

Original Research

UJI EFEKTIVITAS ANTIDIARE EKSTRAK ETANOL 96% DAUN SEMBUKAN (*Paederia foetida* L.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI BAKTERI *Escherichia coli*

ANTIDIARRHEAL EFFECTIVENESS OF 96% ETHANOL EXTRACT SEMBUKAN LEAVES (*Paederia foetida* L.) in Mice (*Mus musculus*) Induced *Escherichia coli*

Kharida Zainatus Salamah¹ *, Guntoro Halim²

Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Kota Jakarta Utara, Indonesia, 14350

*E-mail: kharidaz@gmail.com

Diterima: 13/10/21

Direvisi: 17/10/2021

Disetujui: 05/11/2021

Abstrak

Diare adalah buang air besar dengan konsistensi cair sebanyak 3 kali atau lebih selama 24 jam. Kasus diare yang disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* masih cukup tinggi karena faktor kebersihan individu yang kurang. Tanaman sembukun (*Paederia foetida* L.) bermanfaat dalam mengobati berbagai penyakit di antaranya dengan menunjukkan aktivitas antidiare dan antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas antidiare ekstrak etanol 96% daun sembukun (*Paederia foetida* L.) pada mencit yang diinduksi bakteri *Escherichia coli*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun Sembukan kering (*Paederia foetida* L.) dosis 0,13 mg/gBB yang setara dengan dosis manusia 50 mg/KgBB kurang efektif dibandingkan dengan Diapet N R® 13,5 mg/gBB dengan persentase inhibisi bobot feses 32,71% dan 85,96%, persentase frekuensi diare 3,84% dan 13,46%, serta konsistensi feses cair dan konsistensi feses padat. Ekstrak etanol 96% daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) dosis 0,39 mg/gBB setara dengan dosis manusia 150 mg/KgBB lebih efektif pada parameter bobot feses dan frekuensi diare dibandingkan ekstrak etanol 96% daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) dosis 0,26 mg/gBB setara dengan dosis manusia 100 mg/KgBB, persentase inhibisi bobot feses masing-masing adalah 86,34% dan 59,85%, persentase frekuensi diare adalah 34,61% dan 3,84%, konsistensi feses cair. Semakin tinggi dosis ekstrak yang digunakan, hambatan terhadap bobot feses dan frekuensi diare semakin tinggi tetapi kurang berpengaruh terhadap konsistensi feses.

Kata kunci: Antidiare; Bakteri *Escherichia coli*; Ekstrak; Daun Sembukan *Paederia foetida* L.

Abstract

Diarrhea is defecation with a liquid consistency 3 or more times for 24 hours. Cases of diarrhea caused by *Escherichia coli* bacteria still quite high due to the lack of individual hygiene factors. Sembukan plants (*Paederia foetida* L.) is useful in treating various diseases including showing antidiarrheal and antibacterial activity. This study aimed to test the antidiarrheal effectiveness of 96% ethanol extract sembukun leaves (*Paederia foetida* L.) in mice induced by *Escherichia coli* bacteria. The results are 96% ethanol extract of dry sembukun leaves (*Paederia foetida* L.) dose 0.13 mg/gBW equivalent to human dose 50 mg/KgBW less effective than Diapet NR® 13.5 mg/gBW with a percentage of faecal weight inhibition. 32.71% and 85.96%, diarrhea frequency 3.84% and 13.46%, the consistency of the stool is liquid and solid. The 96% ethanol extract sembukun leaves (*Paederia foetida* L.) dose 0.39 mg/gBW equivalent to human dose 150 mg/KgBW more effective on stool weight and diarrhea frequency than 96% ethanol

extract sembukun leaves (*Paederia foetida* L.) dose 0.26 mg/gBW equivalent to human dose 100 mg/KgBW, percentage of fecal weight inhibition is 86.34% and 59.85%, diarrhea frequency is 34.61% and 3.84%, consistency of the stool type is liquid. A dose of 0.39 mg/gBW equivalent to human dose of 150 mg/KgBW is more optimal in inhibiting stool weight and frequency of diarrhea. The higher the dose of extract used, the higher the resistance to stool load and frequency but it affects the consistency of the stool.

