

UJI ANTIDIARE EKSTRAK METANOL DAN EKSTRAK AKUADES DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP TIKUS GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI *Oleum ricini*

Naesit Andre Darvid, Husnul Khuluq*, Titi Pudji Rahayu

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Kota Gombong, Kebumen, Jawa Tengah, Kode Pos 54412, Indonesia

* Corresponding author: Husnul Khuluq
email: husnulkhuluq@unimugo.ac.id

Received September 18, 2023; Accepted November 29, 2023; Published November 30, 2023

ABSTRAK

Diare merupakan penyakit ditandai dengan perubahan konsistensi feses lunak menjadi cair. Penggunaan obat antidiare menimbulkan efek samping seperti sakit perut, mual, atau muntah sehingga perlu alternatif pengobatan diare menggunakan bahan alam. Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman herbal dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diare dengan efek samping yang lebih sedikit. Tujuan Penelitian ini untuk mengetahui efek antidiare ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun pepaya (*Carica Papaya* L.) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan *Oleum ricini*. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium. Hewan uji dibagi menjadi 10 kelompok yaitu kontrol negatif (CMC-Na 0,5%), kontrol positif (Loperamid), kelompok ekstrak metanol dan ekstrak akuades konsentrasi 300, 450, dan 600 mg/kgBB. Hewan uji diinduksi dengan *Oleum ricini*. Parameter yang diamati meliputi frekuensi, konsistensi, dan bobot feses. Hasil penelitian ini didapatkan ekstrak metanol dan akuades pada konsentrasi 300 dan 450 mg/kgBB secara signifikan mampu menurunkan frekuensi dan meningkatkan konsistensi feses. Sedangkan ekstrak metanol 300 mg/kgBB dan ekstrak akuades 600 mg/kgBB secara signifikan mampu mengurangi bobot feses. Kesimpulan penelitian menunjukkan konsentrasi terbaik ekstrak metanol dan ekstrak akuades dapat berefek sebagai antidiare pada konsentrasi 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB untuk memperbaiki frekuensi dan konsistensi. Ekstrak metanol dan ekstrak akuades 300 mg/kg dan 600 mg/kgBB untuk mengurangi bobot feses.

Kata kunci: antidiare, daun pepaya, ekstrak akuades, ekstrak metanol

ABSTRACT

Diarrhea is a disease characterized by a change in the consistency of soft stool to liquid. The use of antidiarrheal drugs causes side effects such as stomach ache, nausea, or vomiting, so alternative treatments for diarrhea using natural ingredients are needed. The papaya plant (*Carica papaya* L.) is an herbal plant that can be used as an alternative treatment for diarrhea with fewer side effects. This study aimed to determine the antidiarrheal effect of methanol extract and aqueous extract of papaya leaves (*Carica Papaya* L.) on male white Wistar rats induced with *Oleum ricini*. This research is a laboratory experiment. The test animals were divided into 10 groups, namely negative control (CMC-Na 0.5%), positive control (Loperamide), methanol extract group, and distilled water extract with concentrations of 300, 450, and 600 mg/kgBW. Test animals were induced with *Oleum ricini*. The parameters observed include frequency, consistency, and weight of feces. The results of this research showed that methanol extract and distilled water at concentrations of 300 and 450 mg/kgBB

were significantly able to reduce the frequency and increase the consistency of feces. Meanwhile, 300 mg/kgBB methanol extract and 600 mg/kgBB aquades extract were able to significantly reduce feces weight. The research conclusion shows that the best concentration of methanol extract and distilled water extract can have an antidiarrheal effect at concentrations of 300 mg/kgBW and 450 mg/kgBW to improve frequency and consistency. Methanol extract and distilled water extract 300 mg/kg and 600 mg/kgBW to reduce feces weight.

Keywords: antidiarrheal, papaya leaf, distilled water extract, methanol extract

PENDAHULUAN

Diare merupakan suatu kondisi dimana buang air besar dengan jumlah cairan yang banyak (mencret) dan merupakan gejala dari beberapa penyakit tertentu atau gangguan lain, kondisi dimana peristaltik usus meningkat, menyebabkan chimus lebih cepat mengalir dan mengandung banyak air ketika keluar dari dalam tubuh sebagai feses. Penyebab diare adalah penumpukan cairan pada usus, yang disebabkan oleh gangguan penyerapan air atau sekresi yang berlebihan¹. Menurut Riskesdas Kementerian Kesehatan RI (2018) prevalensi diare berdasarkan diagnosis oleh tenaga kesehatan sebesar 6,8%, sedangkan berdasarkan gejala yang pernah dialami penderita diare sebesar 8,0%².

