting untuk ambilan glukosa, mampu memperbaiki kerusakan pulau Langerhans dan sel beta pankreas yang tergantung dosis.
Marlindasari et al. (2023)	Daun	Flavonoid	Maserasi etanol	Peberian ekstrak etanol daun ciplukan dengan konsentrasi $3\text{mg}/200 \text{ mg}$ mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar Jantan hiperglikemia pada hari ke 6 perlakuan. Penurunan kadar glukosa tidak sebaik pada kontrol positif (metformin) yang disebabkan oleh konsentrasi ekstrak yang

Febrina et al. (2023)	Seluruh bagian tanaman	Flavonoid, fenolik, saponin	Infusa	kurang adekuat dan lama waktu perlakuan. Infusa ciplukan konsentrasi 20% dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit dua jam setelah pemberian infusa secara oral.
Papilaya et al. (2025)	Seluruh bagian tanaman	-	-	Studi in vitro terhadap kultur sel C ₂ C ₁₂ menunjukkan fraksi aktif ciplukan pada konsentrasi 100 µg/mL mampu meningkatkan fosforilasi IRS-1 Tyr-612 dan Akt Ser-473 dalam waktu inkubasi 24 jam sehingga potensial digunakan untuk mengatasi resistensi insulin dalam pengobatan alternatif diabetes melitus

Pembahasan

Hasil penelitian menggunakan kultur sel maupun hewan coba model diabetes menunjukkan pemberian ekstrak sebagian atau seluruh bagian tanaman ciplukan mampu memperbaiki parameter klinis diabetes melitus. Kandungan senyawa bioaktif yang kaya antioksidan berperan penting dalam proses tersebut. Mekanisme anti diabetes yang diberikan oleh ekstrak tanaman ciplukan dengan cara menurunkan kadar glukosa darah terjadi melalui beberapa cara, antara lain

Penghambatan enzim yang berperan dalam metabolisme karbohidrat. Pada kondisi hiperglikemia, terjadi peningkatan enzim α amilase yang disekresikan oleh kelenjar ludah dan pankreas. Enzim α -amilase mengkatalis hidrolisis ikatan α -(1,4)-D-glikosidik dari pati dan polimer glukosa lainnya. Aktivasi enzim ini meningkatkan metabolisme karbohidrat sehingga menyebabkan naiknya glukosa darah (Mahmood, 2016). Penghambatan aktivitas enzim α amilase menjadi salah satu strategi pengendalian hiperglikemia pada pasien diabetes untuk memblokir atau menghambat penyerapan karbohidrat setelah makan sehingga kadar glukosa darah tidak meningkat tajam.

Penelitian (Nguyen & Vo, 2020) menunjukkan ekstrak daun dan batang ciplukan mampu menghambat aktivitas enzim α amilase sama baik dibandingkan obat-obatan acarbose, miglitol dan voglibosa. Obat-obatan anti diabetes ini bekerja terutama dengan menghambat enzim yang terkait dengan pencernaan karbohidrat seperti α amilase, sukrase, maltase dan α -glukosidase. Penggunaan obat-obatan ini terbatas karena efek samping yang ditimbulkan yaitu perut kembung dan diare. Senyawa fitokimia yang diduga berperan dalam penghambatan enzim α -amilase adalah flavonoid. Widayat et al. (2022) yang melakukan ekstraksi maserasi dengan palrut etanol pada seluruh bagian tanaman ciplukan menyatakan bahwa ekstrak etanol seluruh bagian tanaman ciplukan menghambat aktivitas enzim α amilase yang diperiksa dengan metode uji kompleks iodin-pati (*iodine-starch method*). Metode ini yang didasarkan pada perubahan intensitas warna biru sebagai indikator sisa substrat pati.

Aktivasi gen yang berperan dalam sekresi insulin dan respon insulin. Diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat gangguan pada sel-sel tubuh yang merespon insulin, utamanya sel otot rangka, adiposit (sel lemak) dan hepatosit (sel hati). Sel-sel target insulin tidak lagi merespons insulin secara normal, sehingga terjadi resistensi insulin, yang merupakan mekanisme utama terjadinya DM2. Pada orang sehat, insulin berfungsi membantu glukosa masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi atau disimpan. Sel-sel ini memiliki reseptor insulin yang, ketika diaktifkan, memicu serangkaian sinyal (misalnya aktivasi GLUT-4) yang memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel (Chadt & Al-Hasani, 2020). Penelitian Iwansyah et al. (2022) telah membuktikan pemberian ekstrak buah dan tunas ciplukan mampu meningkatkan ekspresi gen GLUT 4 pada otot. Studi ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin. Peningkatan ekspresi GLUT 4 paling signifikan terjadi pada kelompok tikus yang diberi perlakuan ekstrak 2 mL/hari selama 14 hari.