Keywords: Antidiarrheal; *Escherichia coli* bacteria; Extract; *Paederia foetida* L., Sembukan leaves

PENDAHULUAN

Diare adalah suatu kondisi yang ditandai dengan meningkatnya frekuensi buang air besar lebih dari 3 kali sehari dengan konsistensi feses yang lembek hingga cair [1]. Pada suatu penelitian didapatkan 50% dari 50 anak diare akut mengalami kasus diare disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli*, hal ini karena kebersihan individu dan orang tua yang kurang [2].

Tanaman sembukun (*Paederia foetida* L.) berasal dari Asia Timur dan sekarang menjadi tanaman hias di seluruh dunia [3]. Tanaman ini dimanfaatkan masyarakat sebagai bahan makanan (botok), lalapan, obat diare, mengatasi maag, detoksifikasi (penawar racun), meningkatkan produksi sel darah putih, obat cacing, pereda kejang dan lain-lain [4]. Ekstrak etanol 90% daun sembukun (*Paederia foetida* L.) rendemen 34,19% dosis 100, 250 dan 500 mg dengan induksi oleum ricini dan magnesium sulfat menunjukkan aktivitas antidiare dengan menghambat motilitas usus [1]. Ekstrak daun sembukun (*Paederia foetida* L.) memiliki aktivitas antibakteri *E.coli* yang ditandai dengan terbentuknya zona hambat pada konsentrasi 10% sebesar 6,16 mm, konsentrasi 20% sebesar 6,662 mm, konsentrasi 40% sebesar 7,10 mm, konsentrasi 80% sebesar 7,78 mm, dan konsentrasi 100% sebesar 10,03 mm [5].

Banyaknya manfaat dari tanaman ini dikarenakan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder pada sembukun (*Paederia foetida* L.) seperti alkaloid α dan β paederine, flavonoid flavanol, triterpenoid friedelin, β -sitosterol, kampesterol, saponin triterpenoid, gallotanin dan senyawa aktif lainnya [6]. Maserasi ekstrak etanol 96% dan metanol pada batang sembukun (*Paederia foetida* L.) menghasilkan senyawa alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid, sedangkan pada daun sembukun (*Paederia foetida* L.) mengandung alkaloid, tanin dan flavonoid [3].

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang akan membuktikan secara ilmiah efektivitas antidiare dari ekstrak etanol 96% daun sembukun (*Paederia foetida* L.) pada mencit jantan (*Mus musculus*) Galur Swiss Webster yang diinduksi bakteri *Escherichia coli*.

METODE

Sampel (Bahan) Penelitian

Daun sembukun (*Paederia foetida* L.) sebagai bahan uji sebanyak 1,5 kg didapat dari Dusun Tarikolot, Desa Tangkolo, Kecamatan Subang, Kabupaten Kuningan, Provinsi Jawa Barat. Determinasi dilakukan di Pusat Konservasi Tumbuhan-LIPI Kebun Raya Bogor, Jawa Barat.

Bakteri *Escherichia coli* ENCC 0091 yang didapat dari Pusat Studi Pangan Dan Gizi Universitas Gadjah Mada. Mencit jantan (*Mus musculus*) galur Swiss Webster sebanyak 35 ekor usia \pm 3-4 bulan dengan bobot berkisar 20-30 gram yang didapat dari Departemen Ilmu Produksi dan Teknologi Peternakan, Institut Pertanian Bogor.

Alat Penelitian

Blender (Quantum[®]), pengayak no.60, timbangan analitik, bejana maserasi, corong Buchner 250 ml, rotary evaporator (Eyela), batang pengaduk 30 cm, waterbath (Eyela), cawan uap 250 ml, autoklaf, inkubator, spuit 1 ml, sonde oral, kandang mencit, kawat pengerat dan alat gelas/non gelas lainnya.

PROSEDUR KERJA

Ekstraksi

Simplisia daun sembung kering (*Paederia foetida* L.) dengan kadar air 7,66% di maserasi menggunakan etanol 96% selama 3x24 jam dengan sesekali diaduk, dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan. Filtrat yang didapat dipekatkan dengan rotary evaporator kemudian diuapkan menggunakan waterbath hingga diperoleh ekstrak etanol daun sembung (*Paederia foetida* L.) yang akan disingkat menjadi EEDS.

