

UJI AKTIVITAS ANTIDIARE INFUSA BIJI PEPAYA (*Carica papaya*) PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) TERINDUKSI *Oleum ricini*

Ni Wayan Putri Utami¹, Rizka Laila Fitriyah², Husnul Qarina¹ Rizky Ayu Apriliana¹, Zulhi Shepiana Pasti¹, Nurjihad¹, Siti Rahmatul Aini¹

¹Universitas Mataram: Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram

²Universitas Hang Tuah: Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya

ABSTRACT

*Diarrhea is a major health problem in Indonesia, and West Nusa Tenggara (NTB) is the province with the highest prevalence of diarrheal disease in Indonesia. Papaya (*Carica papaya*) is empirically used for the management of diarrhea. This study aims to determine the effective empirical dose of infused papaya seeds which were tested in vivo in castor oil-induced mice. This study used 5 treatment groups, namely papaya seeds infusion 1,3 g/kg body weight dan 2,6 g/kg body weight, normal control, negative control, and positive control capsule X containing guava leaf, turmeric rhizome, mojokeling fruit, and pomegranate peel extract. All groups of mice except the normal control group were induced orally with castor oil. LSIR, ALSG, and DI were measured and analyzed using the One Way Anova and post-hoc LSD tests with SPSS v.25 software. Infusion of papaya seeds (*Carica papaya*) has been shown to have anti-diarrheal efficacy at an empirical dose of 1.3 g/kg body weight in terms of the Average Loose Stool Grade parameter and diarrhea index comparable to capsule X.*

Keywords: papaya, castor oil, diarrhea index

ABSTRAK

Diare menjadi salah satu permasalahan kesehatan utama di Indonesia, dimana Nusa Tenggara Barat (NTB) merupakan provinsi dengan prevalensi penyakit diare yang tertinggi di Indonesia. Pepaya (*Carica papaya*), khususnya bagian biji, secara empiris telah digunakan untuk penanganan diare. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan dosis empiris infusa biji papaya efektif dalam pengobatan diare yang diujikan pada mencit yang diinduksi minyak jarak. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok infusa biji pepaya 1,3 g/kg BB dan 2,6 g/kg BB, kontrol normal, kontrol negatif, dan control positif kapsul X yang mengandung ekstrak daun jambu biji, rimpang kunyit, buah mojokeling dan kulit buah delima. Semua kelompok mencit kecuali kelompok kontrol normal diinduksikan minyak jarak secara peroral. LSIR, ALSG, dan DI diukur dan dianalisis menggunakan uji One Way Anova dan Post-Hoc LSD dengan software SPSS v.25. Infusa biji pepaya (*Carica papaya*) terbukti memiliki khasiat sebagai antidiare pada dosis empiris 1,3 g/kg BB ditinjau dari parameter Average Loose Stool Grade dan indeks diare sebanding dengan kapsul X.

Kata Kunci : pepaya, minyak jarak, indeks diare

Corresponding author: Ni Wayan Putri Utami, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram. E-mail: nwputriutami02@gmail.com.

PENDAHULUAN

Diare merupakan kondisi berupa meningkatnya volume, keenceran, dan frekuensi feses baik terdapat maupun tanpa lendir darah yang terjadi lebih dari 3 kali dalam 24 hari [1,2]. Diare termasuk ke dalam permasalahan kesehatan yang utama di negara berkembang, dimana terdapat sekitar 3 juta angka kematian penduduk tiap tahunnya karena penyakit diare [3]. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2021, Nusa Tenggara Barat (NTB) merupakan provinsi dengan prevalensi penyakit diare yang tertinggi di Indonesia sebesar 61,4% [4].

Diare dapat menyebabkan sakit perut, rasa lelah dan penurunan berat badan hingga demam [5]. Diare mengakibatkan kehilangan cairan dan elektrolit secara tiba-tiba, sehingga memicu terjadinya berbagai macam komplikasi seperti dehidrasi, hipovolemik, organ rusak hingga koma [6]. Kejadian luar biasa seperti kematian juga dapat terjadi akibat diare, dimana jumlah kasus pada anak setiap tahunnya sekitar 525.000 [7].

