

AKTIVITAS ANTIDIARE FRAKSI ETIL ASETAT BIJI LAMTORO (*Leucaena leucocephala* (Lam) de Wit) TERHADAP TIKUS PUTIH

Saddam Husein^{1*}, Robiatun Rambe², Lintang Kautsar³, Athaillah⁴, Aswan Pangondian⁵

^{1,2,4,5} Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Haji Sumatera Utara, Medan, Indonesia

³ Prodi Farmasi Klinik, STIKES Medika Nurul Islam, Pidie, Aceh

Email: saddamhusein2401@gmail.com

*corresponding author

ABSTRAK

Lamtoro (*Leucaena leucocephala* (Lam) de Wit) merupakan tanaman yang dapat digunakan masyarakat untuk meningkatkan kesehatan dimana tanaman ini dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis yang salah satunya bermanfaat mengatasi diare. Metabolit sekunder dari lamtoro adalah alkaloid, flavonoid dan tanin yang memiliki aktivitas sebagai antidiare. Penelitian ini untuk menentukan aktivitas antidiare fraksi etil asetat biji Lamtoro yang diinduksi dengan oleum ricini terhadap tikus. Biji lamtoro diekstraksi secara maserasi dengan pelarut etanol 80%. Ekstrak etanol kemudian difraksinasi dengan pelarut etil asetat. Pengujian aktivitas antidiare fraksi etil asetat pada dosis 50, 100, 200, 400 mg/Kg bb dengan induksi oleum ricini dengan metode defekasi dengan diamati waktu timbul diare, frekuensi, konsistensi, berat feses dan durasi diare setiap 30 menit selama 6 jam dan metode transit intestinal dengan menentukan persentase jarak lintasan tinta cina. Loperamid 1 mg/kg bb digunakan sebagai kontrol positif dan Na-CMC 0,5% sebagai kontrol negatif. Fraksi etil asetat biji lamtoro (FEABL) dapat menurunkan diare berdasarkan pengamatan metode defekasi. FEABL pada dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/Kg BB memiliki aktivitas yang tidak berbeda signifikan terhadap kontrol positif ($P < 0,05$), sementara itu pada dosis FEABL 50 mg/kg bb tidak berbeda signifikan terhadap kontrol negatif ($P < 0,05$). Pada metode transit intestinal FEABL dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB aktivitasnya dalam menghambat motilitas tidak berbeda signifikan dengan loperamid ($P < 0,05$). FEABL berdasarkan pengujian aktivitas antidiare dengan memiliki efektivitas antidiare pada dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB.

Kata kunci: *Leucaena leucocephala*; antidiare; oleum ricini; defekasi; transit intestinal

ABSTRACT

Lamtoro (*Leucaena leucocephala* (Lam) de Wit) is a plant that people can use to improve health, where this plant was reported has various biological activities, one of these plants has benefit for treating diarrhea. The secondary metabolites of lamtoro are alkaloids, flavonoids, and tannins which had antidiarrheal activity. This research was to investigate the antidiarrheal activity of the ethyl acetate fraction of Lamtoro seeds induced by oleum ricini on rats. Lamtoro seeds was extracted by maceration with 80% ethanol solvent. The ethanol extract was then fractionated with ethyl acetate solvent. Investigation of the antidiarrheal activity of the ethyl acetate fraction at doses of 50, 100, 200, 400 mg/Kg bw by oleum ricini induction using the defecation method by observing the time of onset of diarrhea, frequency, consistency, weight of feces and duration of diarrhea every 30 minutes for 6 hours and the transit intestinal method by determining the percentage of distance traveled by chinese ink. Loperamide 1 mg/kg bw was used as a positive control and Na-CMC 0.5% as a negative control. The ethyl acetate fraction of lamtoro seeds (FEABL) reduced diarrhea based on observations of the defecation method. FEABL at doses of 200 mg/kg BW and 400 mg/Kg BW has activity that was not significantly different from the positive control ($P < 0.05$), meanwhile at a dose of 50 mg/kg BW FEABL was not significantly different from the negative control ($P < 0.05$). Antidiarrheal investigation using intestinal transit method showed the activity at doses of 200 mg/kg BW and 400 mg/kg BW, its motility inhibitory activity was not significantly different from loperamide ($P < 0.05$). Based on the antidiarrheal activity investigation results, FEABL has antidiarrheal activity at doses of 200 mg/kg BW and 400 mg/kg BW.