Uji Antidiare

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor, yaitu :

1. Kelompok I : Diberikan aquadest sebanyak 1 ml per oral sebagai kelompok uji normal
2. Kelompok II : Diberikan suspensi bakteri *Escherichia coli* sebanyak 1 ml per oral sebagai kontrol negatif.
3. Kelompok III : Diberikan suspensi Diapet N R[®] 13,5 mg/gBB sebanyak 1 ml per oral sebagai kontrol positif.
4. Kelompok IV : Diberikan suspensi EEDS dosis 0,13 mg/gBB sebanyak 1 ml per oral.
5. Kelompok V : Diberikan suspensi EEDS dosis 0,26 mg/gBB sebanyak 1 ml per oral.
6. Kelompok VI : Diberikan suspensi EEDS dosis 0,39 mg/gBB sebanyak 1 ml per oral.

Mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 1 jam, kemudian kelompok II sampai dengan kelompok VI diinduksi bakteri *Escherichia coli* sedangkan kelompok I hanya diberi aquadest 1 ml. Setelah 30 menit, kelompok III sampai dengan kelompok VI diberi perlakuan sesuai kelompok. Amati selama 6 jam. Evaluasi bobot feses, frekuensi diare dan konsistensi feses dari masing-masing kelompok.

Teknik analisa data

Data hasil penelitian di analisis dengan menghitung rata-rata serta standar deviasi parameter uji dari masing-masing kelompok perlakuan menggunakan *Microsoft Excel* 2019, dihitung persentase inhibisi dan di analisis secara statistika menggunakan *SPSS* VERSI 28.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi

Hasil dari ekstraksi 300,00 gram serbuk daun sembukan (*Paederia foetida* L.) dengan menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:5 yang dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan menghasilkan ekstrak kental sebanyak 32,76 gram.



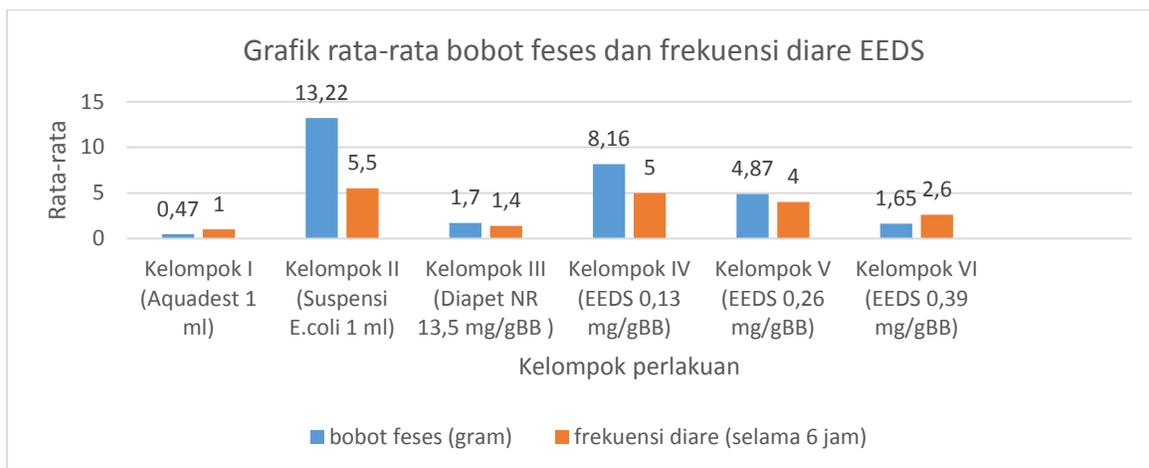
Gambar 1. Ekstrak Kental Daun Sembukan (*Paederia foetida* L.)

Hasil Uji Antidiare

Berdasarkan nilai rata-rata bobot feses dan frekuensi feses dari masing-masing 5 mencit tiap kelompok perlakuan dapat dilihat hasilnya pada **Gambar 2**. menunjukkan bahwa bobot feses **kelompok I** paling rendah karena merupakan kelompok uji normal tanpa perlakuan, untuk **kelompok II** dihasilkan nilai rata-rata tinggi karena pengaruh dari suspensi bakteri *E.coli* sehingga feses yang dihasilkan lebih banyak dibandingkan dengan kelompok lain, **kelompok III** sebagai kontrol positif memberikan nilai rata-rata bobot feses yang rendah tetapi tidak lebih rendah dari nilai rata-rata bobot feses **kelompok VI** sehingga dapat dikatakan bahwa EEDS 0,39 mg/gBB dapat mengurangi bobot feses yang efeknya sama dengan Diapet NR[®] sedangkan pada **kelompok IV dan kelompok V** nilai rata-rata bobot feses masih cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol positif hal tersebut menandakan bahwa pada EEDS dosis 0,13 mg/gBB dan EEDS dosis 0,26 mg/gBB kurang efektif dalam menurunkan bobot feses pada diare.