Golongan obat antidiare analog opioid sintetik dapat menahan peristaltik, spasme usus, iritasi dan penawar racun digunakan adalah obat loperamide hidroklorida dan bismuth subsalsilat³. Penggunaan obat antidiare seperti loperamide (Imodium®), pada sebagian orang menyebabkan efek samping diantaranya sakit perut, mual atau muntah. Sehingga perlu adanya alternatif pengobatan diare menggunakan bahan alam yang diharapkan memiliki efek samping lebih sedikit⁴.

Daun pepaya (*Carica papaya* L.) adalah salah satu tanaman berpotensi sebagai tanaman herbal yang memiliki kandungan senyawa kimia tanin, alkaloid, pseudokarpain, flavonol, benzilglukosinolat, dehidrokarpain dan papain⁵. Tanin memiliki beberapa khasiat antara lain sebagai astringent, antioksidan, antidiare dan antibakteri⁶. Tanin memiliki sifat astringen yang dapat meredakan diare, dengan mengecilkan selaput lendir usus³.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) diuji cobakan terhadap hewan coba mencit, memiliki efek antidiare. Dari hasil penelitian setelah dilakukan analisis menunjukkan efek antidiare terbesar pada konsentrasi 6%, menunjukkan dengan penurunan volume feses pada mencit dan memberikan efek antidiare yang sama dengan obat loperamide hidroklorida⁷.

Berdasarkan uraian diatas, saat ini belum ada pengujian yang dilakukan dengan ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada hewan coba tikus putih. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antidiare ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi *Oleum ricini*.

METODE

Jenis Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam penelitian eksperimental laboratorium, dilakukan di laboratorium Fitokimia dan Farmakologi Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Gombong. Untuk uji etik hewan uji dan determinasi tanaman dilakukan Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Penelitian dilakukan pada bulan Mei–Juli 2023. Parameter yang diamati adalah frekuensi, konsistensi dan bobot feses pada hewan uji yang diamati setiap 30 menit selama 5 jam. Perlakuan terhadap hewan uji diberi 2 ml *Castrol oil* (*Oleum ricini*) secara oral kemudian diamkan selama 30 menit. kemudian setiap hewan uji diberikan larutan sesuai dengan kelompok perlakuan.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu neraca analitik, blender, seperangkat alat gelas (*erlenmeyer*, corong, batang pengaduk, *beaker glass*, labu ukur, pipet, tabung reaksi) (*Pyrex*®), *waterbath*, *stopwatch*, aluminium foil, oven, kain flanel, counter, neraca analitik, spuit injeksi oral, jarum sonde, sarung tangan. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstrak metanol dan akuades daun pepaya (*Carica papaya* L.), Imodium® (Loperamide) tablet, CMC-Na, FeCl₃ p.a 1%, *Oleum ricini*, metanol teknis, akuades teknis, tikus putih jantan galur wistar.

Prosedur Kerja

Pembuatan Ekstrak Metanol dan Ekstrak Akuades

Serbuk simplisia sebanyak 300 gram direndam menggunakan pelarut dengan perbandingan 1:10. Perendaman simplisia menggunakan pelarut metanol dilakukan selama 3x24 jam, sedangkan perendaman simplisia menggunakan pelarut akuades dilakukan selama 1x24 jam dengan aduk sesekali. Hasil maserasi kemudian disaring dengan kain, dan filtrat yang dihasilkan diuapkan menggunakan *waterbath* pada suhu 60-80°C hingga didapatkan ekstrak kental⁸.

Uji Kualitatif Tanin

Larutan ekstrak sebanyak 2 ml ditetesi dengan larutan FeCl₃ 1% sebanyak 1- 2 tetes. Adanya tanin ditunjukkan dengan timbulnya warna hijau tua atau hijau kebiruan⁹.

Pembuatan Larutan CMC-Na 0,5%

CMC-Na 0,5% dibuat dengan cara memasukan 500 mg CMC-Na kedalam 50 ml akuades panas, sambil diaduk, setelah larut lalu dimasukkan dalam labu takar 100 ml, lalu tambahkan sisa akuades hingga menjadi 100 ml.