Keyword: *Leucaena leucocephala*; antidiarrheal; induction by oleum ricini; transit intestinal

PENDAHULUAN

Diare atau mencret didefinisikan sebagai buang air besar dengan feses tidak berbentuk atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Diare merupakan masalah umum untuk orang yang menderita pengeluaran feses yang terlalu cepat dan terlalu encer (Gultom et al., 2021). Kebanyakan kasus diare disebabkan gangguan transpor air dan elektrolit di usus, secara mekanik diare dapat disebabkan oleh adanya peningkatan tekanan osmotik didalam usus (sehingga menyebabkan retensi air didalam lumen); sekresi elektrolit dan air yang berlebihan kedalam lumen usus; eksudasi protein dan cairan dari mukosa; dan perubahan motilitas usus sehingga mempercepat transit. Pada umumnya terjadi berbagai proses yang saling mempengaruhi, yang mengarah pada peningkatan volume dan berat feses yang disertai persen kandungan air (Sokic-Milutinovic et al., 2022).

Diare dapat disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, obat-obatan, dan keracunan makanan. Diare akut ditandai dengan adanya infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli*, *Shigella sp*, *Salmonella sp*, virus, amuba dan oleh toksin bakteri antara lain *Staphylococcus aureus*, *Clostridium welchii* yang mencemari makanan, sedangkan diare kronis terkait dengan gangguan gastrointestinal (Shane et al., 2017; Ginting, 2021). Penyebab diare terbanyak akibat iritasi usus oleh patogen yang mempengaruhi lapisan mukosa usus, sehingga terjadi peningkatan produk sekretorik, termasuk mukus. Iritasi juga mempengaruhi peningkatan motilitas usus. Peningkatan motilitas menyebabkan banyak air dan elektrolit terbuang. Individu yang mengalami diare berat dapat meninggal (Terefe et al., 2023).

Sebagai negara tropis Indonesia sangat kaya dengan berbagai jenis tumbuhan yang secara empirik telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Obat-obat tradisional ini merupakan bagian dari kekayaan budaya bangsa yang perlu dilestarikan dengan meningkatkan kualitasnya melalui pemanfaatan ilmu pengetahuan dan teknologi (Ginting, 2017). Salah satu tumbuhan yang secara empiris telah lama digunakan sebagai obat tradisional di berbagai daerah nusantara ialah lamtoro (*Leucaena leucocephala*). Lamtoro dilaporkan memiliki berbagai aktivitas diantaranya sebagai antidiabetes, antibakteri serta antioksidan (Chowtivannakul et al., 2016; Zaky Zayed & Sallam, 2019). Pada daun dan biji lamtoro juga dapat digunakan sebagai antidiabetes (Chanwitheesuk et al., 2005; Husein et al., 2020). Menurut penelitian sebelumnya biji *L. leucocephala* dilaporkan mengandung senyawa organik berupa asam palmitat, asam pelargonat, piridin, asam miristat (antitumor dan pencegahan kanker) dan dioxolane serta mengandung metabolit sekunder berupa senyawa polifenol, alkaloid, saponin, flavonoid, tanin dan glikosida (Elbanoby, et al., 2022; Prakash et al., 2020).

Pada penelitian ini dilakukan pengujian aktivitas antidiare fraksi etil asetat biji lamtoro (FEABL) terhadap tikus putih yang diinduksi oleum ricini dan metode transit intestinal dengan mengukur panjang usus yang dilalui marker tinta cina mulai dari pylorus sampai katup ileosekal masing-masing hewan.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas laboratorium, cawan penguap, spatula, blender, eksikator, oven listrik (Stork), tanur, electric heating mantle, neraca analitik, neraca kasar, penangas air, rotary evaporator, lemari pengering, mikroskop, stopwatch, kandang tikus, sonde, spuit dan aluminium foil.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah biji lamtoro, n-heksana, etil asetat, etanol, asam asetat anhidrida, asam sulfat pekat, asam klorida pekat, kalium bromide, methanol dan air suling, oleum ricini dan tablet loperamid HCl 2 mg (tablet Imodium®).