Pengendalian dan penanganan kasus diare dapat dilakukan dengan pemberian obat antidiare, baik obat konvensional maupun tanaman obat. Diare diobati dengan obat-obatan sintetis konvensional seperti atropin maleat, difenoksilat, pektin, kaolin, larutan rehidrasi oral, dan antibiotik. Namun, obat-obat tersebut memiliki masalah yang terkait harga, keterjangkauan, dan multi resistensi mikroorganisme [8]. Sebaliknya, tanaman obat lebih mudah diakses oleh masyarakat di negara-negara berkembang dan harganya juga lebih terjangkau. Akibatnya, masyarakat di negara-

negara berkembang menggunakan tanaman obat sebagai alternatif untuk mengatasi diare [9].

Bagian tanaman yang memiliki potensi sebagai obat diare tradisional salah satunya adalah biji papaya [5]. Biji buah pepaya merupakan salah satu substansi herbal yang mengandung senyawa tanin [10]. Salah satu hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa tanin bersifat sebagai proteksi terhadap mukosa usus. Selain itu, buah pepaya adalah buah yang ketersediaannya melimpah dan banyak dikonsumsi masyarakat Indonesia. Namun, biji pepaya tidak ikut dikonsumsi. Biji pepaya dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan diare jika terbukti memiliki aktivitas antidiare sehingga dapat menambah nilai guna [1].

Biji pepaya telah digunakan secara empiris untuk mengobati diare, namun belum diketahui dosis empiris yang efektif sebagai antidiare. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menentukan dosis empiris efektif infusa biji pepaya sebagai agen antidiare.

METODE PENELITIAN

Alat

Penelitian dilakukan dengan menggunakan alat uji diantaranya alat-alat gelas laboratorium, ayakan ukuran *mesh* 40, blender, botol minum mencit, kandang mencit, kotak pengamatan, penggaris, sonde oral, *spuit*, timbangan analitik, dan panci infusa.

Bahan

Penelitian dilakukan dengan menggunakan bahan uji diantaranya CMC-Na, akuades, kertas saring, mencit putih jantan dengan berat 20-35 gram, pakan mencit, sekam,

minyak jarak (*Oleum ricini*), simplisia biji pepaya (*Carica papaya*), dan kapsul X yang mengandung ekstrak daun jambu biji, rimpang kunyit, buah mojokeling dan kulit buah delima.

Metode

Persiapan pengujian diawali dengan penyiapan biji pepaya dan pembuatan simplisia. Kemudian, dilanjutkan dengan pembuatan infusa biji pepaya dan pembuatan suspensi kontrol positif kapsul X. Setelah itu dilakukan uji aktivitas antidiare dari infusa biji pepaya.

1. Penyiapan Biji Pepaya Dan Pembuatan Simplisia

Biji pepaya yang digunakan diperoleh dari pepaya matang yang diambil pada pagi hari dari Kebun Pepaya Desa Kuripan, Kabupaten Lombok Barat, Provinsi Nusa Tenggara Barat 840'04.3"S 116'09'49.0"E. Buah pepaya yang matang digunakan sebanyak 10 buah. Biji buah pepaya yang matang dipisahkan dari buahnya. Berat biji pepaya yang dikeringkan seberat 366,71 gram. Biji pepaya basah disortasi basah dan dikeringkan menggunakan dehidrator selama 2x24 jam dengan suhu 50°C. Biji pepaya kering dihaluskan dengan blender dan diayak menggunakan ayakan bernomor *mesh* 40. Berat serbuk simplisia biji pepaya yang diperoleh adalah 34,64 gram.

2. Pembuatan Infusa Biji Pepaya

Infusa biji pepaya dibuat dalam 2 konsentrasi yaitu 20% b/v (2,6 gr/kg berat badan) dan 10% b/v (1,3 gr/kg berat badan), dengan konsentrasi 20% sebagai

infusa induk. Infusa induk dibuat dengan membuat dengan menimbang sebanyak 9,1 gram serbuk simplisia biji pepaya dan dituang ke dalam panci infusa. Akuades sebanyak 100 mL ditambahkan ke dalam panci infusa dan dipanaskan diatas penangas air. Pemanasan dilakukan selama 15 menit yang dihitung saat suhu campuran telah mencapai 90°C [5]. Infusa diiserkai selagi panas menggunakan kain mori. Infusa biji pepaya 10% b/v dibuat dengan mengencerkan infusa induk sebanyak 25mL dengan penambahan akuades sebanyak 25 mL dan diaduk hingga homogen.

