

UJI EFEK ANTI DIARE DAN UJI EFEK SISTEM SARAF OTONOM (SSO) INFUS DAUN TAPAK DARA (*Catharanthus roseus L.*) TERHADAP HEWAN UJI MENCIT

Samsidar Usman^{*)}, Ismail Ibrahim^{**)}

^{*)} Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Timur Makassar

^{**)} Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar

ABSTRAK

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui efek pemberian *Oleum Ricini* yang merangsang timbulnya diare dan untuk mengetahui efek pemberian infuse Daun Tapak dara yang diujikan pada hewan uji mencit yang diinduksi diare dengan berbagai variasi konsentrasi infus dan sebagai pembanding digunakan Pilocarpin dan Atropin sulfat, di mana setiap konsentrasi infus dan kelompok pembanding tersebut, diteliti efeknya terhadap system saraf otonom, seperti miosis, midriasis, vasodilatasi, vasokonstriksi, eksoftalmus, kejang, salivasi, dan diare pada interval waktu 30, 60, 90 dan 120 menit, begitupun dengan kelompok kontrol (Air suling). Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa infuse Daun Tapak dara dapat menghambat timbulnya diare dan menimbulkan efek pada system saraf otonom yaitu pada system saraf simpatis dengan konsentrasi 10% sebesar 48,7% dan pada system saraf parasimpatis sebesar 38%. Sedangkan untuk system saraf simpatis dengan konsentrasi 15% sebesar 64% dan pada sistem saraf parasimpatis sebesar 51,7%.

Kata kunci : Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus L.*), Sistem Saraf Otonom, Hewan Uji Mencit

PENDAHULUAN

Perkembangan sel-Sel tubuh sangat tergantung dari keseimbangan cairan dan elektrolit di dalam tubuh. Keseimbangan ini diurus oleh mekanisme fisiologis yang terdapat di dalam tubuh Itu sendiri. Jumlah air dan elektrolit di dalam tubuh harus dipertahankan dalam batas-batas normal, agar metabolisme berlangsung dengan baik. Dehidrasi sangat dipengaruhi oleh

Konsentrasi elektrolit, dehidrasi disebabkan oleh cairan yang hilang melalui kulit, muntah dan diare (Widjaja,2002)

Defenisi diare adalah defekasi buang air besar (BAB) lebih dari tiga kali sehari dengan atau tanpa darah atau lendir dalam tinja sehingga penyebab diare berupa faktor infeksi, faktor malabsorpsi, faktor makanan dan faktor psikologis. Diare disebabkan oleh infeksi kuman berupa parasit , bakteri atau enterovirus (virus yang hidup dan berkembang dalam saluran pencernaan dan menyebar bersama feses).

Salah satu tumbuhan yang digunakan secara empiris sebagai obat-obatan antidiare adalah Daun Tapak dara. (Wijaya kusuma,1994). Disamping itu Tumbuhan ini

Digunakan sebagai obat anti kanker, menurunkan tekanan darah, pannenang, menyejukkan semangat dan

menghentikan pendarahan. (Santoso,1997), mengandung beberapa jenis alkaloid, antara lain : Vinkristin, vInblastin, Vinrosidin,, Adenosin, Catharantin dan Tanin. Kandungan kimia Daun Tapak dara yang dapat menghambat diare adalah tanin. (Wijayakusuma,1994)

Organ tubuh umumnya dipersyarafi oleh saraf Simpatis dan Parasimpatis, yang memperlihatkan fungsi yang diagnostik, bila yang satu menghambat fungsinya maka yang lain memacu fungsi tersebut. Contoh lain adalah perangsangan sistem saraf pusat yang akan nampak pada mencit berupa straub, grooming yang berlebihan, midriasis atau pelebaran pupil mata yang terjadi di bawah pengaruh saraf simpatis, sedangkan miosis terjadi dibawah pengaruh parasimpatis (Ganiswarna.G.S.1995)

Dalam penelitian ini, infus Daun Tapak dara diujikan pada hewan coba mencit yang diinduksi diare. Dengan infus Daun Tapak dara dengan berbagai variasi konsentrasi infus, dan sebagai pembanding digunakan pilokarpin sebagai pengaruh saraf parasimpatis seperti miosis, tremor dan vasodilatasi. Dan atropin sulfat sebagai pengaruh simpatis seperti midriasis, vasokonstriksi, dan eksoftalmus. Di mana pengamatan tersebut didasarkan pada

konsistensi tinja diare dan efek farmakodinamik pada pengaruh SSO.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka timbul permasalahan yaitu apakah Daun Tapak dara dapat digunakan oleh masyarakat sebagai salah satu obat tradisional yang dapat memberikan efek anti diare yang berhubungan dengan sistem saraf otonom. Dengan maksud yaitu untuk mengetahui efek anti diare Daun Tapak dara serta bertujuan untuk mengamati hubungan efek infus Daun Tapak dara terhadap diare dan efek terhadap sistem saraf otonom.