Determinasi Tumbuhan

Identifikasi tumbuhan biji petai cina (*Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit dilakukan di Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Jl. Raya Jakarta – Bogor Km. 46 Cibinong 16911 Bogor – Indonesia.

Pemeriksaan Karakteristik Simplisia Biji Lamtoro

Pemeriksaan karakteristik simplisia meliputi pemeriksaan makroskopik, mikroskopik, penetapan kadar air, penetapan kadar sari larut dalam air, penetapan kadar sari larut dalam etanol, penetapan kadar abu total, dan penetapan kadar abu tidak larut asam (Depkes RI, 2008).

Pembuatan Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Biji Lamtoro

Pembuatan ekstrak semen *Leucaena leucocephala* dilakukan dengan metode yang digunakan oleh Husein et al., 2020. ekstrak biji petai cina kemudian difraksinasi dengan pelarut n-heksan. Sisa ekstrak dari proses fraksinasi n-heksan selanjutnya difraksinasi dengan pelarut etil asetat. Fraksi cair etil asetat dipekatkan.

Penyiapan Hewan Percobaan

Hewan percobaan diaklimatisasi selama 7 hari dengan kondisi lingkungan percobaan dan Sebelum percobaan dimulai, tikus dipuasakan selama 18 jam tetapi tetap diberi minum. Tikus putih jantan sehat, galur Wistar dengan bobot 150-200 gram dibagi dalam 6 kelompok dan setiap kelompok 5 ekor tikus (Rambe et al., 2021).

Pembuatan Suspensi Biji Lamtoro

Suspensi FEABPC dibuat dalam 4 variasi konsentrasi yaitu 50 mg/Kg BB, 100 /Kg BB, 200 mg/Kg BB, 400 mg/Kg BB. FEABPC dan loperamid 1 mg/Kg BB ditimbang, kemudian dicampur dengan suspensi Na-CMC 0,5% secara merata ad 10 mL.

Pengujian Antidiare dengan Metode Defekasi

Pengujian antidiare yang diinduksi minyak jarak. Enam puluh menit setelah pemberian minyak jarak masing-masing kelompok diberikan perlakuan yaitu kelompok suspensi Na-CMC 0,5%, FEABL dosis 50, 100, 200, 400 mg/kg BB dan suspensi loperamid secara oral. Tikus diletakkan ke dalam wadah kaca dengan alas kertas saring yang sudah ditimbang dan diamati setiap 30 menit selama 6 jam. Parameter yang diamati meliputi waktu pertama kali terjadinya diare, frekuensi terjadinya diare, konsistensi feses dan berat feses serta lama terjadinya diare (Husein et al., 2020).

Pengujian Antidiare dengan Metode Transit Intestinal

Pada metode transit intestinal, tikus diinduksi minyak jarak sebanyak 2 ml. Satu jam setelah pemberian minyak jarak masing-masing kelompok diberikan perlakuan yaitu suspensi Na-CMC 0,5%, FEABL dosis 50, 100, 200, 400 mg/kg BB dan suspensi loperamid secara oral. Satu jam setelah perlakuan, diberikan tinta cina (yamura) sebanyak 1 ml secara oral. satu jam kemudian, semua hewan dikorbankan dengan cara dislokasi tulang leher. Hewan dibedah dan ususnya dikeluarkan secara hati-hati. Diukur lintasan yang dilalui marker tinta cina mulai dari pylorus sampai katup ileosekal masing-masing hewan. Kemudian dari masing masing hewan dihitung persen lintasan yang dilalui oleh marker tinta cina terhadap panjang usus seluruhnya (Husein et al., 2020).

$$\text{indeks peristaltik} = \frac{\text{Jarak lintasan tinta china}}{\text{Panjang usus halus}} \times 100\%$$

Analisis Data

Data hasil pengamatan pengujian aktivitas diare dianalisis statistik dengan metode One Way ANOVA dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey HSD menggunakan program SPSS (Statistical Product and Service Solution) versi 24.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Determinasi

Identifikasi tanaman yang dilakukan di Herbarium Bogoriense Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor. Hasilnya menunjukkan sampel yang digunakan adalah benar biji petai cina (*Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit), suku Fabaceae/Leguminose dengan nomor surat 904/IPH.1.01/If.07/V/2019.

