

**UJI AKTIVITAS ANTIDIARE EKSTRAK KULIT BUAH JENGKOL
(*Pithecellobium Jiringa* (Jack) Merr) PADA MENCIT PUTIH
JANTAN YANG DIINDUKSI OLEUM RICINI**

**Vika Natasia Rahajeng¹, Noprizon², Agnes Rendowaty³,
Viko Duvadilan Wibowo⁴, Harmiming^{5*}**

¹Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: natasiamd@gmail.com

²Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: noprizonn@gmail.com

³Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: arendowaty@gmail.com

⁴Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: dr.vikodw@gmail.com

⁵Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, email: harmiming@gmail.com

ABSTRAK

Diare adalah suatu kondisi dimana frekuensi buang air besar cair terjadi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Tujuan dari penelitian ini untuk menguji efek antidiare dari ekstrak etanol kulit buah jengkol (*Pithecellobium jiringa* (Jack) Merr) terhadap mencit putih jantan galur swiss webster. Dilakukan dengan cara memberikan oleum ricini sebagai penginduksi diare. Aktivitas antidiare ekstrak etanol kulit buah jengkol (EEKBJ) dibandingkan dengan Loperamid-HCl 0,0052 mg/20 grBB. EEKBJ1, EEKBJ2, EEKBJ3 berturut-turut dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/kgBB secara signifikan ($p < 0,05$) menurunkan berat feses serta mampu menunda terjadinya diare pada mencit jantan galur swiss webster yang diinduksi oleh oleum ricini sebanyak 0,5 ml dibandingkan dengan kontrol negatif (Tween 80 2%). EEKBJ1 dan EEKBJ2 menunjukkan efek antidiare, sedangkan EEKBJ3 dibandingkan kontrol positif (Loperamid-HCL 0,0052 mg/20 grBB) tidak berbeda bermakna dalam menunda terjadinya diare ($p > 0,05$). Pada pengujian lintas norit, EEKBJ1 dan EEKBJ2 dibandingkan dengan kontrol positif berbeda bermakna ($p < 0,05$), sedangkan EEKBJ3 dibandingkan dengan kontrol positif tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Uji statistik menggunakan uji *analysis of variance* (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji *Tukey*.

Kata Kunci: *Pithecellobium jiringa* (Jack) Merr, antidiare, kulit buah jengkol, loperamid

PENDAHULUAN

Diare adalah suatu kondisi dimana frekuensi buang air besar cair terjadi lebih dari 3 kali dalam 24 jam (Shane *et al.*, 2017). Diare dikategorikan menjadi diare akut atau kronis dan menular atau tidak menular berdasarkan durasi dan jenis gejala. Diare akut berlangsung kurang dari dua minggu. Penyebab paling sering diare akut adalah infeksi. Diare kronis berlangsung lebih dari dua minggu dan cenderung tidak menular. Penyebab umum termasuk malabsorpsi,

penyakit radang usus, dan efek samping pengobatan (Wenzl, 2012).

Pada tahun 2019, dilaporkan bahwa sekitar 9% kematian pada anak-anak di bawah usia 5 tahun disebabkan oleh diare. Ini berarti lebih dari 1.300 anak meninggal setiap hari atau sekitar 484.000 anak meninggal per tahun di seluruh dunia (UNICEF, 2019). Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018, prevalensi diare tertinggi diderita oleh balita, terutama pada usia 0-11 bulan (9%), 12-23 bulan (15%), 24-35 bulan (12,8%), 36-47 bulan (10,2%), dan 48-59 bulan (8%) berdasarkan diagnosis yang

dilakukan oleh tenaga kesehatan seperti dokter, perawat atau bidan. Sedangkan prevalensi diare pada balita di Provinsi Sumatera Selatan mencapai 10,1% (Risksdas, 2018). Diare dapat menjadi ancaman bagi kesehatan apabila penanganannya kurang tepat, terlambat dalam penanganan dapat berdampak buruk bagi kesehatan.