METODE DAN BAHAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental, yang merupakan penelitian laboratorium dengan menggunakan rancangan eksperimental sederhana.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia dan Farmakologi jurusan Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Timur Makassar pada bulan Agustus-September 2004

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah batang pengaduk, corong, Erlenmeyer, gelas ukur, gunting, kain flannel, kertas saring, kertas timbang, kandang hewan uji, kompor gas, labu ukur, limping dan alu, mixer, panic infuse, spoit insulin, stopwatch, timbangan analitik, timbangan hewan thermometer dan tangas air. Sedangkan bahan yang digunakan Aquadest, Atropin sulfat, Daun TApak dara Oleum ricini, pilokarpin dan tablet Imodium (mengandung loperamid-HCl 2mg/tablet).

Pengambilan dan Pengolahan Bahan Uji

1. Pengambilan Bahan Uji
Sampel berupa Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) dipetik pada pagi hari
2. Pengolahan Bahan Uji
Sampel yang telah dikumpulkan dicuci bersih, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan (tanpa sinar matahari langsung), lalu dipotong-potong kecil dengan ukuran derajat halus serbuk 4/18 (nomor ayakan 4 atau setara dengan ukuran 0,06 cm dan

nomor ayakan 18 atau setara dengan ukuran 0,25 cm).

Prosedur Kerja

1. Pembuatan Infus Daun Tapak dara
Infus Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) dibuat dengan konsentrasi 5%, 10% dan 15% b/v. Pembuatan infus Daun Tapak dara dibuat dengan menimbang serbuk infus Daun Tapak dara sebanyak 5 gram, kemudian dimasukkan ke dalam panci infus dan ditambahkan air suling sebanyak 2 kali berat sampel (10 ml) dibiarkan selama 15 menit hingga semua permukaan simplisia basah, kemudian ditambahkan air 100 ml dan dioanaskan di atas tangas air selama 15 menit, dihitung mulai suhu di dalam panic infuse mencapai suhu 90° C, sambil sekali-kali diaduk. Selanjutnya didiamkan dan setelah dingin diserkai dengan kain flannel, untuk mencukupi kekurangan air ditambahkan air panas melalui ampasnya, sehingga diperoleh infus 100 ml. Untuk pembuatan infuse serbuk Daun Tapak dara 10% dan 15% digunakan cara yang seperti di atas yaitu ditimbang serbuk Daun Tapak dara masing-masing 10 g dan 15 g.
2. Pembuatan Sediaan Pilokarpin 0,002%
Diambil sediaan Pilokarpin tetes mata 10 mg sebanyak 2 ml. Dimasukkan ke dalam labu ukur dan diencerkan lagi hingga 100 ml. Dari hasil pengenceran tersebut diambil sesuai dengan volume pemberian yang dilihat menurut berat badan masing-masing hewan uji.
3. Pembuatan sediaan Atropin Sulfat 0,00013% b/v
Diambil sediaan Atropin Sulfat ampul 0,25 mg/ml sebanyak 0,5 ml, dan dimasukkan ke dalam labu ukur. Kemudian diencerkan kembali ke labu ukur dengan air suling hingga volume 100 ml. Dari pengenceran tersebut diambil sesuai dengan volume pemberian yang dilihat menurut berat badan masing-masing hewan uji mencit.
4. Pembuatan larutan koloidal Natrium CMC 1%
Ditimbang 1 g Natrium CMC, kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam 50 ml air suling panas (70°C) sambil diaduk dengan kecepatan

tinggi dengan menggunakan mixer, hingga terbentuk larutan koloidal yang homogeny. Volume dicukupkan dengan air hingga 100 ml.

5. Pembuatan suspensi Loperamid-HCl 0,006% b/v

Ditimbang 20 tablet Imodium kemudian dihitung bobot rata-rata tiap tablet, kemudian semua tablet digerus halus. Selanjutnya ditimbang 0,1028 g serbuk Imodium yang setara dengan 6 mg Loperamid HCl dan disuspensikan dengan Natrium CMC 1% dalam lumpang hingga homogeny, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, lumping dibilas dan volumenya dicukupkan dengan Na.CMC 1 % hingga 100 ml,

6. Pemilihan dan penyiapan Hewan uji (*Mus musculus*)

- a. Pemilihan hewan uji mencit (*Mus musculus*)

Dipilih hewan uji yang akan digunakan adalah mencit jantan dewasa yang berbadan sehat, dengan bobot 20-30 gram, yang berumur 2-3 bulan dan telah diadaptasikan untuk menyesuaikan diri dengan lingkungannya, selama waktu satu minggu.

