

UJI EFEK ANTIDIARE EKSTRAK ETANOL DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth) METODE TRANSIT INTESTINAL DENGAN METODE PROTEKSI

Reni Juliastini¹, Gusti Ayu Rai Saputri^{2*}, Niken Feladita³

^{1,2}Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Malahayati

³Program Studi Teknologi Rekayasa Kimia Industri Politeknik Negeri Lampung

^{*}Email korespondensi : gustiayu340@gmail.com

Abstract: Antidiarrheal Effect Test of Ethanol Extract of Kenikir Leaves (*Cosmos caudatus* Kunth) Intestinal Transit Method with Protection Method. Diarrhea is a clinical symptom of digestive tract disorders characterized by repeated defecation accompanied by changes in stool concentration and consistency. This study aims to determine the antidiarrheal effect of kenikir leaf ethanol extract on male white mice using the maceration method. Antidiarrheal test was carried out using two methods, namely the intestinal transit method and the protection method. Kenikir leaves have tannin compounds that are efficacious as an astringent so that it is thought to be able to provide an antidiarrheal effect. 30 mice were divided into 6 groups. K0 was given Na-CMC, KN was given oleum ricini solution, KP was given loperamide and KU1, KU2 and KU3 were given kenikir leaf extract at a dose of 50 mg/KgBW, 100 mg/KgBW, 150 mg/KgBW orally after being induced by ricini oil. The parameters seen are intestinal measurements, and calculate the frequency and consistency of feces for 4-6 hours. And analyzed using One Way Anova statistics and Duncan's advanced test. The results showed that the treatment group at a dose of 100-150 mg/kgBW showed activity as an antidiarrheal.

Keywords: Diarrhea, Kenikir leaves, Intestinal Transit Method, Protection Method

Abstrak: Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) Metode Transit Intestinal Dengan Metode Proteksi. Diare merupakan suatu gejala klinis dari gangguan saluran pencernaan yang ditandai dengan defekasi berulang-ulang disertai perubahan dan konsentrasi feases. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antidiare ekstrak etanol daun kenikir terhadap mencit putih jantan dengan menggunakan metode maserasi. Dilakukan uji antidiare dengan menggunakan dua metode yaitu metode transit intestinal dengan metode proteksi. Daun kenikir memiliki senyawa tanin yang berkhasiat sebagai adstringensia sehingga diduga mampu memberikan efek antidiare. Mencit sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 6 kelompok. K0 diberikan Na- CMC, KN diberikan larutan oleum ricini, KP diberikan obat loperamide dan KU1, KU2 dan KU3 diberikan ekstrak daun kenikir dengan dosis 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, 150 mg/KgBB secara oral setelah diinduksi olium ricini. Parameter yang dilihat adalah Pengukuran usus, dan menghitung frekuensi dan konsistensi feases selama 4-6 jam. Serta dianalisis menggunakan statistik One Way Anova dan uji lanjut Duncan. Hasil penelitian menunjukkan kelompok perlakuan dosis 100- 150 mg/kgBB dapat menunjukkan adanya aktivitas sebagai antidiare.

Kata Kunci: Diare, Daun kenikir, Metode Transit Intestinal, Metode Proteksi

PENDAHULUAN

Diare merupakan suatu gejala klinis dari gangguan saluran pencernaan yang ditandai dengan defekasi berulang-ulang disertai perubahan bentuk dan konsentrasi feases. Penyakit diare sering terjadi pada anak dengan

rentan usia 6-12 tahun. Namun, dapat pula menyerang anak balita dan orang dewasa tergantung dari penyebabnya. Faktor yang dapat mengakibatkan diare antara lain alergi terhadap makanan dan minuman, gangguan gizi dan efek

samping dari antibiotik. Diare yang paling sering terjadi adalah yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholera* dan *Clostridium perferingens* (Jawetz dkk., 2005).

Penyebab diare adalah adanya peningkatan gerak peristaltik pada usus. Adanya peningkatan gerak peristaltik tersebut dapat mengakibatkan percepatan pelintasan kimus sehingga feses memiliki kandungan air yang tinggi pada saat meninggalkan tubuh (Widoyono, 2008).