Tingginya angka kematian diare mendorong para peneliti untuk terus berusaha dalam menemukan obat sebagai antidiare, terutama yang berasal dari tanaman. Beberapa penelitian telah membuktikan khasiat tanaman obat tradisional sebagai antidiare, yaitu dengan cara melihat efek biologis ekstrak tanaman yang mempunyai aktivitas sebagai antispasmodik, penunda transit intestinal, menekan motilitas usus, merangsang absorpsi air dan mengurangi sekresi elektrolit (Palombo, 2006). Salah satu tanaman yang diteliti sebagai antidiare adalah kulit buah jengkol.

Berdasarkan penelitian Nurussakinah (2010), ekstrak etanol kulit buah jengkol dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, dan *Eschericia coli*. Ekstrak juga memberikan batas daerah hambat yang efektif dengan diameter 15,66 nm pada konsentrasi 90 mg/mL untuk bakteri *Streptococcus mutans*, diameter 14,26 nm pada konsentrasi 90 mg/mL untuk bakteri *Staphylococcus aureus*, diameter 14,67 nm pada konsentrasi 60 mg/mL untuk bakteri *Eschericia coli* (Nurussakinah, 2010).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk menguji aktivitas antidiare ekstrak etanol kulit buah jengkol (*Pithecellobium Jiringa* (Jack) merr) pada mencit putih jantan galur swiss webster. Parameter yang diamati adalah kemampuan ekstrak etanol kulit buah jengkol (*Pithecellobium Jiringa* (Jack) Merr) dalam

menunda terjadinya diare, berat feses, diameter serapan air, konsistensi feses normal, frekuensi diare dan lama terjadi diare. Semua diamati dalam jangka waktu tertentu dan pada metode Margens parameter yang diamati persentase lintasan norit dengan panjang usus.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain beker gelas, jarum suntik oral, pipet tetes, kertas saring, timbangan elektrik, seperangkat alat destilasi vakum, tisu, gunting, pinset, spidol marker, seperangkat alat bedah, sarung tangan, timbangan hewan, kandang hewan, tempat minum hewan, dan *stopwatch*.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain kulit buah jengkol (*Pithecellobium Jiringa* (Jack) Merr), etanol 96%, tablet Loperamid-HCL, norit, tween 80, *aquadest*.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dilakukan dengan metode *in-vivo* yang menggunakan hewan uji mencit putih jantan.

Hewan Uji

Penelitian ini dilakukan terhadap 30 ekor mencit putih jantan galur swiss webster, sehat, berumur 2-3 bulan, berat badan 25-35 gram. Tikus dibagi secara acak menjadi lima kelompok yaitu kontrol negatif (Tween 80), kontrol positif (Loperamid-HCl 2 mg/kgBB), EEKBJ1 (ekstrak etanol kulit buah jengkol 125 mg/kgBB), EEKBJ2 (ekstrak etanol kulit buah jengkol 250 mg/kgBB), dan EEKBJ3 (ekstrak etanol kulit buah jengkol 500 mg/kgBB). Masing-masing kelompok terdiri

dari 5 ekor mencit. Sebelum penelitian dimulai, hewan uji diaklimatisasi selama 1 minggu, diberi pakan dan air minum, serta dipuaskan selama 16 jam (tetap diberi air minum) sehari sebelum mendapatkan perlakuan, selama perlakuan diberi pakan dan minum.

Preparasi ekstrak etanol kulit buah jengkol (*Pithecellobium Jiringa (Jack) Merr*)

Pembuatan ekstrak dengan menggunakan 1000 gram kulit buah jengkol yang telah dikering anginkan. Kemudian dimasukkan ke dalam botol gelap dan disari dengan cara maserasi menggunakan etanol 96%. Pelarut dimasukkan sampai permukaan sampel terendam seluruhnya dan disimpan di tempat gelap sambil sesekali diaduk. Setelah 5 hari, pisahkan ekstrak etanol dengan cara penyaringan dan ulangi perendaman sebanyak 3 kali. Maserat yang diperoleh dari penyaringan dikumpulkan. Maserat yang diperoleh dilanjutkan dengan destilasi vakum untuk memisahkan penyaringnya, dilanjutkan dengan *rotary evaporator* hingga terbentuk ekstrak yang kental.