- b. Penyiapan Hewan uji mencit (*Mus musculus*)

Mencit jantan dikelompokkan menjadi 7 kelompok, yaitu kelompok kontrol yang diberi air suling, kelompok yang diberi sediaan uji dan kelompok yang diberi pembanding Loperamid 0,006% b/v, Pilocarpin 0,002%, dan Atropin sulfat 0,00013 b/v. Masing-masing kelompok terdiri atas 3 perlakuan untuk konsentrasi 5%, 10% dan 15% terdiri dari 9 ekor mencit. Mencit jantan yang telah ditimbang terlebih dahulu di puasakan selama 3-4 jam.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Mencit dikelompokkan menjadi 7 kelompok, kelompok I sebagai kontrol, kelompok II, III, IV sebagai kelompok uji dan kelompok V, VI, VII sebagai kelompok pembanding. 1 jam sebelum perlakuan dimulai, mencit dipuasakan. Sesuai dengan alokasi perlakuan, kelompok I diberikan air

suling secara oral, kelompok II, III, IV masing-masing diberi infus Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) 5%, 10%, 15%, kelompok V diberi suspensi Loperamid-HCl 0,006% b/v, kelompok VI diberi Pilocarpin dengan dosis 7,5 mg/70 kg BB, dan kelompok VII diberi Atropin Sulfat dengan dosis 0,5 mg/70 kg BB masing-masing sebanyak 1 ml/20 gr BB. Kemudian mencit ditempatkan dalam bejana individual beralaskan kertas saring untuk pengamatan. 1 jam setelah perlakuan di atas semua mencit diberi *Oleum Ricini* secara peroral dengan dosis 0,75 ml untuk menginduksi diare. Respon yang terjadi pada setiap mencit diamati selang 30 menit sampai 4 jam. Kemudian selang 1 jam sampai 6 jam setelah pemberian *Oleum Ricini*. Pengamatan meliputi waktu, konsistensi feses dan efek farmakodinamik dari hewan uji tersebut dengan interval waktu 30, 60, 90 dan 120 menit.

Pengumpulan dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran dikumpulkan dari masing-masing kelompok perlakuan, selanjutnya hasil pengamatan ditabulasi dan dianalisis secara statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian Uji efek anti diare dan uji efek sistem saraf otonom pada mencit (*Mus musculus*) yang telah dilakukan maka diperoleh hasil sebagai berikut

a. Pemberian Pilokarpin dan Air suling terhadap efek Sistem Parasimpatis pada Mencit

Parameter yang diamati	N	KELOMPOK							
		Pembanding (Pilokarpin)				Kontrol (Air Suling)			
		WAKTU (menit)							
		30	60	90	120	30	60	90	120
Miosis	1	-	-	-	-	-	+	-	+
	2	-	-	+	+	+	-	-	+
	3	-	-	+	+	-	-	-	-
Vasodilatasi	1	-	-	+	+	-	-	-	-
	2	-	+	-	+	-	-	+	+
	3	-	-	-	-	+	-	-	-
Salivasi	1	+	-	-	-	-	-	+	-
	2	+	-	-	-	-	+	-	-
	3	+	-	-	-	-	-	-	-
Diare	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	+	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Hilangnya refleksi kornea	1	-	-	-	-	-	-	-	+
	2	-	-	-	+	+	-	+	+
	3	-	-	-	+	-	-	-	+
Pelupuk mata menutup	1	-	-	+	+	-	-	+	-
	2	-	-	-	+	-	-	+	+
	3	-	-	-	+	-	-	+	+

b. Pemberian Pilokarpin dan Air suling terhadap efek Sistem Simpatis pada Mencit

Parameter yang diamati	N	KELOMPOK							
		Pembanding (Pilokarpin)				Kontrol (Air Suling)			
		Waktu (menit)							
		30	60	90	120	30	60	90	120
Midriasis	1	+	+	+	-	+	-	+	-
	2	+	+	-	-	+	-	-	+
	3	+	-	-	-	-	+	-	-
Vasokonstriksi	1	+	-	+	-	+	-	+	+
	2	+	+	-	-	+	-	-	-
	3	+	-	-	+	+	+	-	-