Hasil Pemeriksaan Karakteristik Biji Lamtoro

Hasil pemeriksaan mikroskopik serbuk simplisia menunjukkan biji lamtoro memiliki palisade bentuk silindris, panjang, berdinding sel tebal, Ca-oksalat bentuk roset, Parenkim bentuk poligonal. Karakteristik simplisia biji lamtoro memenuhi persyaratan umum pada Materia Medika Indonesia (MMI) yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel. 1 Hasil pemeriksaan karakterisasi lamtoro

No.	Karakteristik Serbuk Simplisia	Hasil Pemeriksaan (%)	MMI
1	Kadar air	8 %	-
2	Kadar sari larut dalam air	33,66 %	>30%
3	Kadar sari larut dalam etanol	7,33 %	>6%
4	Kadar abu total	3,99 %	<4%
5	Kadar abu tidak larut asam	0,99 %	<1%

Hasil Pembuatan Ekstraksi dan Fraksi Etil Asetat Biji Lamtoro

ekstrak etanol 90 g difraksinasi n-heksan menghasilkan 12,89 g fraksi n-heksan yang selanjutnya difraksinasi dengan pelarut etil asetat sehingga menghasilkan 44,19 g (FEABL).

Hasil Pengujian Antidiare dengan Metode Defekasi

Tikus dipuasakan selama 18 jam sebelum dilakukan percobaan tetapi tetap diberi minum dengan tujuan pengosongan lambung sehingga mengurangi gangguan absorpsi. Pada pengujian aktivitas antidiare yang diinduksi minyak jarak, respon yang diamati meliputi waktu awal terjadinya diare, frekuensi diare, konsistensi dan berat feses serta lama terjadinya diare.

Waktu awal terjadinya diare ditentukan dengan melihat waktu (menit) pertama hewan uji mengalami diare setelah pemberian Perlakuan. FEABL dalam memperlambat onset diare dengan pengamatan ketika terjadinya diare pertama kali setelah pemberian perlakuan. Pada kelompok FEABL dosis 200 dan 400 mg/Kg BB dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (loperamid) memiliki aktivitas yang tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) sementara dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (CMC-Na 0,5%) mencatat waktu paling cepat terhadap timbulnya diare yang dapat dilihat pada tabel 2.

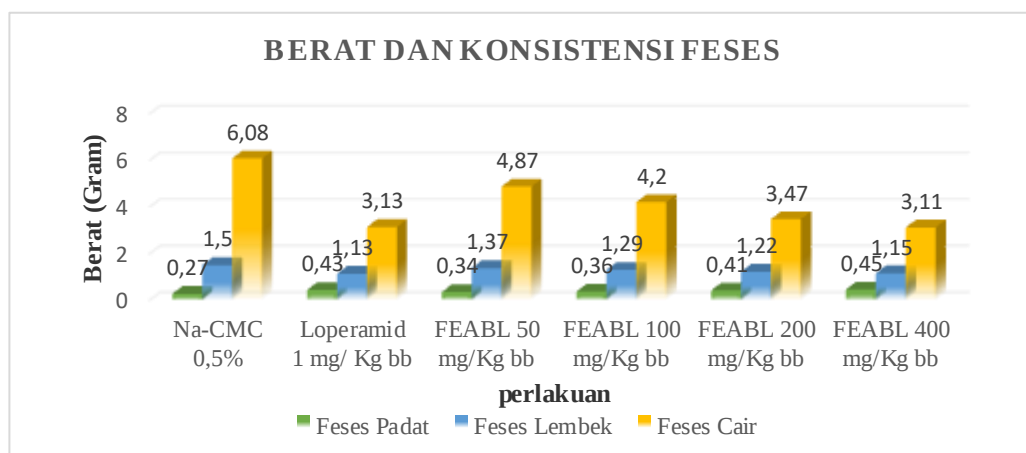
Tabel 2. Aktivitas Fraksi Etil Asetat Lamtoro terhadap diare yang diinduksi minyak jarak (Data $\pm$ SEM, n=5)