Pembuatan Suspensi Loperamid-HCl

Konversi dosis Loperamid-HCl ke mencit = $2 \text{ mg} \times 0.0026 = 0.0052 \text{ mg}/20 \text{ gBB}$. Sebanyak 2 mg Loperamid-HCl digerus, ditambahkan Tween 80 2%, kemudian digerus hingga homogen. Ditambahkan aquadest hingga 80 ml. Untuk mencit dengan bobot 20 gram diberikan 0,2 ml dari sediaan peroral.

Penentuan Dosis

Dosis Loperamid-HCl sebanyak 2 mg/kgBB, Tween 80 2% sebanyak 0,2 ml, ekstrak etanol kulit buah jengkol dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB.

Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Kulit Buah Jengkol

Semua mencit yang telah diaklimatisasi selama 7 hari, dipuaskan selama kurang lebih 14 jam (tetap diberi minum *ad libitum* melalui tempat minum) sebelum pengujian.

Pada hari pengujian, sekitar 30 menit sebelum penelitian mencit dipuaskan. Selanjutnya 30 ekor mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit. Kemudian semua mencit diberikan oleum ricini sebanyak 0,5 ml/ekor mencit secara oral. Setelah 30 menit pemberian oleum ricini, masing-masing kelompok diberi perlakuan, yaitu kelompok I diberikan suspensi tween 80 dosis 2% sebagai kontrol, kelompok II diberikan suspensi Loperamid-HCl dosis 0,0052 mg/20 gBB sebagai pembanding dan tiga kelompok masing-masing diberikan suspensi Ekstrak kulit jengkol dengan dosis 125 mg, 250 mg, dan 500 mg/kgbb. Semua perlakuan diberikan secara oral. Dilakukan pengamatan setiap 30 menit selam 5 jam meliputi saat mulai terjadinya diare, konsistensi feses (berlendir/berair, lembek, dan normal, diameter serapan air, berat feses, frekuensi diare dan lama terjadinya diare) (Enda, 2010).

Cara pengamatan parameter diare ditandai dengan buang air besar dimana frekuensinya meningkat dari keadaan normal dan konsistensi feses yang lebih lembek atau cair. Saat mulai terjadinya diare, caranya dengan mencatat waktu mula-mula terjadinya diare (dalam menit) setelah pemberian oleum ricini. Konsistensi feses, caranya dengan melihat feses mencit apakah berdarah, berlendir/berair, lembek dan normal. Diameter serapan air, caranya dengan meletakkan feses diatas kertas saring setiap 30 menit setelah pemberian oleum ricini, lalu dibiarkan selam 15 menit dan diukur diameter serapan air pada kertas saring. Berat feses, caranya dengan menimbang berat feses

(gram) setiap 30 menit setelah pemberian oleum ricini. Frekuensi diare, caranya dengan menghitung berapa kali terjadi diare selama pengamatan. Lama terjadinya diare, caranya dengan mencatat selisih waktu terakhir terjadinya diare (saat konsistensi feses kembali normal) dengan waktu mula-mula terjadinya diare (saat konsistensi berlendir atau berair) dalam menit (Enda, 2010).

Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Kulit Jengkol Dengan Metode Transit Intestinal

Mencit diadaptasi dengan lingkungan penelitian selama satu minggu. Sekitar 18 jam sebelum pengujian mencit dipuaskan tapi tetap diberi minum, selanjutnya 30 mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 6 mencit dalam 1 kelompok. Kemudian mencit diberi sediaan Tween 80 sebagai kontrol negatif, Loperamid-HCL sebagai kontrol positif, dan ekstrak etanol kulit jengkol dengan dosis 125 mg/kgbb, 250 mg/kgbb, dan 500 mg/kgbb. Dibiarkan selama 45 menit. Setelah 45 menit, semua mencit baru diberi sediaan norit dan dibiarkan selama 30 menit, kemudian semua mencit dikorbankan untuk mengamati lintasan norit, keluarkan ususnya dan paparkan diatas meja dan diukur panjang keseluruhan usus mencit dari pylorus sampai rektum, kemudian ukur usus yang dilewati norit.

Analisis Data

Berdasarkan data waktu terjadinya diare, indikator adanya efek antidiare adalah jika kelompok sediaan EEKBJ dapat menunda waktu terjadinya diare pada mencit jantan galur swiss webster yang diinduksi dengan oleum ricini dibandingkan dengan mencit kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Indikator adanya efek antidiare EEKBJ juga ditentukan oleh berat feses (gram) yang muncul akibat pemberian oleum ricini yang lebih ringan bila

dibandingkan dengan berat feses kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$).