Penyakit diare menjadi salah satu masalah besar di Indonesia dan negara-negara berkembang lainnya. Cara yang dapat diterapkan pada pengobatan diare yaitu dapat dengan melakukan pemberian cairan pada penderita diare. Selain itu penyakit diare dapat diobati dengan dietetik atau dapat menggunakan obat-obatan dan dapat menggunakan obat tradisional. Salah satu tanaman yang memiliki kemampuan sebagai obat karena kaya akan kandungan kimia bermanfaat adalah daun kenikir (Abdul dkk, 2018).

Daun kenikir termasuk dalam golongan tumbuhan tropis. Daun kenikir bersumber dari Negara Amerika Latin dan Amerika Tengah. Daun kenikir memiliki kemampuan tumbuh liar dengan mudah. Florida, Amerika Serikat, Indonesia dan Negara-negara Asia Tenggara lainnya adalah lokasi yang tepat untuk menemukan tanaman kenikir. Kandungan kimiaseperti tanin, saponin, alkaloid, polifenol, fenolik, flavon, flavonoid, serta minyak atsiri merupakan senyawa kimia pada daun kenikir. Daun kenikir yang mungkin di duga dapat menyembuhkan diare karena daun kenikir mengandung senyawa tanin (Ayu, 2016).

Berdasarkan penelitian (Apsari dkk., 2011) senyawa yang dapat digunakan sebagai antidiare adalah tanin. Menurut Tjay dan Rahardja (2007) senyawa tanin adalah senyawa kimia yang dapat digunakan dalam terapi diare simptomatis. Senyawa tanin memiliki kemampuan dalam pengobatan diare sebagai astringen karena tanin

memiliki mekanisme kerja menciutkan selaput lendir yang terdapat pada usus.

Pengujian efek antidiare daun kenikir dapat menggunakan dua metode yaitu metode transit intestinal dan metode proteksi. Metode transit intestinal dilakukan dengan membandingkan panjang usus keseluruhan dengan panjang usus yang dilalui marker (Abdul dkk, 2018). Sedangkan metode proteksi menghitung frekuensi dan konsistensi feses dalam bentuk padat maupun encer (Rahma, 2016).

Daun kenikir telah diteliti bahwa memiliki banyak kandungan kimia aktif yang bermanfaat. Kandungan daun kenikir diantaranya yaitu senyawa tanin, polifenol, flavon, flavanon, flavonoid, fenolik, alkaloid, saponin, dan minyak atsiri. Salah satu senyawa kimia yang memiliki kemampuan sebagai adstringensi adalah senyawa tanin, sehingga senyawa tersebut dapat digunakan sebagai senyawa antidiare (Widya, et al., 2008).

Berdasarkan teori tersebut, peneliti dapat melakukan penelitian terkait pengujian efek antidiare ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap mencit putih jantan dengan menggunakan dua metode yaitu transit intestinal dan metode proteksi.

METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan April - Juni 2022. Pelaksanaan dilakukan di Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Lampung dilakukan untuk skrining fitokimia dan Laboratorium Zoologi Universitas Lampung untuk melakukan perlakuan antidiare terhadap hewan uji.

Alat yang digunakan adalah oven, belender, ayakan, timbangan elektrik, alat ekstraksi evaporator, alat uji antidiare spuit injeksi 1ml, mortir, jarum tumpul peroral, sonde oral, gunting bedah, timbangan binatang, kandang plastik, kawat kasa, stopwatch, kertas saring, tabung reaksi.

Bahan yang digunakan adalah daun kenikir, etanol 96%, CMC-Na, oleum ricini, aquadest, eter, Loperamiddan hewan uji yang

digunakan adalah mencit putih jantan 2-3 bulan dengan berat 20-30 gram.

Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan *purposive sampling* (Aldi, 2016). *Purposive sampling* merupakan pengambilan sampel berdasarkan atas pertimbangan tertentu seperti ciri-ciri populasi, sifat-sifat populasi dan jenis populasi. Pengambilan sampel berdasarkan kriteria berikut Daun kenikir yang diambil yaitu hanya daunnya yang berwarna hijau dan Daun kenikir diperoleh dari pasar tradisional gantung di daerah Bandar Lampung.

Proses Pengelolaan Simplisia. Sebanyak 3kg daun kenikir dipisahkan dari kotoran-kotoran yang menempel kemudian dicuci hingga bersih dan ditiriskan, daun kenikir yang sudah bersih tersebut diletakkan diatas nampan kemudian dikeringkan dengan sinar matahari atau dimasukan kedalam oven yang bersuhu 50°C, daun kenikir yang sudah kering kemudian dihaluskan menggunakan blender sampai menjadi serbuk yang halus.

Pembuatan Ekstrak Daun Kerikir Sebanyak 500 gram daun kenikir kering ditambahkan etanol 96% sampai simplisia daun kenikir terendam sempurna. Maserasi dilakukan selama 3 kali 24 jam dan mengganti pelarut tiap 24 jam. Hasil penyarian dipekatkan dengan menggunakan Evaporator Rotary (Abdul dkk, 2018).

Skrining Fitokimia. Tabung pada ekstrak etanol Skrining fitokimia secara reaksi tabung pada ekstrak etanol 96% daun kenikir meliputi pemeriksaan tanin, flavonoid dan saponin.

Hewan uji yang digunakan adalah mencit sebanyak 30 ekor. Hewan

uji dibagi secara acak menjadi enam kelompok yakni kelompok normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok uji dengan dosis uji 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 150 mg/KgBB. Tiap kelompok terdiri dari limaekor mencit jantan. Mencit dipuaskan terlebih dahulu ±12 jam dengan tetap diberikan minum sebelum perlakuan. Mencit yang digunakan dengan bobot 20-30g berjenis kelamin jantan.

Metode Transit Intensinal, pada waktu menit ke 0, semua kelompok diberi perlakuan secara oral dan diberi larutan olium ricini untuk memberi efek diare pada mencit dan setelah 1 jam pemberian lalu dilakukan perlakuan. Kelompok normal (I) diberi larutan CMC-Na, kelompok positif (II) diberi obat Loperamid-HCl dengan volume pemberian 1ml/100gBB dan kelompok III diberi larutan *olium ricini* sebagai pembanding untuk diare dan tidak diberikan obat maupun ekstrak, dan kelompok IV, V, dan VI masing-masing diberi ekstrak etanol daun kenikir dengan dosis yaitu 50,100, dan 150mg/KgBB dengan volume masing-masing sebanyak 1ml/100gBB.

Setelah 45 menit semua hewan diberi suspensi norit secara oral 0,1ml/10gBB. Pada 65 menit semua hewan dikorbakan secara diskolasi tulang leher. Usus dikeluarkan secara hati-hati sampai teregang. Kemudian panjang usus yang dilalui marker norit mulai dari pylorus sampai ujung akhir (berwarna hitam) diukur. Masing-masing dihitung rasio normal jarak yang ditempuh *marker* terhadap panjang usus (Abdul,dkk., 2018).

$$\text{Rasio (\%)} = \frac{\text{P. usus yang dilewati marker}}{\text{P. usus keseluruhan}}$$

Metode Proteksi, olium ricini mengandung trigliserida dari asam risinoleat yang akan mengalami hidrolisis di dalam usus halus oleh enzim lipase pankreas menjadi gliserindan asam risinoleat. Pada metode ini ada dua parameter yang

akan diamati, yaitu frekuensi diare, konsistensi feses. Frekuensi diare dihitung berdasarkan berapa banyak frekuensi defekasi. Konsistensi feses dicatat berapa kali mencit mengeluarkan feses dalam bentuk padat maupun encer.