No.	Perlakuan	Onset (Menit)	Frekuensi (kali)	Durasi (Menit)
1.	Na-CMC 0,5%	56,60 $\pm$ 3,059 ⁺	6,80 $\pm$ 0,374 ⁺	285 $\pm$ 5,394 ⁺
2.	Loperamid 1 mg/Kg BB	118,80 $\pm$ 3,980 [*]	3,60 $\pm$ 0,245 [*]	176,4 $\pm$ 7,820 [*]
3.	FEABL 50 mg/Kg BB	85,60 $\pm$ 4,045 ^{*,+}	5,60 $\pm$ 0,678	219,20 $\pm$ 6,924 ^{*,+}
4.	FEABL 100 mg/Kg BB	105,80 $\pm$ 2,289 [*]	4,60 $\pm$ 0,510	208,80 $\pm$ 3,652 ^{*,+}
5.	FEABL 200 mg/Kg BB	119,60 $\pm$ 6,022 [*]	4,00 $\pm$ 0,477 [*]	179,60 $\pm$ 3,906 [*]
6.	FEABL 400 mg/Kg BB	127,40 $\pm$ 4,456 [*]	3,60 $\pm$ 0,510 [*]	169,20 $\pm$ 3,397 [*]

*P<0,05 berbeda signifikan dengan 0,5% Na CMC, +P<0,05 berbeda signifikan dengan loperamid 1 mg/Kg BB

Berdasarkan pengamatan aktivitas FEABL dalam mengurangi frekuensi diare (3,6-5,6 kali) sementara FEABL 50 mg/Kg BB tidak berbeda signifikan dengan Na CMC (6,8 kali). Pada FEABL dosis 200 dan 400mg/Kg BB menunjukkan aktivitas yang tidak berbeda signifikan terhadap loperamid ($p>0,05$). Penentuan frekuensi diare yang dilakukan menunjukkan bahwa semakin banyak terjadinya diare, maka aktivitas antidiare akan semakin melemah, begitu juga sebaliknya semakin sedikit terjadinya diare, maka aktivitas antidiare akan semakin kuat.

Konsistensi dan berat feses ditimbang serta diamati konsistensi fesesnya berupa padat, lembek dan berair. FEABL menunjukan adanya aktivitas dengan mengamati berkurangnya berat feses dengan berbagai konsistensi feses tersebut pada dosis tertentu selama pengamatan. FEABL dosis 200 dan 400 mg/Kg BB memiliki aktivitas secara signifikan sebanding dengan loperamid ($P>0,05$). Hasil pengamatan konsistensi dan berat feses dapat dilihat pada Grafik 1.

**Grafik 1.** Data konsistensi dan bobot feses (Rerata $\pm$ SEM, n=5)

Durasi diare ditentukan dengan mengamati saat hewan pertama kali diare dengan konsistensi feses berair atau lembek sampai kembali membentuk feses normal. Hasil pengamatan durasi diare menunjukkan perubahan lama terjadinya diare antara setiap kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif menunjukkan waktu terlama dibandingkan dengan kelompok lain yaitu 285 $\pm$ 5,394 menit. FEABL menunjukkan penurunan waktu diare seiring dengan peningkatan dosis. FEABL menunjukkan waktu diare tersingkat

dibandingkan dengan kelompok lain $169.20 \pm 3,397$ menit akan tetapi tidak berbeda signifikan dengan loperamid berdasarkan uji data statistik yang dapat dilihat pada tabel 2.