Penelitian ini juga mengungkap kemampuan EEKBJ dalam mempercepat berhentinya diare yang terjadi akibat pemberian oleum ricini dengan mengamati lama waktu terjadinya diare.

HASIL DAN PEMBAHASAN

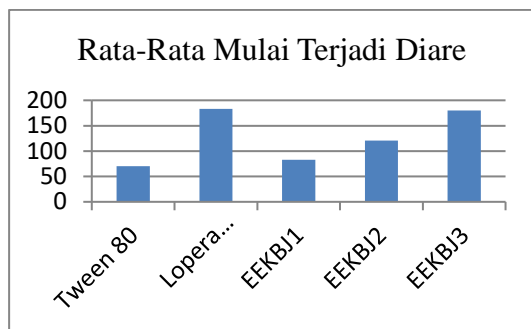
A. Hasil

1. Kemampuan EEKBJ dalam Menunda Terjadinya Diare pada Mencit yang Diinduksi Dengan 0,5 ml Oleum Ricini

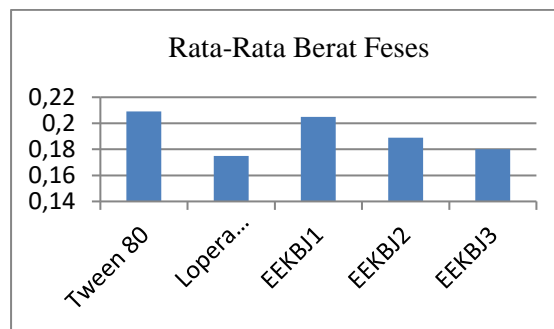
Penelitian ini telah membuktikan kemampuan kelompok sediaan EEKBJ dalam menunda terjadinya diare pada mencit yang telah diinduksi 0,5 mL oleum ricini. Data kemampuan EEKBJ dalam menunda terjadinya diare dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEKBJ dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB dapat menunda terjadinya diare pada mencit yang telah diinduksi oleum ricini. Onset terjadinya diare pada mencit yang mendapat sediaan EEKBJ lebih lama jika dibandingkan dengan mencit kontrol negatif. Secara statistik, sediaan EEKBJ3 mempunyai efek yang tidak berbeda bermakna dibandingkan Loperamid-HCl ($p > 0,05$).

Tabel 1. Rata-Rata Mulai Terjadi Diare

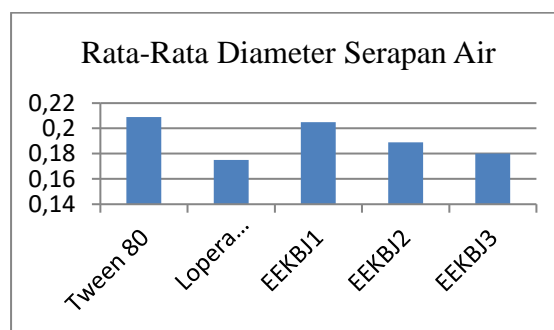
Perlakuan	Rata-Rata Mulai Terjadi Diare (menit)
Tween 80 2%	70,3
Loperamid-HCl	183
EEKBJ2 125 mg	83
EEKBJ3 250 mg	121
EEKBJ3 500 mg	180



Gambar 1. Rata-Rata Mulai Terjadi Diare



Gambar 2. Rata-Rata Mulai Terjadi Diare



Gambar 3. Rata-Rata Diameter Serapan Air

2. Efek Antidiare EEKBJ pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster Yang Diinduksi Oleum Ricini

Data berat feses dapat dilihat pada Gambar 2, sedangkan data diameter serapan air dapat dilihat pada Gambar 3. Data ini digunakan untuk melihat ada atau tidaknya efek antidiare dari EEKBJ. Feses cair dan diameter serapan air dikumpulkan setelah pemberian oleum ricini. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa semua dosis EEKBJ dapat mengurangi berat feses. Secara statistik, sediaan EEKBJ1 dibandingkan kontrol negatif tidak berbeda bermakna dalam mengurangi diameter serapan air setelah mencit diinduksi oleum ricini ($p > 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa EEKBJ baik dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB terbukti memiliki efek antidiare pada mencit putih jantan galur swiss webster yang diinduksi oleum ricini tetapi tidak lebih besar dibandingkan Loperamid-HCl 0,0052 mg/20 grBB.