Sebanyak 30 ekor mencit putih jantan yang dipilih secara random dibagi menjadi enam kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor mencit. Satu jam sebelum percobaan dimulai, mencit dipuasakan tetapi tetap diberi minum. Sesuai alokasi perlakuan, tiap mencit diberi secara oral 25mL/KgBB mencit sesuai dengan kelompok masing-masing dan kemudian ditempatkan dalam bejana individual beralaskan kertas saring untuk pengamatan. Satu jam setelah

perlakuan, semua mencit diberi oleum ricini 0,5ml secara peroral. Respon yang terjadi pada tiap mencit diamati selang 30 menit sampai 4 jam, kemudian selang 1 jam sampai 6 jam setelah pemberian olium ricini. Parameter yang diamati meliputi konsistensi feses dan frekuensi diare (Rahma, 2016).

HASIL

Hasil ekstraksi daun menggunakan pelarut etanol 96% dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Daun Kenikir

Bobot Basah	Bobot Kering	Susut Pengerangan	Bobot Ekstrak	Rendemen (%)
6 kg	500 g	83%	35 g	7%

Pengamatan Uji Fitokimia Daun Kenikir (*Cosmos caudatus kunth*) dilakukan identifikasi untuk mengetahui kandungan metabolit aktif yang

terekstrak oleh pelarut yang digunakan. Hasil identifikasi ekstrak etanol daun kenikir dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 2. Pengamatan Uji Fitokimia

Identifikasi	Pengamatan	Hasil
Tanin	Terbentuknya warna hijau kehitaman setelah penambahan larutan FeCl ₃ 1%	+
Flavanoid	Terbentuk warna jingga ringan terhadap pengujian senyawa flavonoid	+
Saponin	Terbentuk busa namun yang dihasilkan hanya sedikit	+

Hasil Uji Aktivitas Antidiare Metode Transit Intestinal Rasio Panjang Usus Mencit

Tabel 3. Hasil Rata-Rata Rasio Transit Intestinal Panjang Usus Mencit

Kelompok	Rata-Rata Rasio (%)	Rasio Normal (%)	Keterangan
Kontrol Normal	0,07		Normal
Kontrol (+)	0,06	0,06 – 0,08 (Abdul,dkk 2018)	Normal
Kontrol (-)	0,17		Tinggi
K.U.1	0,18		Tinggi
K.U.2	0,08		Normal
K.U.3	0,08		Normal

Hasil Uji Statistik One Way ANOVA

Tabel 4. Hasil Uji Statistik One Way ANOVA

Kelompok	Mean±SD	P Value
Kontrol Normal	0,07±0,00	0,006
Kontrol (+)	0,06±0,07	
Kontrol (-)	0,17±0,17	

K.U.1	0,18±0,20
K.U.2	0,08±0,04
K.U.3	0,08±0,06

Tabel 5. Hasil *Post Hoc Test* (Uji Duncan)

Kelompok	Dosis (mg/kgBB)	Hasil	P value
Normal (CMC-Na)	-	0,07	0,04
K.U.2 (Ekstrak kenikir)	100	0,08	0,04
K.U.3 (Ekstrak kenikir)	150	0,08	0,04
Kontrol Loperamide (+)	2	0,06	0,04
Kontrol Oleum ricini (-)	150	0,17	0,10
K.U.1 (Ekstrak kenikir)	50	0,18	0,10

PEMBAHASAN

Hasil Uji Aktivitas Antidiare Metode Proteksi

Frekuensi Diare. data yang diambil pada pengamatan frekuensi diare yaitu berapa kali mencit mengeluarkan feses cair. Frekuensi diare diamati selama 1 jam pertama setelah proses penginduksian hewan uji.

Hasil pengamatan terhadap frekuensi diare pada mencit diperoleh pada masing-masing kelompok. Pada kelompok kontrol normal semua mencit mengeluarkan feses sebanyak 5-8 kali. Pada kelompok kontrol positif (loperamide) semua mencit mengeluarkan feses sebanyak 5-8 kali. Pada kelompok kontrol negatif (oleum ricini) semua mencit mengeluarkan feses sebanyak 7-8 kali. Pada K.U.1 (ekstrak kenikir 50 mg) semua mencit mengeluarkan feses sebanyak 5-7 kali. Pada kelompok K.U.2 (ekstrak kenikir 100 mg) semua mencit mengeluarkan feses sebanyak 5-7 kali. Pada K.U.3 (ekstrak kenikir 150 mg) semua mencit mengeluarkan feses sebanyak 5-8 kali.