Berdasarkan nilai rata-rata frekuensi diare pada **Gambar 2**, **kelompok I** sebagai kontrol normal memberikan hasil yang rendah karena merupakan kontrol normal tanpa perlakuan. Pada **kelompok II** memberikan hasil frekuensi diare yang tinggi karena induksi bakteri *E.coli*.

Dibandingkan dengan **kelompok III** sebagai kontrol positif, **kelompok IV dan kelompok V** memiliki nilai rata-rata frekuensi feses yang lebih tinggi sehingga kelompok uji tersebut kurang efektif sebagai antidiare sedangkan **kelompok VI** menghasilkan nilai rata-rata frekuensi diare lebih rendah dibandingkan dengan kelompok uji lain sehingga dapat dikatakan bahwa kelompok ini efektif dalam menurunkan frekuensi diare tetapi tidak lebih efektif dari Diapet N R[®].



Gambar 2. Grafik Efek Antidiare EEDS

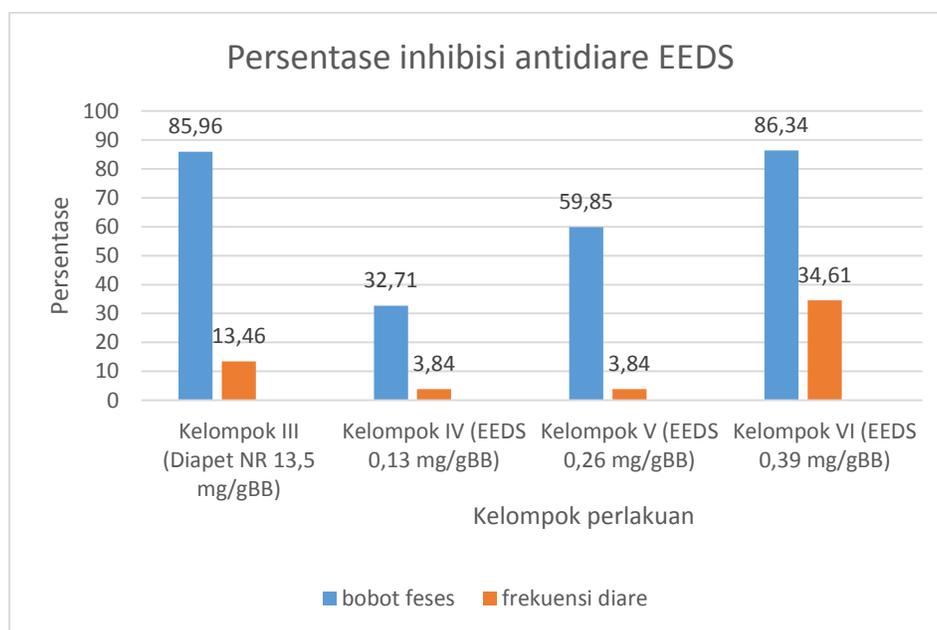
Berdasarkan **Tabel 1**, konsistensi feses pada **kelompok I** termasuk ke dalam tipe 3 yaitu tipe feses normal karena tidak adanya perlakuan terhadap mencit. Konsistensi feses pada **kelompok II** termasuk ke dalam tipe 7 yang berarti kelompok mencit mengalami diare berat karena feses berbentuk cair. Konsistensi feses pada **kelompok III** termasuk ke dalam tipe 2 yang berarti mencit mengalami sembelit sedangkan pada konsistensi feses **kelompok IV, V dan kelompok VI** termasuk ke dalam tipe 6 yang berarti mencit mengalami diare ringan, dalam hal ini kelompok uji EEDS tidak mampu memberi hambatan dalam hal konsistensi feses.