Tabel 2. Rata-Rata Berat Feses dan Diameter Serapan Air

Perlakuan	Berat Feses (gram)	Diameter Serapan Air (cm)
Tween 80 2%	0,209	2,9
Loperamid-HCl	0,175	2,0
EEKBJ1 125 mg	0,205	2,9
EEKBJ2 250 mg	0,189	2,5
EEKBJ3 500 mg	0,180	2,3

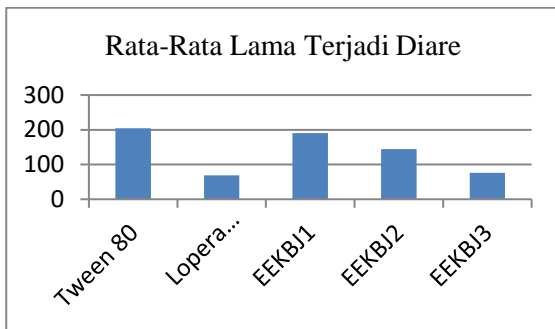
3. Kemampuan EEKBJ dalam Mempercepat Kesembuhan Diare Akibat Pemberian Oleum Ricini

Berdasarkan data lama terjadi diare pada mencit setiap kelompok perlakuan, hasil penelitian ini dapat membuktikan kemampuan kelompok EEKBJ semua dosis dalam mempercepat waktu berhentinya diare pada mencit yang telah diinduksi oleum ricini. Lama waktu terjadinya diare dapat dilihat pada Tabel 4. Dari hasil menunjukkan EEKBJ dosis 125, 250, 500 mg/kgBB mempunyai efek antidiare. Secara statistik, kelompok EEKBJ3 mempunyai efek yang tidak berbeda bermakna dalam menekan diare jika dibandingkan dengan kelompok Loperamid-HCl ($p > 0,05$).

Tabel 3. Rata-Rata Lama Terjadi Diare

Perlakuan	Lama Terjadi Diare (menit)
Tween 80 2%	204
Loperamid-HCl	68,5
EEKBJ1 125 mg	190,1

EEKBJ2 250 mg	144,5
EEKBJ3 500 mg	76,1



Gambar 4. Rata-Rata Lama Terjadi Diare

Tabel 4. Rata-Rata Persentase Lintasan Norit

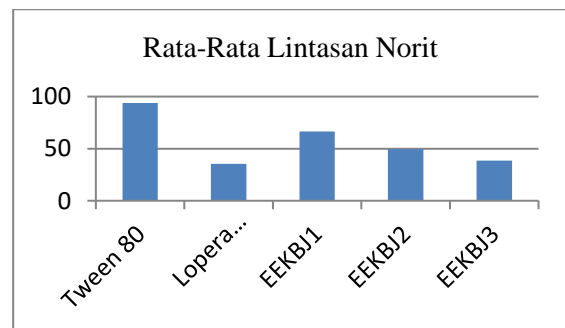
Dosis	Pengulangan	U (cm)	Lm (cm)	I (%)	Rata-rata
Tween 80 2%	1	31,2	29,2	93,58	93,94
	2	30,8	28,4	92,20	
	3	30,6	30,1	98,36	
	4	31	29,4	94,83	
	5	32,1	29,1	90,65	
	6	32,0	30,1	94,06	
EEKBJ1 125 mg/kgbb	1	33,3	22,9	68,76	66,48
	2	32,4	20,2	62,34	
	3	31,8	21,6	67,92	
	4	32,3	22,4	69,34	
	5	31,4	22,1	70,38	
	6	33,4	20,1	60,17	
EEKBJ2 250 mg/kgbb	1	32	16,4	51,25	49,47
	2	31,8	15,7	49,37	
	3	30,6	15,8	51,63	
	4	33,1	14,6	44,10	
	5	30,7	16,1	52,44	
	6	31	14,9	48,06	
EEKBJ3 500 mg/kgbb	1	31,8	12,3	38,67	38,48
	2	30,7	11,7	38,11	
	3	32	11,4	35,62	
	4	31,4	12,6	40,12	
	5	30,8	12,1	39,28	
	6	33	12,9	39,09	
Loperamid-HCL mg/kgbb	1	31,4	10,9	34,71	35,51
	2	31,9	8,8	27,58	
	3	33,8	12,4	36,68	
	4	31	11,3	36,45	
	5	30,4	10,7	35,19	
	6	31,2	9,3	29,80	