Pembuatan Suspensi Imodium® (Loperamide)

Suspensi imodium® dibuat dengan melarutkan 2 mg imodium® kedalam 100 ml larutan Na-CMC 0,5% kemudian digerus hingga homogen.

Pembuatan Suspensi Ekstrak Metanol dan Akuades Daun Pepaya (Carica papaya L.)

Ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun pepaya (*Carica papaya* L.) ditimbang sebanyak 300 mg/kgBB, 450 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB, lalu larutkan menggunakan CMC-Na 0,5% sampai larutan homogen, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan isi hingga tanda batas.

Pemilihan dan perlakuan terhadap hewan uji

Penelitian ini menggunakan 50 ekor tikus putih galur wistar yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan, dengan berat badan 100-200 gram. Sebelum perlakuan, selama lebih kurang $\pm$ 8 jam hewan uji dipuaskan, namun tetap diberikan air minum. Perlakuan terhadap hewan uji diberi 2 ml *Oleum ricini* secara oral kemudian diamkan selama 30 menit. Kemudian setiap hewan uji diberikan larutan sesuai dengan kelompok, yaitu kelompok kontrol positif diberikan suspensi Imodium® (Loperamide), kelompok kontrol negatif diberikan suspensi Na-CMC 0,5%, kelompok perlakuan ekstrak metanol daun pepaya konsentrasi 300, 450, 600 mg/kgBB dan kelompok perlakuan ekstrak akuades daun pepaya konsentrasi 300, 450, 600 mg/kgBB. Parameter yang diamati adalah frekuensi, konsistensi dan bobot feses pada hewan uji yang diamati setiap 30 menit selama 5 jam¹⁰.

Analisis Data

Data hasil penelitian berupa frekuensi, konsistensi dan bobot feses yang telah diperoleh dianalisis menggunakan SPSS® versi 23. Kemudian hasil pengukuran parameter berat tinja, frekuensi buang air besar dan konsistensi dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Jika data normal dilakukan uji *one way anova*, diteruskan uji *post hoc LSD* jika data homogen, jika tidak homogen dilakukan uji *post hoc games howell*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

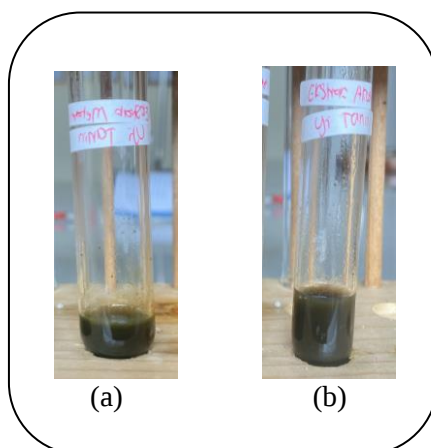
Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu metode proteksi diare yang diinduksi menggunakan *Oleum ricini*. Prinsip kerja dari metode ini adalah trigliserida yang ada di dalam oleum ricini memiliki khasiat sebagai pencahar. Di usus kecil, minyak akan dihidrolisis dan menghasilkan asam risinoleat yang merangsang mukosa usus sehingga akan meningkatkan gerak peristaltik pada usus dan mempercepat pengeluaran isi usus. Salah satu keuntungan metode ini adalah pengamatan dari aktivitas hewan dengan parameter jumlah frekuensi, konsistensi dan bobot feses diamati secara visual tanpa memerlukan alat khusus¹¹.

Metode ekstraksi yang digunakan yaitu ekstraksi maserasi dengan menimbang sebanyak 300 gram direndam menggunakan pelarut perbandingan 1:10. Kemudian direndam menggunakan pelarut metanol selama 3 hari dengan diaduk sesekali. Perendaman 3 hari bertujuan agar senyawa di dalam daun pepaya dapat tertarik sempurna¹². Sedangkan perendaman simplisia menggunakan pelarut akuades selama 1 hari dengan diaduk sesekali. Perendaman dengan akuades lebih singkat

karena akuades merupakan tempat yang baik untuk tumbuhnya kapang¹³. Hasil maserasi kemudian disaring menggunakan kain, dan filtrat yang dihasilkan diuapkan menggunakan *waterbath* pada suhu 60-80°C hingga mendapatkan ekstrak kental. Kemudian persen rendemen dihitung menggunakan rumus %rendemen sehingga diperoleh hasil pada rendemen ekstrak metanol sebesar 17%, dan ekstrak akuades 20,7%. Hasil rendemen yang lebih baik adalah pelarut akuades sebesar 20,7%, hal ini disebabkan titik didih pelarut akuades lebih tinggi yaitu 100°C¹⁴. Sedangkan dengan metanol yaitu 64,5°C sehingga metanol lebih mudah menguap dalam proses ekstraksi¹⁵. Pelarut yang mudah menguap dapat menyebabkan berkurangnya rendemen ekstrak yang dihasilkan¹⁶. Hasil data uji kualitatif tanin dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data hasil uji kualitatif tanin