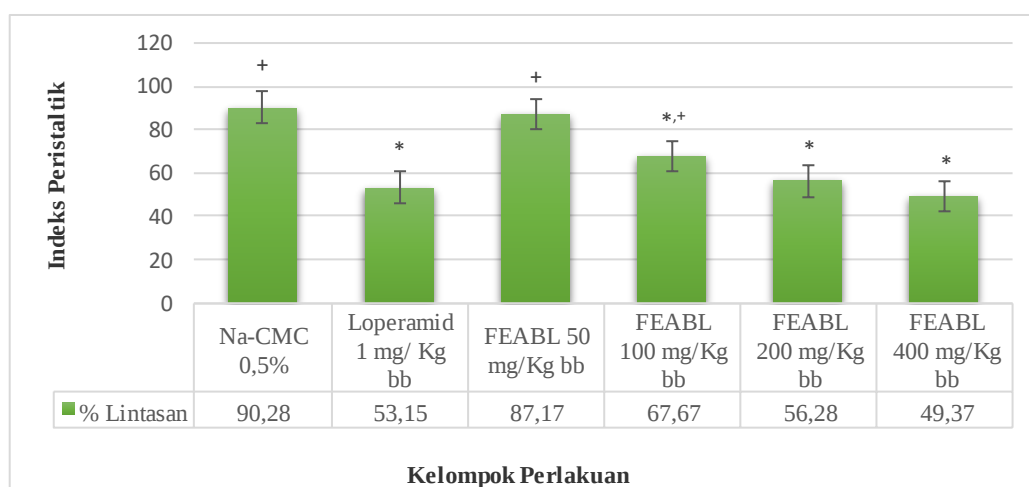
Pada penelitian ini menggunakan minyak jarak atau oleum ricini sebagai penginduksi diare dimana minyak jarak mengandung asam risinoleat . yang merupakan metabolit aktif berfungsi menginduksi terjadinya diare dengan cara menstimulasi aktivitas peristaltik di mukosa intestinal, sehingga akan mengakibatkan perubahan permeabilitas sel mukosa intestinal terhadap cairan dan elektrolit, serta meningkatkan biosintesis prostaglandin (Kifle et al., 2021). Beberapa penelitian terdahulu melaporkan bahwa minyak jarak dapat meningkatkan sintesis prostaglandin. Prostaglandin berkontribusi terhadap patofisiologi diare dan gangguan saluran pencernaan lainnya. Prostaglandin yang berhubungan dengan terjadinya diare (saluran pencernaan) adalah prostaglandin tipe E1 dan E2 (PGE1 dan PGE2) (Megersa et al., 2023).

Loperamid (loperamid hidroklorida) berfungsi sebagai kelompok kontrol positif dalam penelitian karena bertindak langsung pada reseptor opioid pada sirkuler dan longitudinal mukosa usus. Mirip dengan reseptor agonis μ lainnya, loperamide menghambat peristaltik usus dan memperpanjang waktu transit pada sistem pencernaan. Loperamide juga merangsang proses reabsorpsi dan mengubah transportasi air dan elektrolit. Dengan demikian, loperamid dapat mengurangi volume feses dan mengurangi kehilangan cairan dan elektrolit (Ferede et al., 2021).

Pengujian Antidiare dengan metode Transit Intestinal

Pengujian transit intestinal dimana tinta cina sebagai indikator yang dapat menentukan aktivitas diare dengan menghambat gerakan peristaltik usus yang dapat dilihat pada grafik 2. Berdasarkan hasil analisa statistik FEABL dosis 200 dan 400mg/Kg BB terlihat aktivitas yang sebanding dengan kontrol positif ($P>0,05$). Dalam hal ini FEABL menunjukkan kemampuannya dalam menghambat gerakan peristaltik usus terhadap tikus yang telah diinduksi oleum ricini.

Berdasarkan pengujian aktivitas antidiare FEABL dengan metode transit intestinal menunjukkan bahwa FEABL dosis 200 dan 400 mg/kg bb menunjukkan persen persen lintas marker yang sebanding dengan suspensi loperamid yang mana dapat mengurangi persentase lintasan marker tinta cina dan menurunkan jumlah feses cair dibandingkan kelompok Na CMC. Tinta cina ini berguna sebagai indikator untuk mengetahui kecepatan peristaltik usus. Intensitas efek farmakologi sebanding dengan jumlah reseptor obat yang ditempati, dimana konsentrasi obat dalam plasma lebih tinggi menghasilkan respon farmakologi yang lebih besar (Gong et al., 2017).