Keterangan :

- U = Panjang usus seluruhnya (cm)
- Lm = Panjang lintasan marker norit (cm)
- I = $Lm/U \times 100\%$

4. Pengujian Lintas Norit

Data pengujian lintas norit dapat dilihat dari tabel dapat dilihat pada Gambar 5. Dari pengujian aktivitas antidiare, diperoleh hasil rata-rata persentase lintasan norit dengan kelompok Tween 80 2% bb = 93,94%; kelompok Loperamid-HCl = 35,51%; kelompok EEKBJ1 = 66,48%; kelompok EEKBJ2 = 49,47%; dan kelompok EEKBJ3 = 38,48%. Berdasarkan hasil uji *Duncan*, semua kelompok perlakuan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$), dimana nilai kelompok kontrol positif paling tinggi diantara kelompok perlakuan lain. Maka dilakukan uji lanjut dengan uji *Tukey*. Didapatkan hasil bahwa EEKBJ3 tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif ($p > 0,05$), tetapi berbeda bermakna dengan kelompok EEKBJ1, EEKBJ2 dan kontrol negatif ($p < 0,05$).



Gambar 5. Rata-Rata Lintasan Norit

B. Pembahasan

Kontrol positif dalam penelitian ini menggunakan Loperamid-HCl 2 mg/KgBB (0,0052 mg/20 grBB). Loperamid-HCl dapat memperlambat motilitas saluran cerna dengan mempengaruhi otot polos yang berbentuk sirkuler dan longitudinal. Obat ini akan berikatan dengan reseptor opioid sehingga diduga efek konstipasinya diakibatkan oleh reseptor tersebut (Marcellus, 2001). Selain itu, obat ini mampu menormalkan keseimbangan resorpsi-sekresi dari sel-sel

mukosa yaitu memulihkan sel-sel yang berada dalam kondisi hipersekresi ke keadaan resorpsi normal (Tjay dan Rahardja, 2007). Loperamid-HCl juga berperan dalam memperlama waktu transit usus dan laju aliran pada usus hingga menuju kolon (Theodorou, *et al.*, 1991) serta menormalkan keseimbangan absorpsi dan sekresi cairan pada membran mukosa usus (Tjay dan Rahardja, 2007).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa kulit buah jengkol mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavanoid, tanin, dan fenolik (Ramadhan, *et al.*, 2015). Flavonoid bekerja menghambat pelepasan neurotransmitter asetilkolin pada saluran cerna (Lutterodt, 1989). Reseptor nikotik yang berikatan dengan asetilkolin memperantarai terjadinya kontraksi pada otot polos usus, sedangkan reseptor muskarinik tipe M3 yang juga berikatan dengan asetilkolin berperan mengatur kontraksi otot polos dan motilitas usus. Apabila pelepasan asetilkolin dihambat, maka dapat menyebabkan berkurangnya kadar asetilkolin yang berikatan dengan reseptor nikotik dan reseptor muskarinik M3 sehingga motilitas usus juga akan terhambat (Ikawati, 2008) sehingga dapat mengurangi sekresi air dan elektrolit (Di Carlo, *et al.*, 1993) serta memperlama waktu transit usus (Viswanathan, *et al.*, 1984).

Oleum ricini merupakan trigliserida yang berperan sebagai laksansia. Di dalam usus halus, senyawa ini mengalami hidrolisis dan menghasilkan asam risinoleat yang merangsang mukosa usus, sehingga mempercepat gerak peristaltik usus dan menyebabkan pengeluaran isi usus dengan cepat. Oleum ricini diberikan saat perut kosong. Efeknya timbul 1-6 jam setelah pemberian, berupa pengeluaran buang air besar berbentuk encer (Anwar, 2000).

