

## **Uji Aktivitas Antidiare Infusa Kulit Buah Delima Putih (*Punica granatum L.*) pada Mencit Jantan Swiss Webster dengan Metode Oleum Ricini**

### **(Antidiarrheal Activity Test of White Pomegranate (*Punica granatum L.*) Infusion on Swiss Webster Male with *Oleum Ricini* Method)**

NUR RAHAYUNINGSIH\*, SITI NUURUL HIDAYAH ASSYIFA, IRA RAHMIYANII

Prodi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya,  
Jl. Cilolohan No. 36 Kel. Kahuripan Tawang, Jawa Barat 46115.

Diterima 17 Oktober 2020, Disetujui 3 Februari 2021

**Abstrak:** Diare adalah suatu kondisi dimana seseorang buang air besar dengan konsistensi lembek atau cair, bahkan dapat berupa air. Diare dapat diatasi secara tradisional dengan obat dari tanaman, salah satunya kulit buah delima putih. Kulit buah delima putih (*Punica granatum L.*) diduga memiliki aktivitas antidiare karena memiliki Flavonoid dan Tanin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dan dosis optimal infusa kulit buah delima. Mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok, kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kontrol positif (Loperamid HCl), dan kelompok uji infusa kulit buah delima dosis 8 mg/20 g BB mencit, 16 mg/20 g BB mencit dan 32 mg/20 g BB mencit. Mencit diinduksi diare dengan *Oleum ricini*, 30 menit kemudian mencit diberikan sediaan uji. Awal terjadinya diare, konsistensi feses, frekuensi diare, lama terjadinya diare dan bobot feses diukur setiap 30 menit selama 6 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 5 parameter uji antidiare, infusa kulit buah delima putih (*Punica granatum L.*) memiliki aktivitas antidiare pada parameter awal terjadinya diare dan bobot feses, dimana dosis 1, 2 dan 3 memiliki aktivitas meningkatkan awal terjadinya diare dan menurunkan bobot feses. Dosis 2 merupakan dosis optimal yang bisa meningkatkan awal terjadinya diare dengan nilai sig. 0.030 dan menurunkan bobot feses dengan nilai sig. 0.001.

**Kata kunci:** Infusa kulit buah delima putih, Antidiare, *Oleum ricini*

**Abstract:** Diarrhea is a condition in which a person defecates with a soft or liquid consistency, which can even be water. Diarrhea can be treated with drugs derived from plants, one of which is white pomegranate skin. The skin of white pomegranate (*Punica granatum L.*) is thought to have anti-diarrheal activity because it has flavonoids and tannins. This study aims to determine the activity and optimal dose of pomegranate skin infusion. Mice were grouped into 5 groups: negative control (Na CMC 0.5%), positive control (Loperamid HCl), and pomegranate peel infusion test group with a dose of 8 mg / 20 g mice BW, 16 mg / 20 g weight mice and 32 mg. / 20 gr BB mouse. Mice induced diarrhea with *Oleum ricini*, 30 minutes later the mice were given a test preparation. The onset of diarrhea, stool consistency, diarrhea frequency, duration of diarrhea and stool weight were measured every 30 minutes for 6 hours. The results showed that the first dose (8 mg / 20 gr BW of mice) was the optimal dose for the initial parameters of diarrhea and fecal weight, which means that there was a significant difference with negative control and positive control (<0.05). The parameters of stool consistency, frequency of diarrhea and duration of occurrence of diarrhea showed no significant difference between groups of 8 mg / 20 g mice BW, 16 mg / 20 g mice BW and 32 mg / 20 g mice BW, negative control and positive control (p> 0, 05).

**Keyword:** White pomegranate infusion, Antidiarrheal, *Oleum ricini*

---

\*Penulis korespondensi

Email: [nur.rahayuridwan@gmail.com](mailto:nur.rahayuridwan@gmail.com)

## PENDAHULUAN

DIARE adalah suatu kondisi dimana seseorang buang air besar dengan konsistensi lembek atau cair, bahkan dapat berupa air saja dan frekuensinya lebih sering (biasanya tiga kali atau lebih) dalam satu hari. Secara klinis penyebab diare yaitu infeksi disebabkan oleh bakteri, virus atau invasi parasit, malabsorpsi, alergi, keracunan, imunodefisiensi dan sebab-sebab lainnya<sup>(1)</sup>.