Grafik 2. Aktivitas FEABL terhadap indeks peristaltik (Data : Mean $\pm$ SEM, * $P<0,05$ berbeda signifikan dengan kontrol negatif, + $P<0,05$ berbeda signifikan dengan kontrol positif)

Menurut Penelitian sebelum lamtoro mengandung metabolit sekunder berupa senyawa polifenol, alkaloid, saponin, flavonoid, tanin dan glikosida. Beberapa metabolit tersebut memiliki efek antidiare sebagai antimotilitas, antisekretori dan antibakteri seperti tanin, flavonoid dan saponin (Prakash et al., 2020; Sudirman, et al., 2023). Pada penelitian (Chahyono et al., 2012) menjelaskan bahwa fraksi etil asetat lamtoro mengandung flavonoid dan saponin. Saponin dilaporkan dapat menghambat pelepasan histamin yang dapat menurunkan adsorpsi cairan pada saluran pencernaan sehingga dapat menurunkan diare. Mekanisme flavonoid dalam menghentikan diare yang diinduksi oleh castor oil adalah dengan menghambat motilitas usus sehingga mengurangi sekresi cairan dan elektrolit (Ferede et al., 2021). Pada penelitian yang lain telah menunjukkan bahwa flavonoid dapat menghambat respon sekresi usus yang disebabkan oleh prostaglandin E2 pada kondisi diare prostaglandin E2 menyebabkan hipersekresi dan bertumpuknya cairan di usus akibat resorpsi air dan elektrolit yang terganggu, sehingga meningkatkan motilitas usus dan cairan yang dikeluarkan terlalu banyak, serta menambah frekuensi defekasi (Megersa et al., 2023). Penghambatan prostaglandin akan menunda atau menghambat diare yang diinduksi oleh castor oil (Kifle et al., 2021). Aktivitas flavonoid yang lain adalah dengan menghambat pelepasan asetilkolin di saluran cerna (Zhang et al., 2020). Aktivitasnya reseptor asetilkolin muskarinik (Ach-M3) yang memiliki peran terhadap motilitas gastrointestinal dan kontraksi otot polos (Keely & Barrett, 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil data pengamatan dari penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi etil asetat biji petai cina memiliki aktivitas antidiare dan juga dapat menghambat motilitas usus ditunjukkan pada dosis 200 mg/Kg bb dan 400 mg/Kg bb yang tidak berbeda signifikan dengan loperamid.

REFERENSI

- Chahyono, T. B., Maulani, A., Ridwan, M., Niza Syarifah, A., Adekayanti, A., & Widada, H. (2012, June 22). *Antidiabetic Drug Ethyl Acetate Fraction of Leucaena leucocephala Seed Extract in Wistar Aloxan Induced*. Surakarta: Research and Application on Traditional Complementary and Alternative Medicine in Health Care.
- Chanwitheesuk, A., Teerawutgulrag, A., & Rakariyatham, N. (2005). Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand. *Food Chemistry*, 92(3), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.07.035>
- Chowtivannakul, P., Srichaikul, B., & Talubmook, C. (2016). Antidiabetic and antioxidant activities of seed extract from *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. *Agriculture and Natural Resources*, 50(5), 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2016.06.007>
- Depkes, R. I. (2008). *FARMAKOPE HERBAL INDONESIA* (Edisi .I). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Elbanoby, N. E., El-Settawy, A. A. A., Mohamed, A. A., & Salem, M. Z. M. (2022). Phytochemicals derived from *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit (Fabaceae) biomass and their antimicrobial and antioxidant activities: HPLC analysis of extracts. *Biomass Conversion and Biorefinery*. <https://doi.org/10.1007/s13399-022-03420-1>
- Ferede, Y. A., Zewdu, W. S., Zeleke, M. M., & Alemu, M. A. (2021). Evaluation of Antidiarrheal Activity of 80% Methanolic Extract of the Leaves of *Cordia africana* (Lamiaceae) in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/3627878>.
- Ginting, O.S. (2017). Perbandingan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Dari Dua Varietas Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal STIKNA*, Vol. 1, No.2, 183-188.
- Ginting, O.S. (2021). Perbandingan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* Dan *Staphylococcus aureus*. *Forte Journal*, Vol 1, No. 1, 19-25.