Tabel 1. Konsistensi Feses Mencit Berdasarkan Skala Tinja Bristol

Kelompok perlakuan	Feses mencit	Keterangan bentuk feses	Skala tinja Bristol	Keterangan
Kelompok I (Aquadest 1 ml)		Keras dan padat	Tipe 3	Feses normal
Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)		Sama sekali tidak berbentuk atau 100% cair	Tipe 7	Feses diare berat
Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)		Menggumpal	Tipe 2	Feses sembelit

Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)		Permukaan halus, sangat mudah dikeluarkan	Tipe 6	Feses diare ringan
Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)		Permukaan halus, sangat mudah dikeluarkan	Tipe 6	Feses diare ringan
Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)		Permukaan halus, sangat mudah dikeluarkan	Tipe 6	Feses diare ringan

Dilihat dari grafik persentase inhibisi pada **Gambar 2.** pada parameter bobot feces dan frekuensi diare, kontrol uji **kelompok VI** memiliki persentase inhibisi lebih tinggi dibandingkan dengan **kontrol positif** sehingga efektif untuk antidiare dan **kelompok IV** serta **kelompok V** memiliki persentase inhibisi bobot feces yang lebih rendah dari kontrol positif sehingga kurang efektif untuk antidiare.



Gambar 2. Grafik Persentase Hambatan Antidiare EEDS

Berdasarkan hasil uji *post hoc* dengan LSD pada bobot feces **Tabel 2** dan frekuensi diare **Tabel 3** antar kelompok perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap kelompok lain. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif dan semua kelompok uji dapat mencegah terjadinya diare secara signifikan.

Tabel 2. Hasil Uji *post hoc* dengan LSD Bobot Feses

Perlakuan antar	Kelompok	Mean difference	Nilai Sig
Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	9.27000*	.004
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	7.90012*	.000
	Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	9.02200*	0,002
	Kelompok V (0,26 mg/gBB)	6.00004*	.053
	Kelompok VI (0,39 mg/KgBB)	7.09192*	.322
Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	-9.27000*	.041
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	4.60000*	.151
	Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	-6.00002*	.002
	Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)	4.02200*	.123
	Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)	6.80004*	.000
Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	3.00092*	.009
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	-2.97000*	.010
	Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	4.60000*	.053
	Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	-6.00002*	.123
	Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)	8.00000*	.006
Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	-6.00004*	.001
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	-7.09192*	.004
	Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	1.09002*	.322
	Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	4.60000*	.000
	Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)	-4.19002*	.006

Tabel 3. Hasil Uji *post hoc* dengan LSD Frekuensi Diare

Perlakuan antar	Kelompok	Meaning difference	Nilai Sig
Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	4.56000*	.000
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	4.90012*	.012
	Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	-9.01700*	.049
	Kelompok V (0,26 mg/gBB)	6.00004*	.067
	Kelompok VI (0,39 mg/gBB)	7.04002*	.084
Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	-9.23000*	.001
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	3.00002*	.039
	Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	-8.00001*	.049
	Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)	4.03400*	.057
	Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)	9.20003*	.063
Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	1.00091*	.005
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	-2.48000*	.000
	Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	6.70000*	.054
	Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	-6.00002*	.050
	Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)	8.27100*	.061
Kelompok VI (EEDS 0,39 mg/gBB)	Kelompok I (Aquadest 1 ml)	6.00059*	.000
	Kelompok II (Suspensi <i>E.coli</i> 1 ml)	-7.090022*	.012
	Kelompok III (Diapet NR 13,5 mg/gBB)	1.09002*	.050
	Kelompok IV (EEDS 0,13 mg/gBB)	4.90200*	.041
	Kelompok V (EEDS 0,26 mg/gBB)	7.19004*	.050

Hal ini sesuai dengan penelitian Afroz et.al (2006) yang menyatakan bahwa Ekstrak etanol daun semburan (*P. foetida* L.) berkhasiat sebagai antidiare [7]. Daya antidiare EEDS (*P. foetida* L.) ada pada alkaloid, tanin dan flavonoid [7]. Selain daya antidiare, kandungan fitokimia pada EEDS yaitu saponin, tanin dan flavonoid juga memiliki daya sebagai antibakteri [5].

Daun jambu (*Psidium guajava* L.) yang sudah dikenal memiliki efek antidiare mengandung senyawa aktif flavonoid, tanin dan alkaloid [8]. Adanya senyawa dari ekstrak daun jambu (*Psidium guajava* L.) yang mampu menjadi agen antidiare tidak hanya menjadi inhibitor efek spasmogenik pada usus tetapi juga dapat memberikan efek sebagai inhibitor pertumbuhan dan perkembangan bakteri yang dapat menyebabkan diare seperti *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, dan *vibrio cholera* [8].