Penyakit diare masih menjadi masalah kesehatan terutama di negara-negara berkembang, salah satunya Indonesia maka kebutuhan akan obat-obat antidiare masih tinggi. Berdasarkan data *World Health Organization* (2017) menyatakan, hampir 1,7 miliar kasus diare terjadi pada anak dengan angka kematian sekitar 525.000 pada anak balita tiap tahunnya.

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diare adalah buah delima dengan nama ilmiah *Punica granatum* Linn. Menurut Sabrina & Probosari (2015) kulit buah delima mengandung senyawa flavonoid, tanin dan fenol yang bersifat antibakteri<sup>2</sup>. Dan hasil penelitian yang dilakukan Junaidah, dkk (2017) menunjukkan bahwa infusa kulit buah delima putih memiliki efek antibakteri terhadap *Escherichia coli*<sup>(3)</sup>. Hal ini disebabkan dalam kulit buah delima mengandung senyawa-senyawa kimia yang bersifat antibakteri, senyawa antibakteri yang paling banyak terkandung dalam kulit buah delima adalah senyawa tanin.

Berdasarkan uraian diatas telah dilakukan penelitian secara *in vitro*, pada penelitian ini dilakukan secara *in vivo* karena belum ada dan terbatasnya informasi mengenai penelitian secara *in vivo* dengan menggunakan metode infusa. Penggunaan metode infusa ini didalam penelitian ini dikarenakan masyarakat lebih mengenal air rebusan (infusa). Maka dari itu perlu dilakukan penelitian mengenai aktivitas antidiare infusa kulit buah delima (*Punica granatum* Linn) dan dosis optimal sebagai antidiare.

## BAHAN DAN METODE

**Bahan.** Bahan kimia yang digunakan yaitu kloral hidrat, ammonia encer, kloroform, pereaksi Mayer (HgCl<sub>2</sub> dan KI), pereaksi Dragendorff (KI dan Bismut nitrat), serbuk Mg, amil alkohol, pereaksi Lieberman-Burchard (asam asetat anhidrat dalam asam sulfat pekat), anisaldehyd asam sulfat/ vanillin asam sulfat, NaOH, Ferri (III) klorida, larutan asam klorida, *Oleum ricini* dan Loperamid HCl. Alat-alat yang digunakan adalah peralatan gelas laboratorium, oven, tangas air, mortir dan stemper, sonde oral, ram kawat, kandang, panci infusa, kain flannel, kandang mencit. Kulit buah delima putih (*Punica granatum* L.) yang berasal dari

Kecamatan Tamansari, Kota Tasikmalaya.

**Pengujian Karakteristik Simplisia.** Pemeriksaan karakteristik simplisia meliputi pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik. Pemeriksaan makroskopik dilakukan pada simplisia segar yang meliputi pemeriksaan bentuk, bau, rasa dan warna. Pemeriksaan mikroskopik terhadap serbuk simplisia dilakukan dengan cara meneteskan kloralhidrat diatas kaca objek, kemudian diatasnya diletakkan serbuk simplisia, lalu ditutup dengan kaca penutup dan dilihat di bawah mikroskop.

**Penapisan Fitokimia.** Penapisan fitokimia sampel untuk mengetahui golongan senyawa kimia yang terkandung dalam kulit buah delima putih meliputi pemeriksaan flavonoid, saponin, tanin, polifenol, monoterpenoid dan seskuiterpenoid, steroid dan kuinon.

**Pembuatan Infusa Kulit Buah Delima.** Setelah dilakukan pengumpulan bahan baku diperoleh 2500 g, lalu setelah itu sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering dan penyerbukan pada kulit buah delima putih (*Punica granatum* L.), didapatkan serbuk kulit buah delima putih sebanyak 450 g. Sebanyak 10 g dilakukan infundasi menghasilkan cairan infusa yang akan digunakan untuk sampel.

**Perhitungan Dosis Kulit Buah Delima .** Berdasarkan (Warditiani, 2015) bahwa dalam pemakaian kulit buah delima yaitu 800 mg/kg BB untuk mengobati diare. Dengan faktor konversi 0,0026 maka diperoleh dosis mencit yaitu dosis 1 yaitu 8 mg/20 g BB mencit, dosis 2 yaitu 16 mg/20 gr BB mencit dan dosis 3 yaitu 32 mg/20 g BB mencit<sup>(4)</sup>.