3. Pembuatan Suspensi Kontrol Positif Kapsul X

Suspensi kontrol positif kapsul X dibuat dengan menimbang 0,109 gram serbuk kapsul X dan 0,10 gram CMC-Na. Sebanyak 10 mL akuades panas dituangkan kedalam mortar. CMC-Na ditaburkan secara merata ke dalam mortar, setelah terbasahi, digerus hingga homogen. Serbuk kapsul X sebanyak 0,109 gram ditambahkan kedalam mortar dan digerus hingga homogen. Suspensi kemudian dipindahkan ke dalam gelas kimia, ditambahkan akuades hingga 20 mL, dan digerus hingga homogen.

4. Uji Aktivitas Antidiare Infusa Biji Pepaya

Mencit (*Mus musculus*) jantan sebanyak 15 ekor digunakan sebagai model hewan uji. Mencit tersebut dirawat dan diaklimatisasi selama seminggu, kemudian

secara acak dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan infusa biji pepaya 1,3 gr/kg berat badan, infusa biji pepaya 2,6 gr/kg berat badan, kelompok kontrol positif kapsul X, kelompok kontrol negatif, dan kelompok kontrol normal dengan 3 ekor mencit di setiap kelompok.

Mencit dipuaskan makan selama 18 jam. Setelah itu, mencit diberi minum akuades sebanyak 1 mL dan diistirahatkan selama 30 menit. Setelah diistirahatkan, mencit diberikan perlakuan. Akuades diberikan secara peroral pada mencit kelompok kontrol negatif sebanyak 1 mL. Infusa biji pepaya 1,3 gr/kg berat badan diberikan secara peroral pada mencit kelompok perlakuan sediaan uji dosis 1. Infusa biji pepaya 2,6 gram/kg berat badan diberikan secara peroral pada mencit kelompok perlakuan sediaan uji dosis 2. Suspensi kapsul X diberikan secara peroral pada mencit kelompok kontrol positif. Mencit diistirahatkan selama 1 jam setelah diberikan perlakuan tersebut.

Minyak jarak diberikan secara peroral pada tikus kelompok perlakuan infusa biji pepaya 1,3 gr/kg berat badan, infusa biji pepaya 2,6 gr/kg berat badan, kelompok kontrol positif kapsul X, dan kelompok kontrol negatif. Kelompok kontrol normal diberikan akuades sebanyak 1 mL, namun tidak diinduksikan minyak jarak.

Feses mencit diamati dan diukur setiap 30 menit selama 5 jam. Parameter yang diukur secara kuantitatif adalah *Diarrhea Index (DI)*, *Loose Stool Incidence*

Rate (LSIR), dan *Average Loose Stool Grade (ALSG)*. LSIR adalah perbandingan jumlah feses yang memiliki konsistensi cair dengan jumlah seluruh feses baik cair maupun tidak. Nilai LSIR dihitung dengan membagi jumlah feses konsistensi cair dengan total seluruh feses. LSG merupakan parameter yang menunjukkan tingkat kecairan feses. LSG diukur dari diameter (cm) feses pada kertas saring. Nilai LSG ditentukan berdasarkan derajat diameter feses. Nilai LSG derajat 1 ditunjukkan dengan ukuran diameter feses <1 cm, derajat 2 ditunjukkan dengan ukuran diameter feses 1-1,9 cm, derajat 3 ditunjukkan dengan ukuran diameter feses 2-3 cm, dan derajat 4 ditunjukkan dengan ukuran diameter feses > 3 cm. Jumlah LSG dibagi dengan total jumlah feses cair merupakan nilai ALSG. Nilai DI diperolehdari perkalian antara LSIR dan ALSG.