Konsistensi Feses, pengamatan konsistensi feses dilakukan dalam 2 kali pengamatan selama 6 jam. Pengamatan pertama pada jam ke-4 (240 menit) dan pengamatan kedua pada 2 jam terakhir yaitu jam ke-6 (360 menit). Berikut data hasil pengamatan konsistensi feses pada masing-masing kelompok beserta waktu keluarnya feses.

Hasil pengamatan konsistensi feses pada kelompok normal pada pengamatan pertama dan kedua semua

mencit mengeluarkan feses padat. Pada kelompok kontrol positif (Loperamide) pada pengamatan pertama ada 3 mencit mengeluarkan feses cair. Pada pengamatan kedua ada 1 mencit mengeluarkan feses padat pada menit ke-318 dan 2 mencit tidak mengeluarkan feses. Pada kelompok kontrol negatif (Oleum ricini) pada pengamatan pertama 4 mencit mengeluarkan feses cair pada menit ke-177, 154, 199 dan 199. Pada pengamatan kedua hanya 2 mencit yang mengeluarkan feses dengan konsistensi cair pada menit ke-308 dan 316 dan 1 mencit tidak mengeluarkan feses. Pada K.U.1 (ekstrak kenikir 50mg) pada pengamatan pertama ada 3 mencit mengeluarkan feses cair pada menit ke-208, 213 dan 234. Pada pengamatan kedua ada 2 mencit yang mengeluarkan feses cair pada menit ke-295 dan 357 dan ada 2 mencit yang tidak mengeluarkan feses. Pada kelompok K.U.2 (ekstrak kenikir 100mg) pada pengamatan pertama ada 2 mencit mengeluarkan feses cair pada menit ke-172 dan 228. Pada pengamatan kedua feses berubah menjadi padat pada menit ke-267 dan 310. Ada 3 mencit yang tidak mengeluarkan feses. Pada K.U.3 (ekstrak kenikir 150mg) pada pengamatan pertama pertama ada 2 mencit mengeluarkan feses cair pada menit ke-142 dan 262. Pada pengamatan kedua feses berubah menjadi padat pada menit ke-313 dan

317. Ada 3 mencit yang tidak mengeluarkan feces.

Rasio panjang usus mencit, Hasil pengamatan terhadap rasio panjang usus mencit diperoleh bahwa nilai rasio transit intestinal pada kelompok normal (CMC-Na) adalah 0,07% yang menggambarkan rasio normal jarak yang ditempuh marker terhadap panjang usus tanpa induksi. Kelompok normal merupakan kelompok mencit yang tidak diberikan paparan maupun perlakuan. Kelompok normal biasa disebut dengan kelompok sehat. Keadaan usus yang baik adalah ketika nilai rasio transit intestinal mendekati rasio kelompok normal (Abdul dkk, 2018).

Berdasarkan hasil uji, kelompok yang memiliki rasio intestinal mendekati kelompok normal adalah kelompok kontrol positif (loperamide) dengan nilai rasio 0,06%, K.U.2 (ekstrak kenikir 100 mg) dengan nilai rasio 0,08% dan K.U.3 (ekstrak kenikir 150 mg) dengan nilai rasio 0,08%. Nilai rasio tinggi yaitu pada K.U.1 (ekstrak kenikir 50 mg) 0,18% dan kelompok kontrol negatif (*oleum ricini*) 0,17%.

Kelompok normal dan kelompok yang mendekati kelompok normal disebut kelompok sehat karena keadaan usus sedang baik artinya ada efek antidiare pada kelompok ini. Sedangkan kelompok yang nilai rasionya lebih tinggi disebut kelompok sakit, artinya tidak memiliki efek antidiare (Abdul dkk, 2018). Untuk kelompok K.U.1 hasil rasionya lebih tinggi dibandingkan K.U.2 karena pada dosis 50mg/kgBB belum adanya aktifitas maka dari itu untuk dosis 50mg/kgBB belum dinyatakan dapat mempengaruhi atau dapat menyembuhkan diare.