**Pengelompokan Hewan Uji.** Sebanyak 25 ekor mencit jantan galur *Swiss Webster* dibagi kedalam 5 kelompok uji sebanyak 5 ekor. Kontrol Negatif, diberikan Na CMC 0,5%. Kontrol Positif, diberikan Loperamid HCl per-oral dengan dosis 0,0104 mg/20 g BB mencit. Dosis 1, diberikan Infusa Kulit Buah Delima putih (*Punica granatum* L.) sebanyak (8 mg/20 g BB mencit). Dosis 2, diberikan Infusa Kulit Buah Delima putih (*Punica granatum* L.) sebanyak (16 mg/20 g BB mencit). Dosis 3, diberikan Infusa Kulit Buah Delima putih (*Punica granatum* L.) sebanyak (32 mg/20 g BB mencit).

**Uji Aktivitas Antidiare.** Pada penelitian ini digunakan mencit putih jantan *Swiss Webster* sehat dengan bobot 20-25 g. Dua jam sebelum pengujian dimulai, mencit dipuaskan namun tetap diberikan minuman. Pengujian dimulai dengan pemberian 0,5 ml *oleum ricini* secara oral. Setelah 30 menit, mencit diberikan perlakuan sesuai kelompoknya. Respon yang terjadi pada tiap mencit diamati selang 30 menit sampai 6 jam. Parameter yang diamati meliputi awal terjadinya diare, frekuensi feses, konsistensi feses,

lama terjadinya diare dan bobot feces. Perlakuan terhadap mencit telah mendapatkan persetujuan ethical clearance

**Analisis Data.** Data dianalisis dengan menggunakan program SPSS dimana dilakukan uji data statistik terlebih dulu. Jika data normal dilakukan uji ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan antar perlakuan tiap kelompok, dan dilanjutkan uji LSD (*Least Significant Difference*) untuk mengetahui ada tidaknya antar perlakuan yang bermakna/signifikan tiap kelompok. Jika data tidak normal maka dilakukan uji non parametrik<sup>(5)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan makroskopik simplisia kulit buah delima memiliki bau khas aromatik, rasa pahit kelat, warna kuning coklat bentuk serbuknya. Dan hasil pemeriksaan mikroskopik serbuk simplisia kulit buah delima putih terdapat epidermis bawah, parenkim dan rambut penutup.

Dari hasil penapisan fitokimia, simplisia kulit buah delima mengandung senyawa Flavonoid, Tanin dan Polifenol, Saponin, Monoterpenoid dan Seskui-terpenoid, Steroid dan Kuinon

*Oleum ricini* digunakan sebagai penginduksi diare. di usus halus akan dihidrolisis oleh lipase menjadi gliserol dan zat aktifnya yakni asam risinoleat, yang terutama bekerja di usus halus untuk menstimulasi sekresi cairan dan elektrolit serta menstimulasi peristaltik usus<sup>(6)</sup>.

Kontrol positif (pembanding) yang digunakan adalah Loperamid HCl. Loperamid HCl merupakan obat antidiare yang bekerja dengan cara bereaksi langsung pada otot-otot usus, menghambat peristaltis dan memperpanjang waktu transit, mempengaruhi perpindahan air dan elektrolit melalui mukosa usus, mengurangi volume fekal, menaikkan viskositas dan mencegah kehilangan air dan elektrolit<sup>(7)</sup>. Sedangkan *oleum ricini* dalam menimbulkan diare dengan cara menstimulasi usus halus. Oleh karena itu, loperamid HCl merupakan pilihan obat antidiare untuk diare yang

disebabkan oleh *oleum ricini*.