Sampel	Skrining Fitokimia	Reaksi Positif	Hasil Pengamatan	Keterangan	Syarat
Ekstrak Metanol Daun Pepaya	Uji Tanin	Hijau tua/biru kehijauan	Hijau tua	+	Hijau tua atau biru kehijauan ⁹
Ekstrak Akuades Daun Pepaya	Uji Tanin	Hijau tua/biru kehijauan	Hijau tua	+	



Gambar 1. Hasil Uji Kualitatif Tanin

Keterangan: (a) Uji Kualitatif Tanin Ekstrak Metanol Daun Pepaya;
 (b) Uji Kualitatif Ekstrak Akuades Tanin Daun Pepaya

Uji kualitatif dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terdapat di dalam ekstrak. Hasil uji skrining fitokimia ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun pepaya (*Carica papaya* L.) menunjukkan bahwa ekstrak positif mengandung senyawa tanin. Senyawa tanin yang terdapat di dalam daun pepaya memiliki khasiat yaitu sebagai astringen yang bekerja dengan cara menciutkan atau mengkerutkan lapisan usus sehingga mengurangi gerak peristaltik, selain itu tanin dapat mengendapkan protein pada permukaan usus sehingga mampu melindungi usus terhadap iritasi dan rangsangan senyawa kimia penyebab diare seperti oleum ricini^{3,17}. Hasil data aktivitas antidiare meliputi parameter frekuensi, konsistensi dan bobot feses dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Data hasil aktivitas antidiare

Kelompok	Total Keseluruhan Frekuensi (kali)	Rata-rata Total Keseluruhan Konsistensi	Total Berat Feses (gram)
Kontrol positif (Imodium®)	12	1,12	5,61
Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%)	46	2,74	14,31
EMDP (300 mg/kgBB)	9	1,46	1,60
EMDP(450 mg/kgBB)	20	0,64	12,63
EMDP(600 mg/kgBB)	40	1,8	10,34
EADP(300 mg/kgBB)	20	1,62	9,14
EADP(450 mg/kgBB)	14	0,94	9,51
EADP (600 mg/kgBB)	30	1,54	14,88

Keterangan: EMDP : Ekstrak Metanol Daun Pepaya; EADP : Ekstrak Akuades Daun Pepaya

Berdasarkan data aktivitas antidiare yang sudah direplikasi sebanyak 5 kali (Tabel 2), dapat dilihat bahwa kelompok kontrol positif (Imodium®) menunjukkan aktivitas antidiare paling berefek. Berdasarkan data tersebut diperoleh bahwa ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun pepaya memiliki efektifitas yang hampir sama dengan imodium® dalam mengurangi frekuensi, memperbaiki konsistensi dan bobot feses.

Data dianalisis kembali secara statistik menggunakan SPSS® 23, untuk melihat adanya perbedaan antara tiap kelompok. Pengujian statistik diawali dengan uji normalitas yaitu *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel yang digunakan sedikit, pada uji normalitas diperoleh $p > 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa data terdistribusi secara normal. Selanjutnya uji homogenitas *Levene* apabila data terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Setelah itu uji *Post hoc* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok perlakuan. Jika datanya normal dan homogen maka dilakukan uji *Post Hoc LSD*. Hasil pengujian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan jika nilai signifikansi $p < 0,05$. Hasil uji *Post Hoc LSD* frekuensi defekasi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Data hasil uji *Post Hoc LSD* frekuensi defekasi

	Kelompok		Mean Difference	Nilai p
	Kelompok	Kelompok		
Ekstrak Metanol Daun Pepaya	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	6,80000	0,002
		Konsentrasi 300 mg/kgBB	7,40000	0,012
		Konsentrasi 450 mg/kgBB	5,20000	0,001
		Konsentrasi 600 mg/kgBB	1,20000	0,533
	Kelompok		Mean Difference	Nilai p
	Kelompok	Kelompok		
Ekstrak Akuades Daun Pepaya	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	6,80000	0,002
		Konsentrasi 300 mg/kgBB	3,20000	0,108
		Konsentrasi 450 mg/kgBB	6,40000	0,003
		Konsentrasi 600 mg/kgBB	3,20000	0,108