Hasil uji statistik One Way Anova didapatkan nilai p value 0,006 ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antar perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak etanol daun kenikir telah memberikan efek antidiare.

Uji Duncan terhadap terhadap rasio panjang usus untuk K.U.1 dan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok normal serta

kelompok positif, K.U.2 dan K.U.3. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok positif (loperamide), K.U.2 (ekstrak kenikir 100 mg) dan K.U.3 (ekstrak kenikir 150 mg) menunjukkan adanya efek antidiare. Sedangkan K.U.1(ekstrak 50 mg) dan kontrol negatif (*oleum ricini*) menunjukkan tidak adanya efek antidiare.

Berdasarkan penelitian Dwiyanti dkk (2014) bahwa daun kenikir merupakan tanaman obat yang mengandung senyawa aktif flavonoid, polifenol, saponin, tanin, alkaloid dan minyak astiri. Senyawa-senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan *Bacillus cereus*, yakni bakteri yang mengontaminasi makanan yang mengakibatkan diare. Sehingga dengan adanya kandungan senyawa-senyawa tersebut dalam daun kenikir mengakibatkan adanya efek antidiare.

KESIMPULAN

Hasil ekstraksi etanol 96% daun kenikir (*Cosmo caudatus* Kunth) didapatkan rendemen ekstraksi 7% menggunakan metode maserasi. Kandungan kimia dalam ekstrak daun kenikir terdapat kandungan tanin, flavanoid dan saponin. Ekstrak daun kenikir memiliki efek sebagai antidiare dengan dosis efektif pada dosis ekstrak 100 mg/KgBB. Penelitian ini perlu dikembangkan lebih lanjut untuk mengambil senyawa tanin yang terkandung dalam daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) yang berefek sebagai antidiare dan membuatnya dalam bentuk sediaan tablet, menguji stabilitasnya dan mengevaluasi sediaan fisiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, Alfi., dan Rindi, 2018. Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Daun Sawo (*Manilkara zapota* L.) Terhadap Mencit Jantan Dengan Metode Transit Intestinal. Universitas Muhammadiyah Mataram. Jurnal Ulul Albad.
- Apsari, Dwi, P., Susanti, H., 2011, Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Metanol Kelopak Bunga

- Rosella Merah (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) Dengan Variasi Tempat Tumbuh secara Spektrofotometri, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 2(1), 73-80.
- Ayu, Brely., dan Desy. 2015. Efek Obat Anestesi. Laporan Praktikum Farmakologi. Sekolah tinggi Teknologi Industri Dan Farmasi.
- Ayu, Etisa, 2016. Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmo caudatus* Kunth) Terhadap Kadar Glukosan Darah Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin. Skripsi. Universitas Diponegoro.
- Dwiyanti, W., Ibrahim, M., dan Trimulyono. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Bacillus cereus* Secara In Vitro. *LenteraBio* Vol. 3 No.1.
- Jawetz, Melnik., Adelberg, 2005. Mikrobiologi Kedokteran Edisi 23. Jakarta.
- Rahma A, 2016. Antidiare Perasan Segar Bakal Buah Kelapa (*Cocos nucifera* L.) Terhadap Mencit Putih Jantan Galur DDY Dengan Metode Proteksi. *Jurnal Ilmu Farmasi*.
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja, 2007, Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya, Edisi Keenam, 262, 269-271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta
- WHO, 2013. World Health Day 2013: Measure Your Blood Pressure, Reduce Your Risk. Diambil dari : <http://www.who.int>. diakses 12 mei 2015.
- Widoyono, 2008. Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan, Pencegahan Dan Pemberantasannya. Jakarta: Erlangga.
- Widya S, Indria, Prasetyorini. 2018, Toksisitas Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* kunth) Dengan Perbedaan Metode Dan Jenis Pelarut. *Jurnal*. Universitas Pakuan. *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Farmasi*.