Awal terjadinya diare ditandai dengan mencit buang air besar dengan feces yang berair atau berlendir. Berdasarkan data pada Tabel 1 bahwa awal terjadinya diare yang paling cepat dihasilkan oleh kelompok kontrol negatif, dikarenakan kontrol negatif tidak diberikan sediaan yang dapat memperlambat waktu terjadinya diare. Hasil uji statistik *Kolmogorov Smirnov* dapat dilihat bahwa semua kelompok menunjukkan nilai signifikansi ( $p > 0,05$ ) sehingga  $H_0$  diterima yang artinya semua data terdistribusi normal. Dan dari uji Homogenitas diperoleh nilai  $p = 0,554$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti data homogen. Karena data terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan Anova dengan taraf kepercayaan 95% dan didapat  $p = 0,030$  ( $p < 0,05$ ). Kemudian dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Differences*) terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Dari hasil analisa tersebut diperoleh bahwa infusa kulit buah delima putih dosis 1,2 dan 3 memiliki aktivitas meningkatkan awal terjadinya diare apabila dibandingkan dengan kontrol negatif, dan dosis 1 berbeda signifikan dengan kontrol positif.

Pengamatan konsistensi dengan cara melihat bentuk feces yang terjadi. Data Pengamatan konsistensi feces ditunjukkan pada Tabel 2. Konsistensi feces dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok yaitu konsistensi berlendir atau berair, konsistensi lembek dan konsistensi normal<sup>(8)</sup>. Berdasarkan data pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa kelompok kontrol negatif memiliki nilai paling tinggi dibanding dengan kelompok lain. Karena proses defekasi berlangsung cepat, maka waktu absorpsi air juga akan berkurang sehingga air yang seharusnya diabsorpsi oleh tubuh akan ikut terbuang dalam feces yang mengakibatkan konsistensi feces pada kelompok kontrol negatif paling tinggi skor konsistensinya.

Hasil uji statistik *Kolmogorov Smirnov* diperoleh nilai signifikansi ( $p > 0,05$ ) sehingga  $H_0$  diterima yang artinya semua data terdistribusi normal. Dari uji Homogenitas diperoleh nilai  $p = 0,105$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti data homogen. Karena data terdistribusi normal

**Tabel 1. Awal terjadinya diare antar kelompok perlakuan (dalam menit)**

No Mencit	Awal Terjadinya Diare				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis Uji 1	Dosis Uji 2	Dosis Uji 3
1	54	30	105	100	60
2	52	90	110	104	120
3	90	90	120	90	100
4	58	90	120	90	120
5	92	120	135	140	135
$\Sigma$	346	420	590	524	535
Rata"	69,2	84	118	104,8	107
STD	20,02	32,86	13,22	20,62	29,06

**Tabel 2. Konsistensi feses antar kelompok perlakuan setelah diinduksi *oleum ricini***

No Mencit	Konsistensi Feses				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis Uji 1	Dosis Uji 2	Dosis Uji 3
1	4	1	10	0	6
2	15	5	1	7	4
3	14	2	3	6	4
4	9	7	7	3	4
5	1	7	3	5	3
$\Sigma$	43	22	24	21	21
Rata"	8,6	4,4	4,8	4,2	4,2
STD	6,107	5,540	3,633	2,774	1,095

Keterangan : Normal = 0; Lembek Normal = 1; Lembek = 2; Lembek Cair = 3; Cair = 4.

**Tabel 3. Frekuensi diare antar kelompok perlakuan (dalam n kali) setelah diinduksi *oleum ricini***

No Mencit	Frekuensi Diare				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis Uji 1	Dosis Uji 2	Dosis Uji 3
1	3	1	4	0	3
2	6	3	1	4	2
3	6	2	2	3	2
4	5	5	2	2	2
5	0	4	2	3	2
$\Sigma$	20	15	11	12	11
Rata"	4	3	2,2	2,4	2,2
STD	2,550	1,581	1,095	1,517	0,516

**Tabel 4. Lama terjadinya diare antar kelompok perlakuan setelah diinduksi *oleum ricini* (dalam menit)**

No Mencit	Lama terjadinya Diare (menit)				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis Uji 1	Dosis Uji 2	Dosis Uji 3
1	120	245	241	180	210
2	305	150	280	300	240
3	331	210	185	285	230
4	331	241	305	145	215
5	120	245	182	282	200
$\Sigma$	1207	1091	1193	1192	1095
Rata"	241,4	218,2	238,6	238,4	219
STD	111,32	40,849	55,23	70,712	15,968

dan homogen dilanjutkan dengan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% didapat  $p=0,945$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Dengan demikian, infusa kulit buah delima tidak mempunyai aktivitas dalam meningkatkan konsistensi feses dari cair menjadi normal.