Analisa Data

Data LSIR, ALSG, dan DI dianalisis secara statistik menggunakan software SPSS v.25. Uji *Shapiro-Wilk* dan uji ANOVA dilakukan untuk mengetahui normalitas dan homogenitas data dengan taraf kepercayaan 95%. Pengujian hipotesis dilakukan dengan uji *One Way Anova* yang dilanjutkan dengan *Post-Hoc LSD* untuk membedakan seluruh perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian aktivitas antidiare infusa biji pepaya pada penelitian ini menggunakan model

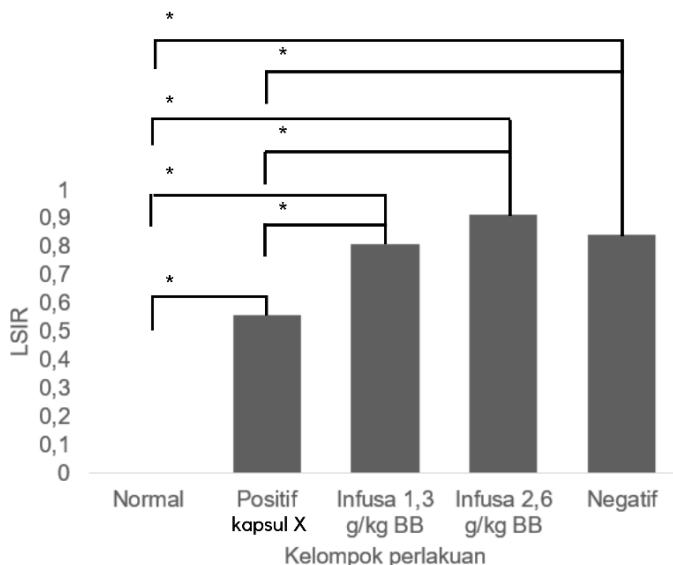
hewan uji berupa mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi minyak jarak. Minyak jarak (*Oleum ricini*) digunakan sebagai zat penginduksi diare karena terdapat kandungan trigliserida dari asam risinoleat yang dapat menstimulasi gerakan peristaltik usus dan mengurangi penyerapan cairan. Hal ini mengakibatkan pengeluaran isi usus berlangsung cepat [11]. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan dosis efektif infusa biji pepaya yang mampu berkhasiat sebagai antidiare berdasarkan parameter *Diarrhea Index* (DI), *Loose Stool Incidence Rate* (LSIR), dan *Average Loose Stool Grade* (ALSG) [12].

Tabel 1. Nilai rerata *Diarrhea Index*, *Loose Stool Incidence Rate*, dan *Average Loose Stool Grade*

Perlakuan	LSIR \pm SD	ALSG \pm SD	DI \pm SD
Kontrol normal	0	0	0
Kontrol positif kapsul X	0,558 \pm 0,063	1,717 \pm 0,301	0,965 \pm 0,252
Kontrol negatif	0,843 \pm 0,079	2,193 \pm 0,269	1,860 \pm 0,388
Infusa 1,3 gr/kg BB	0,810 \pm 0,036	1,553 \pm 0,254	1,263 \pm 0,262
Infusa 2,6 gr/kg BB	0,913 \pm 0,076	1,447 \pm 0,050	1,320 \pm 0,081

Nilai *Diarrhea Index* (DI), *Loose Stool Incidence Rate* (LSIR), dan *Average Loose Stool Grade* ditunjukkan dalam tabel 1. Parameter tersebut dianalisis statistika dengan uji One Way ANOVA taraf kepercayaan 95%. Perbedaan signifikan terlihat pada setiap kelompok di masing-masing parameter ($p<0,05$). Uji Post-Hoc LSD

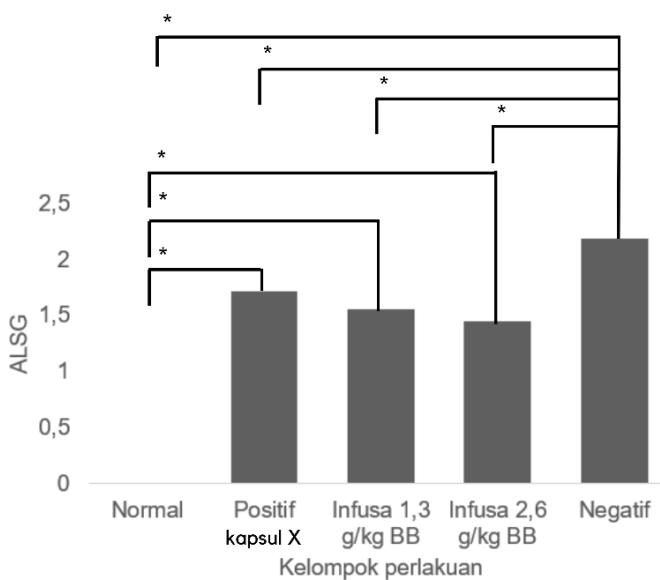
dilakukan sebagai uji lanjutan untuk membandingkan masing-masing parameter antar perlakuan. Hasil uji Post-Hoc LSD diilustrasikan pada gambar 1, 2, dan 3.