Eksoftalmus	1	+	+	-	-	-	-	-	-
	2	+	-	+	-	-	+	-	-
	3	+	-	-	-	-	-	-	-
Kejang	1	-	-	+	-	-	-	+	+
	2	-	+	+	+	-	+	-	+
	3	-	-	+	-	-	-	-	+
Hilangnya refleks kornea	1	-	-	+	-	-	-	-	+
	2	-	-	+	+	-	-	+	+
	3	-	-	+	+	-	-	-	+
Pelupuk mata menutup	1	-	-	+	-	-	-	+	-
	2	-	-	+	-	-	-	+	+
	3	-	-	+	+	-	-	+	+

c. Data pengamatan pengaruh pemberian infus Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) terhadap efek SSO pada mencit (*Mus musculus*)

Parameter yang diamati	N	KONSENTRASI											
		5%				10%				15%			
		Waktu (menit)				Waktu (menit)				Waktu (menit)			
		30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
Miosis	1	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
	2	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+
	3	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-
Midriasis	1	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+
	2	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
	3	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Vasodilatasi	1	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
	3	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-
Vasokonstriksi	1	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+
	2	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+
	3	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+
Kejang	1	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-
	2	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
	3	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Eksoftalmus	1	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
	2	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Salivasi	1	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
	2	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+

	3	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Tremor	1	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
	2	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Peningkatan Laju Pernafasan	1	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-
	2	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
	3	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-
Diare	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Hilangnya Reflex kornea	1	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-
	2	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-
	3	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Pelupuk mata menutup	1	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+
	2	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+

Keterangan :

- a. (+) = ada efek
- b. (-) = tidak ada efek

d. Data pengamatan konsistensi dan defekasi frekuensi feses setelah pemberian minyak jarak (*Oleum ricini*)

Kelompok	Hewan ke	Defekasi frekuensi dan konsistensi Tinja setelah pemberian <i>Oleum ricini</i>										jumlah	Rata-rata
		(Jam)											
Dosis		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Kontrol	1	0	1	1	2	3	3	3	2	1	0	16	
	2	1	2	3	3	3	3	3	2	2	2	24	
	3	0	0	2	2	3	3	3	3	2	2	20	
Jumlah		1	3	6	7	9	9	9	7	5	4	60	20
Rata-rata		0,3	1	2	2,3	3	3	3	2,3	1,6	1,3		
Pembanding	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	3	
	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
	3	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	3	
Jumlah		0	2	1	1	1	1	0	1	1	0	8	2,6
Rata-rata		0	0,6	0,3	0,3	0,3	0,3	0	0,3	0,3	0		
Infus 5%	1	1	0	0	2	1	2	1	1	1	0	9	
	2	0	0	0	1	3	2	1	0	0	0	7	

	3	0	1	1	2	0	2	0	0	1	0	7	
Jumlah		1	1	1	5	4	6	2	1	2	0	23	7,6
Rata-rata		0,3	0,3	0,3	1,6	1,3	2	0,6	0,3	0,6	0		
Infus 10%	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	3	
	2	0	1	1	0	2	1	1	0	0	0	6	
	3	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	4	
Jumlah		0	1	2	2	3	3	2	0	0	0	13	4,3
Rata-rata		0	0,3	0,6	0,6	1	1	0,6	0	0	0		
Infus 15%	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4	
	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	
	3	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3	
Jumlah		0	0	0	0	3	5	1	0	0	0	9	3
Rata-rata		0	0	0	0	1	1,6	0,3	0	0	0		

Pembahasan

Dengan cara eksperimental sederhana, pada penelitian ini digunakan beberapa pengamatan, yaitu pengamatan pada pengaruh pemberian atropin sulfat, Pilokarpin, air suling dan infuse Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus L.*) terhadap efek SSO dan pengamatan konsistensi dan defekasi feses setelah pemberian minyak jarak (*Oleum ricini*).

Adapun metode Blind screening yaitu dengan mengamati tingkah laku hewan percobaan yang kemudian dihubungkan dengan farmakologi system saraf otonom yang memiliki efek simpatis dan parasimpatis.

Dalam penelitian ini penggunaan *Oleum ricini* digunakan sebagai dasar perlakuan untuk melihat efek terjadinya diare.

Adapun data perolehan hasil penelitian untuk pengamatan konsistensi tinja setelah pemberian *Oleum ricini* pada hewan uji mencit yaitu tidak berbeda nyata atau non signifikan, di mana f hitung lebih kecil dari f tabel.