Frekuensi diare dilihat berdasarkan kekerapan hewan uji mengeluarkan feses setelah diinduksi *oleum ricini* yang diamati selama 6 jam. Data Hasil frekuensi diare ditunjukkan pada Tabel 3. Hasil uji statistik *Kolmogorov Smirnov* dapat dilihat bahwa pada semua kelompok menunjukkan nilai signifikansi ( $p$ )  $>0,05$  sehingga  $H_0$  diterima yang artinya semua data terdistribusi normal. Uji Homogenitas diperoleh nilai  $p=0,057$  ( $p>0,05$ ) yang berarti data homogen. Karena data terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% didapat  $p=0,363$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Dengan demikian, infusa kulit buah delima tidak

mempunyai aktivitas dalam menurunkan frekuensi terjadinya diare.

Menurut Enda, W.G (2013) semakin besar dosis yang diberikan, maka seharusnya semakin kecil frekuensi terjadinya diare, atau semakin cepat terjadinya diare maka efek antidiare dari kelompok ekstrak uji semakin lemah dan sebaliknya semakin lama terjadinya diare maka efek antidiare dari kelompok ekstrak uji semakin kuat<sup>(9)</sup>. Pada penelitian ini, berdasarkan ANOVA, infusa kulit buah delima tidak mempunyai aktivitas dalam menurunkan frekuensi terjadinya diare.

Hasil pengamatan lama terjadinya diare setelah diinduksi *oleum ricini* selama 6 jam dapat dilihat pada Tabel 4. Berdasarkan Tabel 4 dapat dilihat bahwa kelompok yang diberi Na CMC 0,5% jangka waktu berlangsungnya diare yang paling lama daripada kelompok lainnya karena kelompok yang diberi Na CMC 0,5% merupakan kontrol negatif yang menunjukkan kerja dari *oleum ricini* dalam menimbulkan diare.

**Tabel 5. Bobot fekes antar kelompok perlakuan setelah diinduksi *oleum ricini* (dalam gram)**

	Bobot Feses				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis Uji 1	Dosis Uji 2	Dosis Uji 3
1	0,61	0,13	0,59	0,36	0,36
2	1,12	0,29	0,51	0,31	0,14
3	1,23	0,29	0,21	0,13	0,16
4	0,56	0,83	0,16	0,21	0,4
5	0,68	0,71	0,3	0,3	0,16
$\bar{X}$	4,2	2,25	1,77	1,31	1,22
Rata"	0,84	0,45	0,354	0,262	0,244
STD	0,091	0,302	0,188	0,311	0,125

Diare paling pendek ditunjukkan oleh kelompok Loperamid HCl karena Loperamid dapat menyembuhkan sel yang hipersekresi ke keadaan resorpsi normal, dan dapat mempercepat waktu transit usus halus dan absorbs air, natrium dan klorida dalam tubuh bila terjadi gangguan elektrolit<sup>(8)</sup>. Hasil uji statistik Kolmogorov Smirnov dapat dilihat bahwa nilai signifikansi ( $p$ )  $>0,05$  sehingga  $H_0$  diterima yang artinya semua data terdistribusi normal. Uji Homogenitas diperoleh nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang berarti data tidak homogen. Dilanjutkan dengan ANOVA didapat  $p=0,962$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Dengan demikian, infusa kulit buah delima tidak mempunyai aktivitas dalam menurunkan lama terjadinya diare.