Keterangan: $p < 0,05$ = signifikan, $p > 0,05$ = tidak signifikan

Hasil uji *Post Hoc LSD* frekuensi defekasi (Tabel 3) menunjukkan bahwa konsentrasi efektif ekstrak metanol dalam mengurangi frekuensi defekasi yaitu konsentrasi 300 mg/kgBB dilihat dari *mean difference* yang tinggi dan nilai signifikan 0,012 ($p < 0,05$). Sedangkan konsentrasi efektif ekstrak akuades dalam mengurangi frekuensi defekasi yaitu konsentrasi 450 mg/kgBB dilihat dari *mean difference* yang tinggi dan nilai signifikan 0,003 ($p < 0,05$). Hasil uji *Post Hoc LSD* konsistensi feses dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Data hasil uji *Post Hoc LSD* konsistensi feses

	Kelompok	Kelompok	Mean Difference	Nilai p
Ekstrak Metanol Daun Pepaya	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	0,50000	0,012
		Konsentrasi 300 mg/kgBB	0,50000	0,012
		Konsentrasi 450 mg/kgBB	0,40000	0,039
		Konsentrasi 600 mg/kgBB	0,28000	0,138
	Kelompok	Kelompok	Mean Difference	Nilai p
Ekstrak Akuades Daun Pepaya	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	0,50000	0,005
		Konsentrasi 300 mg/kgBB	0,40000	0,020
		Konsentrasi 450 mg/kgBB	0,52000	0,004
		Konsentrasi 600 mg/kgBB	0,32000	0,057

Keterangan: $p < 0,05$ = signifikan, $p > 0,05$ = tidak signifikan

Hasil uji *Post Hoc LSD* konsistensi feses (Tabel 4) menunjukkan bahwa konsentrasi efektif ekstrak metanol dalam memperbaiki konsistensi feses yaitu konsentrasi 300 mg/kgBB dilihat dari *mean difference* yang tinggi dan nilai signifikan 0,012 ($p < 0,05$). Sedangkan konsentrasi efektif ekstrak akuades dalam memperbaiki konsistensi feses yaitu konsentrasi 450 mg/kgBB dilihat dari *mean difference* yang tinggi dan nilai signifikan 0,004 ($p < 0,05$). Hasil uji *Post Hoc LSD* bobot feses dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Data hasil uji *Post Hoc LSD* bobot feses

	Kelompok	Kelompok	Mean Difference	Nilai p
Ekstrak Metanol Daun Pepaya	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	1,73800	0,077
		Konsentrasi 300 mg/kgBB	2,53800	0,013
		Konsentrasi 450 mg/kgBB	0,33200	0,725
		Konsentrasi 600 mg/kgBB	0,79200	0,405
	Kelompok	Kelompok	Mean Difference	Nilai p
Ekstrak Akuades Daun Pepaya	Kontrol Positif	Kontrol Negatif	-1,73800	0,064
		Konsentrasi 300 mg/kgBB	-0,75800	0,403
		Konsentrasi 450 mg/kgBB	-0,78200	0,388
		Konsentrasi 600 mg/kgBB	-1,85400	0,050

Keterangan: $p < 0,05$ = signifikan, $p > 0,05$ = tidak signifikan

Hasil uji *Post Hoc LSD* bobot feses (Tabel 5) menunjukkan bahwa konsentrasi efektif ekstrak metanol dalam mengurangi bobot yaitu konsentrasi 300 mg/kgBB dilihat dari *mean difference* yang tinggi dan nilai signifikan 0,013 ($p < 0,05$). Sedangkan konsentrasi efektif ekstrak akuades dalam memperbaiki mengurangi bobot feses yaitu konsentrasi 600 mg/kgBB dilihat dari *mean difference* yang tinggi dan nilai signifikan 0,050 ($p < 0,05$).

Efek yang ditimbulkan oleh ekstrak metanol dan ekstrak akuades daun daun pepaya kemungkinan disebabkan oleh kandungan tanin. Tanin memiliki sifat astringent yang dapat menciutkan atau mengkerutkan selaput lendir usus sehingga feses lebih lama tertahan dalam usus, sehingga dinding usus mampu menyerap lebih banyak air yang mempengaruhi penurunan frekuensi defekasi, konsistensi feses dan bobot feses menjadi semakin sedikit^{3,17}.