Kandungan flavonoid, tanin dan saponin pada daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dan daun angkana (*Pterocarpus indicus* Wild.) berkontribusi sebagai antidiare dengan menghambat sekresi cairan pada usus akibat induksi prostaglandin [9].

KESIMPULAN

Efektivitas ekstrak etanol 96% daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) sebagai antidiare yang diinduksi bakteri *E.coli* pada mencit jantan (*Mus musculus*) Galur Swiss Webster belum ditemukan. Ekstrak etanol 96% daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) dosis 0,13 mg/gBB yang setara dengan dosis pada manusia yaitu 50 mg/KgBB kurang efektif jika dibandingkan dengan Diapet N R® 13,5 mg/gBB dengan persentase inhibisi bobot feses masing-masing 32,71% dan 85,96%, persentase frekuensi diare 3,84% dan 13,46%, serta konsistensi feses cair dan feses padat. Ekstrak etanol 96% daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) dosis 0,39 mg/gBB yang setara dengan dosis manusia 150 mg/KgBB lebih efektif pada parameter bobot feses dan frekuensi diare dibandingkan ekstrak etanol 96% daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) dosis 0,26 mg/gBB yang setara dengan dosis manusia 100 mg/KgBB, persentase inhibisi bobot feses masing-masing adalah 86,34% dan 59,85%, persentase frekuensi diare masing-masing adalah 34,61% dan 3,84%, serta konsistensi feses cair. Semakin tinggi dosis ekstrak yang digunakan, hambatan terhadap bobot feses dan frekuensi diare semakin tinggi tetapi kurang berpengaruh terhadap konsistensi feses.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terima kasih kepada Manajer Laboratorium Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta beserta staff dan Kepala Laboratorium Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang beserta staff yang telah memberikan kerjasama yang baik dalam penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Sunny, S. (2014). *MIMS Petunjuk Konsultasi* (13th ed.). Bhuana Ilmu Populer.
2. Halim, F., Warouw, S. M., Rampengan, N. H., & Salendu, P. (2017). Hubungan Jumlah Koloni Escherichia Coli dengan Derajat Dehidrasi pada Diare Akut. *Sari Pediatri*, 19(2), 81. <https://doi.org/10.14238/sp19.2.2017.81-5>
3. Surahmida, & Handrianto, P. (2018). Analisis Kandungan Kimia Daun dan Batang Sembukan (*Paederia foetida*) dengan Menggunakan 2 Pelarut yang Berbeda. *Journal of Pharmacy and Science*, 3(2), 23–27. <http://ejournal.akfarsurabaya.ac.id/index.php/jps/article/view/112/pdf>
4. Nurcahyanti, A., & Jesica, W. (2012). Bios. *Bios, Majalah Ilmiah Semi Populer*, 5(2), 44. [https://repository.uksw.edu/bitstream/123456789/3207/1/ART_Agustina D. R. N%2C Jessica W%2BSembukan.pdf](https://repository.uksw.edu/bitstream/123456789/3207/1/ART_Agustina%20D.%20R.%20N%20Jessica%20W%20Sembukan.pdf)
5. Monica, C. (2018). *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sembukan (Paederia foetida L.) Sebagai Antibakteri Pada Pertumbuhan Eschericia Coli ATCC 25922* [Universitas Kristen

Indonesia]. <http://repository.uki.ac.id/1167/>

6. Nosál'ová, G., Mokrý, J., Ather, A., & Khan, M. T. H. (2007). Antitussive activity of the ethanolic extract of *Paederia foetida* (Rubiaceae family) in non-anaesthetized cats. *Acta Veterinaria Brno*, 76(1), 27–33. <https://doi.org/10.2754/avb200776010027>
7. Afroz, S., Alamgir, M., Khan, M. T. H., Jabbar, S., Nahar, N., & Choudhuri, M. S. K. (2006). Antidiarrhoeal activity of the ethanol extract of *Paederia foetida* Linn. (Rubiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1–2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.10.004>
8. Fratiwi, Y. (2015). The Potential Of Guava Leaf (*Psidium guajava* L .) For Diarrhea. *Majority*, 4(1), 113–118.
9. Anas, Y., Hidayati, D. N., Kurniasih, A., & Lalu Ksatria Dwi anjaya. (n.d.). Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam) dan Daun Angsana (*Pterocarpus indicus* Wild.) Pada Mencit Jantan Galur Balb/C. *Universitas Wahid Hasyim Semarang*, 33–41.