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa semua kelompok sediaan uji (EEKBJ1, EEKBJ2, EEKBJ3) mempunyai efek antidiare pada mencit putih jantan galur swiss webster yang diinduksi oleum ricini. Kelompok sediaan EEKBJ3 merupakan sediaan yang mempunyai efek antidiare paling besar diantara sediaan uji lainnya.

Penelitian ini perlu dilanjutkan untuk melakukan uji toksisitas akut pada mencit terhadap dosis yang digunakan, menguji aktivitas antibakteri penyebab diare yang spesifik dan menguji secara benar senyawa yang mempunyai efek antidiare dari tanaman jengkol (*Pithecellobium Jiringa* (Jack) Merr).

REFERENSI

- Anwar, J. (2000). *Farmakologi dan Terapi Obat-Obat Saluran Cerna*. Jakarta: Hipocrates.
- Di Carlo G., Autore, G., Izzo, A.A., Maiolino, P., Mascolo, N., Viola, P., Diurno M.V. and Capasso, F. (1993). Inhibition of Intestinal Motility and Secretion by Flavonoids in Mice and Rats: Structure Activity Relationships. *J Pharm Pharmacol*, 45(12):1054-1059. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb07180.x.
- Enda, W.G. (2010). *Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Kulit Batang Salam (Syzygium Polyanthum (Wight) Walp) Terhadap Mencit Jantan*. Skripsi. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Ikawati, Z. (2008). *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Lutterodt, G.D. (1989). Inhibition of Gastrointestinal Release of The Acetylcholine by Quercetin as A Possible Mode of Action of Psidium guajava Leaf Extracts in The Treatment of Acute Diarrhoeal Disease.

- JEthnopharmacol*, 25(3):235-247. DOI: 10.1016/0378-8741(89)90030-5.
- Marcellus, K.S. (2001). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi Ketiga*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Nurussakinah. (2010). *Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Tanaman Jengkol (Pithecellobium Jiringa (Jack) Prain) Terhadap Bakteri Streptococcus mutans, Staphylococcus aureus, dan Escherichia coli*. Skripsi. Medan: Universitas Sumatra Utara.
- Palombo, E.A. (2006). Phytochemicals from Traditional Medicinal Plants Used in the Treatment of Diarrhoea: Modes of Action and Effects on Intestinal Function. *Phytotherapy Research*, 20(9):717-24. DOI: 10.1002/ptr.1907.
- Ramadhan, A.M., Pangaribuan, R., & Ibrahim, A. (2015). Metabolit Sekunder dan Aktivitas Fraksi Etil Asetat Kulit Buah Jengkol (Pithecellobium jiringa (Jack) Prain.) terhadap Bakteri Pseudomonas aeruginosa dan Bacillus subtilis. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(2):82-87. DOI: 10.25026/jtpc.v3i2.92.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). *Laporan Hasil Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Republik Indonesia.
- Shane, A.L., Mody, R.K., Crump, J.A., Tarr, P.I., Steiner, T.S., Kotloff, K., Langley, J.M., Wanke, C., Warren, C.A., Cheng, A.C., Cantey, J., Pickering, L.K. (2017). Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*, 65(12):e45-e80. DOI: 10.1093/cid/cix669.
- Theodorou, V., Fioramonti, J., Hachet, T. and Bueno, L. (1991). Absorptive and Motor Components of TheAntidiarrhoeal Action of Loperamide: An in Vivo Study in Pigs. *Gut*, 32(11):1355-1359. DOI: 10.1136/gut.32.11.1355.
- Tjay, H.T., & Rahardja, K. (2007). *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya, Edisi 4, Cetakan Pertama*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- UNICEF. (2019). *Diarrhoea*. <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>. Diakses pada 27 Desember 2021.
- Viswanathan, S., Thirugnana, S.P., Reddy, K., Kameswaran, L. (1984). Gossypin-induced analgesia in mice. *Eur J Pharmacol*, 98(2):289-291. DOI: 10.1016/0014-2999(84)90604-6.
- Wenzl, H.H. (2012). Diarrhea in chronic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am*, 41(3):651-75. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.06.006.