KESIMPULAN

Ekstrak metanol dan ekstrak akuades dapat berefek sebagai antidiare pada konsentrasi 300 mg/kgBB dan 450 mg/kgBB untuk memperbaiki frekuensi dan konsistensi. Ekstrak metanol dan ekstrak akuades 300 mg/kg dan 600 mg/kgBB untuk mengurangi bobot feses.

Saran dari penelitian ini perlu dilakukan pada daun pepaya (*Carica papaya* L.) penelitian lebih lanjut terkait uji antidiare menggunakan metode lain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang berperan dalam penelitian ini, baik dalam bentuk support dana, konsultan, perizinan, serta membantu dalam pengambilan atau pengumpulan data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Indijah SW, Fajri P. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Farmakologi. Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
2. Kemenkes RI. Laporan Riskesdas 2018 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. Vol. 53, Laporan Nasional Riskesdas 2018. 2018. p. 154–65. Available from: [http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM.pdf](http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK%20No.%2057%20Tahun%202013%20tentang%20PTRM.pdf)
3. Tjay TH, Rahardja K. Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Vol. 53, Pt Elex Media Komputindo. 2015. 522 p.
4. M.Sholekhudin. Buku obat sehari-hari. Jakarta: Elek Media Komputindo : Jakarta; 2014. 34 p.
5. Peristiowati Y, Puspitasari Y. Potensi Daun Pepaya. Sidoarjo : Indonesia Pustaka: Sidoarjo : Indonesia Pustaka; 2018.
6. Pratama M, Rosalina VS. Analisis Kadar Tanin Total EKstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L .) Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. 2019;6(2):368–73.
7. Harningsih, Jumain, Ayatullah AG. Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Caricapapaya* L) Terhadap Mencit (*Mus musculus*). Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Caricapapaya* L) Terhadap Mencit (*Mus musculus*). 2016;
8. Manek MS. Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Oleum Ricini. Skripsi. 2019;
9. Enderini LH. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Farmakognosi dan Fitokimia. Jakarta: Pusdik

- SDM Kesehatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
10. Khuluq H, Evi M. IAI CONFERENCE: Evaluation of antidiarrheal effect of combination of Salam Leaves (*Syzygium polyanthum*) and Jackfruit Leaves (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) infusum in rats induced by castor oil. *Pharm Educ* [Internet]. 2021;21(2):148–151. Available from: <https://pharmacyeducation.fip.org/pharmacyeducation/article/view/1424>
 11. Sukmawati IK, Yulinah Sukandar E, Fisheri Kurniati N. Aktivitas Antidiare Daun Harendong (*Malestoma malabathricum* L.). *J Syifa Sci Clin Res*. 2020;2(1):39–48.
 12. Hasan H, Ain Thomas N, Taupik M, Potabuga G. Efek Antelmintik Ekstrak Metanol Kulit Batang Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) terhadap Cacing *Ascaris lumbricoides*. *J Syifa Sci Clin Res*. 2023;4(1):244–50.
 13. Sa'adah H, Nurhasnawati H. Perbandingan Pelarut Etanol Dan Air Pembuatan Ekstrak Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr) Menggunakan Metode Maserasi. *J Ilm Manuntung*. 2015;1(2):149.
 14. Handayani PA, Ramadani NS, Kartika D. Pemungutan Tanin Propagul Mangrove (*Rhizophora mucronata*) dengan Pelarut Etanol dan Aquades Sebagai Zat Warna Alami Menggunakan Metode Microwave Assisted Extraction. *J Kompetensi Tek*. 2018;10(1):22–7.
 15. Mariana 2018. Validasi Metode Penetapan Kuantitatif Metanol dalam Urin Menggunakan Gas Chromatography-Flame Ionization Detector. *Indones J Chem Sci*. 2018;7(3):277–84.
 16. Luviana A, Putri A, Reynaldi R, Rahmawati SP, Azzahra RC, Sihombing RP, et al. Pengaruh Pelarut yang Digunakan terhadap Hasil Ekstraksi Kunyit (*Curcuma Longa* L .). 2023;123–7.
 17. Rambe R, Gultom ED, Ginting OSB, Diana S. Uji Efektivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Mencit Jantan Dengan Metode Transit Intestinal. *Forte J*. 2021;1(1):01–11.