Pada hasil penelitian untuk pengamatan pengaruh pemberian Pilokarpin, Atropin sulfat dan air suling terhadap efek sistem saraf otonom pada mencit. Untuk sistem saraf parasimpatis, yaitu Pilokarpin sebesar 25% dan air suling sebesar 24 %. Sedangkan untuk sistem saraf simpatis yaitu Atropin sulfat sebesar 45% dan air suling sebesar 39%, berdasarkan data

tersebut terlihat jelas bahwa pengaruh pemberian atropin sulfat dengan persentase 45% memperlihatkan efek sistem saraf simpatis, di mana atropin sulfat merupakan salah satu prototipe obat antikolinergik yang melawan farmakodinamik obat golongan kolinergik.

Pada uji efek sistem saraf otonom pada hewan uji mencit dengan pemberian infus Daun Tapak dara dengan berbagai variasi konsentrasi yaitu 5%, 10% dan 15%, diperoleh hasil pengamatan tingkah laku hewan uji seperti miosis, midriasis, vasodilatasi, vasokonstriksi, kejang, eksoftalmus, salivas, tremor, peningkatan laju pernafasan, diare, hilangnya refleksi kornea, pelupuk mata tertutup dan pembengkakan pada testis. Berdasarkan parameter tersebut diperoleh data pengamatan untuk sistem saraf parasimpatis pada konsentrasi 5% sebesar 17%, pada konsentrasi 10% sebesar 38% dan pada konsentrasi 15% sebesar 51,7%. Pada data ini dapat diketahui bahwa semakin tinggi konsentrasi infuse Daun Tapak dara yang diberikan pada hewan uji mencit, maka semakin besar pula persentase hasil yang diperoleh. Sedangkan untuk data pengamatan pada sistem saraf simpatis konsentrasi 5% sebesar 22% pada konsentrasi 10% sebesar 48,7% dan pada konsentrasi 15% sebesar 64%, data ini juga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasinya maka semakin besar pula

persentase hasil yang diperoleh. Dari kedua data tersebut di atas dapat terlihat dengan jelas bahwa sistem saraf simpatis dan parasimpatis memperlihatkan fungsi yang antagennistik. Bila yang satu menghambat fungsinya maka yang lain memacu fungsi tersebut.

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, dapat diketahui bahwa infus Daun Tapak dara dapat menghambat terjadinya diare yang diinduksi *Oleum ricini* khususnya pada hewan uji mencit dan berhubungandengan efek sistem saraf otonom (SSO), hal ini terjadi karena tumbuhan Daun Tapak dara mengandung beberapa macam alkaloid dan salah satu diantaranya adalah "tanin" yang diperkirakan mampu mengobati diare dengan cara mematikan bakteri.

PENUTUP

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Infus Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) dapat menghambat terjadinya diare.
2. Infus Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) mempunyai efek menstimulasi aktifitas sitem saraf otonom (SSO) utamanya system saraf simpatis pada mencit (*Mus musculus*)

Saran

Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang efek anti diare dan efek SSO dari Daun Tapak dara (*Catharanthus roseus* L.) dengan variasi metode dan hewan yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

Craig C.R.,Stiteel,R.E.,1982, *Moder Pharmacology* , Second Edition, Little Brown And Company, Toronto,USA,

Departemen Kesehatan RI.,1993, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Departemen Kesehatan RI.,1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Djiko Santoso.,1997, *Buku Ramuan Tradisional*, Penerbit inti Sari Mediatama, Jakarta,

Gan V.H.S.,1982, *Obat Untuk Penyakit Diare Indonesia*, Pusat Penelitian Farmasi, Bppk, Depkes RI.

Ganiswarna G,S,dkk.,1995 , *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.

Hieronymus Budi Sentoso.,1998, *Tanaman Obat Keluarga I*. Kanisius, Jakarta.

Hadi.S.,1998, *Gastroenerologi*, Bandung

Hembing Wijayakusuma,dkk.,1994, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia* . Jilid I, Pustaka Kartini, Jakarta.

Kelompok Kerja Ilmiah.,1993, *Penapisan Farmakologi*. Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik, Yayasan Pengembangan obat Bahan Alam, Phytomedica, Jakarta.

Laurence.P.N.,1987. *Clinical Pharmacology Sixth Ed Longman Singapore Publisher*. Singapore.

Pearce, E.,2002 *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*, Penerbitan.PT.Gramedia, Jakarta.

Suharyono.,1985, *Diare Akut* . Lembaga Penerbit Fakultas Ekonomi. Universitas Indonesia, Jakarta.

Steenis,Van.G.G.G.J.,1987, *Flora*. PT. Pradnya Paramita, Jakarta.

Suparman,Waspadji,S.,1990. *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid II, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Widjaja, M.C.,2002, *Diare dan Keracunan pada Balita*. Kawan Pustaka, Jakarta.