Gambar 1. Rerata *Loose Stool Incidence Rate*
* = berbeda signifikan ($p<0,05$)

Gambar 1 menunjukkan bahwa LSIR tertinggi terdapat pada kelompok negatif dan infusa 2,6 gr/kg berat badan, diikuti oleh infusa 1,3 gr/kg berat badan, sementara yang paling rendah adalah kontrol positif kapsul X. Tidak terdapat LSIR pada kontrol normal. Seluruh perlakuan infusa biji pepaya, kontrol positif kapsul X, dan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kontrol normal ($p<0,05$). Hasil tersebut berarti bahwa kontrol negatif, kontrol positif kapsul X, dan seluruh perlakuan infusa biji pepaya mengalami diare yang ditandai dengan peningkatan frekuensi feses cair akibat diinduksikan minyak jarak, sedangkan kontrol normal tidak mengalami diare karena tidak diinduksikan minyak jarak. Kelompok kontrol positif kapsul X berbeda signifikan terhadap

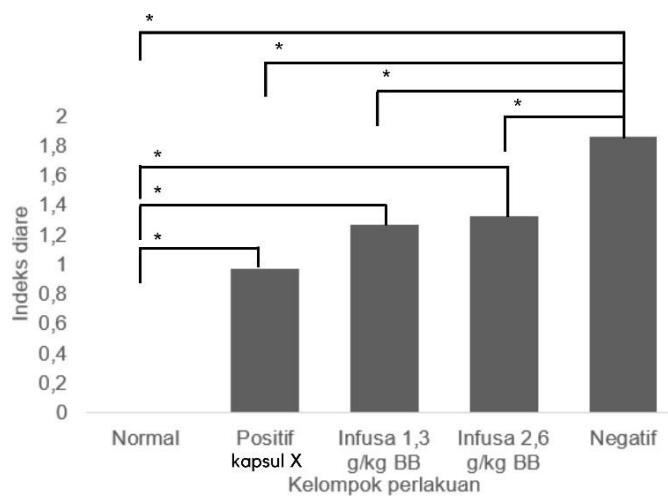
kedua kelompok perlakuan infusa biji pepaya dan kontrol negatif ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa kontrol positif memiliki efek antidiare. Kelompok kontrol negatif tidak berbeda secara signifikan terhadap kedua kelompok perlakuan infusa biji pepaya ($p>0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok perlakuan infusa biji pepaya tidak memiliki efek antidiare ditinjau dari parameter LSIR.



Gambar 2. Rerata Average Loose Stool Grade
 * = berbeda signifikan ($p<0,05$)

Gambar 2 menunjukkan ALSG tertinggi terdapat pada kelompok negatif, disusul oleh kontrol positif kapsul X dan infusa 1,3 gr/kg berat badan, sementara yang paling rendah adalah infusa 2,6 gr/kg berat badan. Tidak terdapat ALSG pada kontrol normal. Seluruh kelompok perlakuan infusa biji pepaya, kontrol positif kapsul X dan kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol normal ($p<0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kontrol negatif, kontrol positif kapsul X dan seluruh perlakuan infusa biji pepaya mengalami

diare yang ditandai dengan peningkatan konsistensi feses dilihat dari ukuran diameter feses akibat diinduksikan minyak jarak, sedangkan kontrol normal tidak mengalami diare karena tidak diinduksikan minyak jarak. Kelompok perlakuan kontrol positif kapsul X tidak berbeda signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan infusa biji pepaya ($p>0,05$). Hal ini berarti bahwa seluruh kelompok perlakuan infusa biji pepaya memiliki efek antidiare yang sama dengan kontrol positif kapsul X. Kelompok perlakuan kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol positif kapsul X ($p<0,05$). Kelompok perlakuan infusa biji pepaya 1,3 gr/kg berat badan dengan 2,6 gr/kg berat badan tidak berbeda signifikan ($p>0,05$), yang menunjukkan bahwa efek yang diberikan kedua infusa tersebut sama dalam meningkatkan konsistensi feses. Hal tersebut berarti bahwa kontrol positif kapsul X memiliki efek antidiare ditinjau dari parameter ALSG.