Hasil pengamatan bobot fekes setelah diinduksi *oleum ricini* selama 6 jam dapat dilihat pada Tabel 5. Berdasarkan Tabel 5 dapat dilihat bahwa pada kelompok perlakuan Na CMC paling banyak mengeluarkan fekes, hal ini dikarenakan kontrol negatif tidak mengandung zat aktif yang dapat menurunkan pengeluaran fekes. Bobot fekes dipengaruhi oleh pakan mencit dan cairan yang dikeluarkan, serta frekuensi defekasi. Hasil uji statistik Kolmogorov Smirnov dapat dilihat bahwa pada semua kelompok menunjukkan nilai signifikansi ( $p$ )  $>0,05$  sehingga  $H_0$  diterima yang artinya semua data terdistribusi normal. Uji Homogenitas diperoleh nilai  $p=0,058$  ( $p>0,05$ ) yang berarti data homogen. Karena data terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% didapat  $p=0,004$  ( $p<0,05$ ) artinya terdapat perbedaan yang signifikan. Kemudian dilanjutkan dengan uji LSD (Least Significant Differences) dilihat berdasarkan lampiran hasilnya terdapat perbedaan nilai yang signifikan ( $p$ )  $<0,05$ . Dari hasil analisa bahwa kelompok kontrol negatif mempunyai perbedaan yang signifikan dengan semua kelompok perlakuan, hal ini menunjukkan bahwa infusa kulit buah delima putih memberikan aktivitas antidiare pada konsentrasi yang digunakan dan aktivitasnya setara dengan loperamid (kontrol positif) karena berdasarkan LSD kontrol positif tidak memiliki nilai signifikan ( $p$ )  $>0,05$  dengan dosis uji I ( $p:0,561$ ), dosis

uji II ( $p:0,207$ ), dosis uji III ( $p:0,141$ ).

Tanin dapat bermanfaat sebagai antidiare dengan mengurangi peristaltik usus, dan flavonoid sebagai antidiare dengan menghambat pelepasan asetilkolin pada saluran cerna dan menghambat kontraksi usus<sup>(10)</sup>. Penghambatan pelepasan asetilkolin akan menyebabkan berkurangnya aktivasi reseptor asetilkolin nikotinic yang memperantarai terjadinya kontraksi otot polos dan teraktivasinya reseptor asetilkolin muskarinic (khususnya Ach-M3) yang mengatur motilitas gastrointestinal dan kontraksi otot polos<sup>(11)</sup>.

## KESIMPULAN

Berdasarkan Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil bahwa dari 5 parameter uji antidiare, infusa kulit buah delima putih (*Punica granatum* L.) memiliki aktivitas antidiare pada parameter awal terjadinya diare dan bobot fekes, dimana dosis 1, 2 dan 3 memiliki aktivitas meningkatkan awal terjadinya diare dan dapat menurunkan bobot fekes. Dosis 2 merupakan dosis optimal yang bisa meningkatkan awal terjadinya diare dengan nilai sig. 0.030 dan menurunkan bobot fekes dengan nilai sig. 0.001.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. Panduan Sosialisasi Tatalaksana Diare pada Balita. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2011.
2. Sabrina GA, Probosari N. Daya Antibakteri Fraksi n-butanol Kulit Buah Delima Putih (*Granati fructus cortex*) terhadap *Streptococcus mutans* (Antibacterial Activity of White Pomegranate Pericarp *Streptococcus mutans* . 2015;3(3).
3. Junaidah. Uji Aktivitas Antibakteri Infusum Kulit Buah Delima putih (*Punica granatum* Linn) terhadap bakteri *Escherichia coli*. 2017;6(1):54–7.
4. Warditiani. Data Tanaman dan Pengobatan pada Lontar Usada Rare. 1999;
5. D P. Belajar Praktis Analisis Parametrik dan Non

- Parametrik dengan SPSS. Yogyakarta: Gava Media; 2012.
6. Goodman, Gilman. Dasar Farmakologi Terapi. Edisi 10. Joel G Hardman, Limbird LE, editors. Jakarta: EGC; 2007.
  7. Tjay, Hoan T, Rahardja K. Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek sampingnya. Ke-6. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 2007.
  8. Purwaningdyah YG, Widyarningsih TD, Wijayanti N. Efektivitas Ekstrak Biji Pepaya ( *Carica papaya* L .) Sebagai Antidiare Pada Mencit yang Diinduksi *Salmonella typhimurium* Effectiveness of Papaya Seed Extract ( *Carica papaya* L ) as Antidiarrheal in Mice were Induced *Salmonella typhimurium*. 2015;3(4):1283–93.
  9. Enda, W. G. Uji efek antidiare ekstrak etanol kulit batang salam (*Syzygium polyanthum* (wigh) Walp.) Terhadap Mencit jantan. Jurnal Sains Dan Kesehatan, (Universitas Sumatra Utara). 2013:56.
  10. Fratiwi Y. The Potential Of Guava Leaf ( *Psidium guajava* L . ) For Diarrhea. 2015;4:113–8.
  11. Z I. Pengantar Farmakologi Molekuler. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2008.