- Gong, X. P., Sun, Y. Y., Chen, W., Guo, X., Guan, J. K., Li, D. Y., & Du, G. (2017). Anti-diarrheal and anti-inflammatory activities of aqueous extract of the aerial part of *Rubia cordifolia*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1527-9>.
- Gultom, E.D., Rambe, R., Paramitha, R., & Ginting O.S. (2021). Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Ciplukan (*Physallis minima* L.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Forte Journal 1* (1), 26-44.
- Husein, S., Nainggolan, M., Yuandani, & Fanany, I. (2020). Evaluation of antidiarrheal activity of the ethanol extract leucaena leucocephala (Lam) de wit seed. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(A), 278–282. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4060>
- Keely, S. J., & Barrett, K. E. (2022, April 1). Intestinal secretory mechanisms and diarrhea. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, Vol. 322, pp. G405–G420. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00316.2021>
- Kifle, Z. D., Kidanu, B. B., Tadesse, T. Y., Belachew, T. F., & Atnafie, S. A. (2021). Evaluation of in Vivo Antidiarrheal Activity of Solvent Fractions of *Hagenia abyssinica* (Rosaceae) in Swiss Albino Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8828331>
- Megersa, A., Dereje, B., Adugna, M., Getahun, K. A., & Birru, E. M. (2023). Evaluation of Anti-Diarrheal Activities of the 80% Methanol Extract and Solvent Fractions of *Maesa lanceolata* Forssk (Myrsinaceae) Leaves in Mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, 15, 391–405. <https://doi.org/10.2147/JEP.S429403>
- Prakash, O., Malik, S., Rani, K., & Verma, V. (2020). Phytochemical screening and bioactive potential of pod seed extracts of *Leucaena leucocephala* linn. *Pharmacognosy Research*, 12(4), 361. <https://doi.org/10.4103/pr.pr.49.20>.
- Rambe, R., Gultom, E.D., Ginting, O.S., & Diana, S. (2021). Uji Efektivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Mencit Jantan Dengan Metode Transit Intestinal. *Forte Journal 1* (1), 01-11.
- Shane, A. L., Mody, R. K., Crump, J. A., Tarr, P. I., Steiner, T. S., Kotloff, K., ... Pickering, L. K. (2017, December 15). 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 65, pp. e45–e80. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>
- Sokic-Milutinovic, A., Pavlovic-Markovic, A., Tomasevic, R. S., & Lukic, S. (2022, May 1). Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. *Digestive Diseases*, Vol. 40, pp. 282–289. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000517111>.
- Sudirman, Firmansyah, & Syahchriyani. (2023). Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala* Lamk.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Dan *Escherichia coli*. *Fito Medicine: Journal Pharmacy and Sciences*, 15(1), 1–7. Retrieved from <http://journal.unpacti.ac.id/index.php/fito>.
- Terefe, L., Nardos, A., Debell, A., Dereje, B., Arega, M., Abebe, A. G., ... Woldekidan, S. (2023). Antidiarrheal Activities of the Methanol Leaf Extracts of *Olinia rochetiana* (Oliniaceae) Against Castor Oil-Induced Diarrhea in Mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, 15, 485–495. <https://doi.org/10.2147/JEP.S441555>.
- Zayed, M. Z., Wu, A., & Sallam, S. (2019). L. leucocephala chemistry. *BioResources*, 14(1), 996–1013. Retrieved from <https://www.nist.gov/>.
- Zhang, W., Lian, Y., Li, Q., Sun, L., Chen, R., Lai, X., ... Sun, S. (2020, October 1). Preventative and therapeutic potential of flavonoids in peptic ulcers. *Molecules*, Vol. 25. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25204626>.