Selain GLUT 4 ekstrak ciplukan juga mampu meningkatkan ekspresi gen IRS-1. Pada DM2, fosforilasi IRS-1 pada Tyr-612 menurun digantikan oleh fosforilasi pada residu serin (ser) yang bersifat inhibitorik sehingga GLUT 4 tidak ditranslokasikan dan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga terjadi hiperglikemia. Studi pada *cell line* resistensi insulin C₂C₁₂ menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ciplukan mampu meningkatkan fosforilasi IRS-1 Tyr-612 dan Akt Ser-473 dalam waktu inkubasi 24 jam. Hal ini disebabkan kandungan flavonoid yang terdapat pada tanaman ciplukan (Papilaya et al., 2025). Studi *molecular docking* ekstrak tanaman ciplukan yang mengandung fitokimia Physagulin-F pada gen target PPAR- γ memberikan pengaruh yang lebih baik dibandingkan Thiazolidinediones dan dapat dikembangkan sebagai kandidat senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat antidiabetes (Pratiwi, 2021). Gen PPAR- γ berperan penting dalam mekanisme terjadinya DM tipe 2 karena mengatur metabolisme glukosa dan lipid serta sensitivitas insulin. PPAR- γ banyak diekspresikan di jaringan adiposa (sel lemak), usus, dan sedikit di otot dan pankreas. Peran utama gen ini adalah regulasi diferensiasi adiposit (pembentukan sel lemak), meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan ekspresi GLUT-4 di jaringan adiposa dan otot dan mengurangi resistensi insulin. Aktivasi PPAR- γ oleh fitokimia dalam ekstrak ciplukan dapat meningkatkan ekspresi gen adipogenik, termasuk adiponectin. Adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin di hati dan otot. Peningkatan ekspresi PPAR- γ juga meningkatkan ekspresi GLUT-4 sehingga pengambilan glukosa oleh otot meningkat sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan resistensi insulin (Liao et al., 2007).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Ekstrak tanaman ciplukan (*Physalis angulata*) mengandung senyawa fitokimia dari kelompok flavonoid, alkaloid, tannin dan steroid. Senyawa ini bersifat antioksidan dan dapat dimanfaatkan dalam terapi komplementer diabetes melitus. Pengembangan melalui penelitian lanjutan diperlukan untuk menjadikan ciplukan sebagai obat terstandar.

Saran

Berdasarkan hasil simpulan, disarankan agar dilakukan penelitian lanjutan untuk menguji efektivitas serta keamanan ekstrak ciplukan sebagai terapi komplementer diabetes melitus. Pengembangan formulasi sediaan obat herbal berbahan dasar ciplukan juga perlu dilakukan agar lebih praktis dan terstandar. Selain itu, kolaborasi antara peneliti, industri, dan pemerintah sangat penting guna mendorong pemanfaatan ciplukan secara luas dan berbasis bukti ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Banskota, S., Ghia, J. E., & Khan, W. I. (2019). Serotonin in the gut: Blessing or a curse. *Biochimie*, 161, 56–64. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2018.06.008>
- Everett, B. A., Tran, P., & Prindle, A. (2022). Toward manipulating serotonin signaling via the microbiota-gut-brain axis. *Current Opinion in Biotechnology*, 78. <https://doi.org/10.1016/J.COPBIO.2022.102826>
- Furqaani, A. R. (2015). PERAN SEROTONIN DALAM PROSES PEMBELAJARAN DAN MEMORI: KAJIAN LITERATUR. *Prosiding SNaPP: Kesehatan (Kedokteran, Kebidanan, Keperawatan, Farmasi, Psikologi)*, 1(1), 221–224. <https://proceeding.unisba.ac.id/index.php/kesehatan/article/view/1434>
- Gershon, M. D., & Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 132(1), 397–414. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2006.11.002>
- Guzel, T., & Mirowska-Guzel, D. (2022). The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 1680, 27(5), 1680. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27051680>
- Jin, B., Singh, R., Ha, S. E., Zogg, H., Park, P. J., & Ro, S. (2021). Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*, 27(19), 2341–2352. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I19.2341>
- Keating, D. J., & Spencer, N. J. (2019). What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacological Research*, 140, 50–55. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2018.06.017>
- Koopman, N., Katsavelis, D., Ten Hove, A. S., Brul, S., de Jonge, W. J., & Seppen, J. (2021). The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17). <https://doi.org/10.3390/IJMS22179487>
- Koza, J., Kwiatkowska, R., Jurgoński, A., Pujanek, M., Ameryk, M., Sikorski, P., Meder, A., & Świątkowski, M. (2017). The importance of serotonin in the gastrointestinal tract. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(12), 104–110. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.1102699>
- Liu, N., Sun, S., Wang, P., Sun, Y., Hu, Q., & Wang, X. (2021). The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 7931, 22(15), 7931. <https://doi.org/10.3390/IJMS22157931>

- Mishima, Y., & Ishihara, S. (2021). Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/IJMS221910235>
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32–48. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.07.027>
- Shah, P. A., Park, C. J., Shaughnessy, M. P., & Cowles, R. A. (2021). Serotonin as a Mitogen in the Gastrointestinal Tract: Revisiting a Familiar Molecule in a New Role. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 12(3), 1093–1104. <https://doi.org/10.1016/J.JCMGH.2021.05.008>
- Tackett, J. J., Gandotra, N., Bamdad, M. C., Muise, E. D., & Cowles, R. A. (2017). Enhanced serotonin signaling stimulates ordered intestinal mucosal growth. *Journal of Surgical Research*, 208, 198–203. <https://doi.org/10.1016/J.JSS.2016.09.036>
- Wibowo, D. S. (Daniel). (2005). Memperkenalkan: Sistem Saraf Saluran Pencernaan Sebagai Otak Kedua. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 5(1), 148603. <https://www.neliti.com/publications/148603/>
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2015.02.047>