Gambar 3. Rerata Diarrhea Index
 * = berbeda signifikan ($p<0,05$)

Berdasarkan gambar 3, indeks diare tertinggi terdapat pada kelompok negatif, disusul oleh infusa 2,6 gr/kg dan 1,3 gr/kg berat badan,

sementara yang paling rendah adalah kontrol positif kapsul X. Tidak terdapat indeks diare pada kontrol normal. Seluruh kelompok perlakuan infusa biji pepaya, kontrol positif kapsul X dan kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol normal ($p<0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kontrol negatif, kontrol positif kapsul X dan seluruh perlakuan infusa biji pepaya mengalami diare yang ditandai dengan peningkatan indeks diare akibat diinduksikan minyak jarak, sedangkan kontrol normal tidak mengalami diare karena tidak diinduksikan minyak jarak. Kelompok perlakuan kontrol positif kapsul X tidak berbeda signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan infusa biji pepaya ($p>0,05$). Hal ini berarti bahwa seluruh kelompok perlakuan infusa biji pepaya memiliki efek antidiare yang sama dengan kontrol positif kapsul X. Kelompok perlakuan kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol positif kapsul X ($p<0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kontrol positif kapsul X memiliki efek antidiare ditinjau dari parameter indeks diare. Kelompok perlakuan infusa biji pepaya 1,3 gr/kg berat badan dengan 2,6g/kg berat badan tidak berbeda signifikan ($p>0,05$), yang menunjukkan bahwa efek yang diberikan kedua infusa tersebut sama dalam penurunan indeks diare. Namun, berdasarkan tabel 1, infusa biji pepaya 1,3 gr/kg berat badan menunjukkan nilai indeks diare yang lebih dekat dengan kontrol positif kapsul X yang bermakna bahwa infusa 1,3 gr/kg berat badan menimbulkan efek penurunan indeks diare yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 2,6 gr/kg berat badan.

Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa infusa biji pepaya 1,3 gr/kg dan 2,6 g/kg berat badan memiliki aktivitas sebagai antidiare ditinjau dari parameter ALSG dan indeks diare

yang sebanding dengan efek kontrol positif kapsul X ($p>0,05$). Akan tetapi, infusa tersebut tidak memiliki efek antidiare ditinjau dari parameter LSIR. Hal ini menunjukkan bahwa infusa biji pepaya bekerja sebagai antidiare dengan meningkatkan konsistensi feses, namun tidak dapat menurunkan frekuensi feses [13,14], sedangkan kontrol positif kapsul X bekerja sebagai antidiare dengan menurunkan frekuensi feses dan meningkatkan konsistensifeses.

Hal tersebut diduga akibat dari senyawa aktif yang terkandung dalam kapsul X dan infusa biji pepaya. Salah satu kandungan yang diduga terdapat dalam infusa biji pepaya adalah tannin [15-17]. Tanin berperan sebagai adstringensia pada diare yang dapat meningkatkan konsistensi feses dan indeks diare berkurang [12,16]. Sedangkan, salah satu kandungan tanaman pada kapsul X adalah daun jambu biji. Selain tanin yang berperan sebagai adstringensia pada diare, daun jambu biji juga mengandung quercetin yang merupakan salah satu senyawa aktif yang paling efektif sebagai anti diare [17-20]. Quercetin dapat menghambat neurotransmitter asetilkolin yang menyebabkan kontraksi usus dan gerakan peristaltik usus berkurang sehingga diare terhenti [18].

KESIMPULAN

Infusa biji pepaya (*Carica papaya*) terbukti memiliki khasiat sebagai antidiare pada dosis empiris 1,3 gr/kg berat badan ditinjau dari parameter *Average Loose Stool Grade* dan indeks diare sebanding dengan kapsul X.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aas, E. (2003). A Practitioners Perspectives: Traditional Tannin-Treatment Against Intestinal Parasites in Sheep and Cattle. EthnobotanyResearch and Applications, (1): 31–37.
2. Ambari, Y. (2018). Uji aktivitas antidiare ekstrak etanol daun salam (*Eugenia polyantha* wight) pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb-c', Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika. 1(1).
3. Anas, Y. et al. (2016). Aktivitas antidiare ekstrak etanol daun nangka (artocarpus heterophyllus lam.) dan daun angsan (*Pterocarpus indicus* wild.) pada mencit jantan galur balb/c. Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik, 13:33–41.
4. Debora, N. et al. (2016). Uji efek antidiare kombinasi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* l.) dengandaun kesumba keling (*Bixa orellana* l.) pada mencit (*mus musculus*). *Mulawarman Pharmaceutical Conferences*:20–21.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2000) Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Edisi Satu.Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
6. Desta, G.T. et al. (2022). Evaluation of Antidiarrheal Activity of 80% Methanol Extract and Solvent Fractions of the Leaves of *Withania somnifera* (L.) Dunal in Swiss Albino Mice. Hindawi Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.
7. Fokam Tagne, M.A. et al. (2019). Effect of the hydroethanolic extract of bixa orellana linn (Bixaceae) leaves on castor oil-induced diarrhea in swiss albino mice. Hindawi Gastroenterology Research and Practice, 2019.
8. Gonçalves, F.A. et al. (2008) .Antibacterial activity of guava, *Psidium guajava* Linnaeus, leaf extracts on diarrhea-causing enteric bacteria isolated from seabob shrimp, *Xiphopenaeus kroyeri* (Heller). Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, 50(1):11-15
9. Kemenkes RI (2022). Profil Kesehatan Indonesia 2021. Diakses di *Pusdatin.Kemenkes.Go.Id*
10. Kumar, B. and Divakar, K. (2008) Evaluation of antidiarrhoeal effect of aqueous and ethanolic extracts of fruit pulp of *Terminalia belerica* in rats. Acharya Institutes. Available at: <https://doi.org/http://13.232.72.61:8080/jspui/handle/123456789/6303>.
11. Lu, J. et al. (2020) 'Changes of intestinal microflora diversity in diarrhea model of KM mice and effects of *Psidium guajava* L. as the treatment agent for diarrhea',

- Journal of Infection and Public Health, 13(1):16–26.
12. Mafazah, L. (2013). Ketersediaan Sarana Sanitasi Dasar, Personal Hygiene Ibu dan Kejadian Diare. Jurnal Kesehatan Masyarakat, 8(2):176–182.
13. Nurwana, Sabilu, Y. and Fachlevy, A.F. (2017). Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Disminorea Pada Remaja Putri Di Sma Negeri 8 Kendari Tahun 2016. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat Unsyiah, 2(6):85630.
14. Ojewole, J.A.O., Awe, E.O. and Chiwororo, W.D.H. (2008). Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. Journal of Smooth Muscle Research, 44(6):195–207.
15. Salim, A.N., Sumardianto, S, Amalia U. (2018). Efektivitas Serbuk Simplisia Biji Pepaya sebagai Antibakteri pada Udang Putih (*Penaeus merguensis*) Selama Penyimpanan Dingin. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia, 21(2):188.
16. Sastroamidjojo, S. (2001). Obat Asli Indonesia. 6th edn. Jakarta: Dian Rakyat.
17. Selviana, S., Trisnawati, E. and Munawarah, S. (2017). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Diare Pada Anak Usia 4-6 Tahun. Jurnal Vokasi Kesehatan, 3(1):28.
18. Sukardi, Mulyarto, A.R. and Safera, W. (2007). Optimasi waktu ekstraksi terhadap kandungan tanin pada bubuk ekstrak daun jambu biji (*Psidii folium*) serta biaya produksinya. JurnalTeknologi Pertanian, 8(2): 88–94.
19. Tripathi, K. (2013) *Essentials of Medical Pharmacology*. 7th edn. India: Jaypee Brothers Medical Publishers.
20. Utami, N. and Luthfiana, N. (2016). Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kejadian Diare pada Anak. *Jurnal Majority*, 5:101–106.