

Granul Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val & Zijp.) sebagai Antibakteri

NELLY UYO*, SWASONO R. TAMAT, KOSASIH

Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Indonesia

Diterima: 10 Oktober 2017 – Disetujui: 12 Maret 2018

© 2018 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Kayu secang (*Caesalpinia sappan*) and *rimpang temu mangga* (*Curcuma mangga*) are medicinal plants that are efficacious for diarrhea due to bacterial infection. *Kayu secang* and *Rimpang temu mangga* contain secondary metabolite compounds capable of providing antibacterial activity, ie flavonoids. This study aimed to obtain the granule as supplies, which contain a combination of *kayu secang* and *rimpang temu mangga* with good quality, it is favored by consumers and has high antibacterial activity. Both powdered simplisia powder was kinetic with ethanol 70 % and dried by freeze drying method. Both powder extract tested the quality of raw material and test of antibacterial activity against bacteria *Escherichia coli*, *Salmonella* sp and *Shigella* sp. Both powder extracts were made granular preparations with the addition of excipients (Handbook of Pharmaceutical Excipients). The granule preparations were tested for granule quality standards and preferred levels and antibacterial activity. Data were analyzed statistically with one way ANOVA method ($p= 0.05$). *Rimpang temu mangga* extract powder added maltodextrin did not provide antibacterial activity. The granule extract of *Kayu secang* extract of formula 1 (F1) meets the requirements of granule quality standard, preferably consumer and has high antibacterial activity, i.e 18.7 mm against *E. coli* bacteria, 28.3 against *Salmonella* sp bacteria and 30.5 against *Shigella* sp bacteria.

Key words: Secang, *C. sappan*, temu mangga, extract, granule, antibacterial.

PENDAHULUAN

Diare merupakan kondisi klinis yang ditandai dengan peningkatan frekuensi dan penurunan konsistensi dari feses bila dibandingkan dengan individu normal. Pada penderita diare, frekuensi buang air besar terjadi lebih dari tiga kali dalam waktu 24 jam dengan konsistensi feses lembek atau cair (Kemenkes RI, 2011). Diare dapat disebabkan oleh infeksi maupun non infeksi. Penyebab diare yang terbanyak adalah infeksi. Diare infeksi dapat disebabkan oleh virus, bakteri, dan parasit (Zein *et al.*, 2004; Suharyono, 2008).

Laporan Jones dan Farthing tahun 2004 menyatakan bahwa di negara berkembang, diare infeksi menyebabkan kematian sekitar 3 juta penduduk setiap tahun. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), diperkirakan sekitar 31.200 anak balita di Indonesia meninggal setiap tahun karena diare infeksi (JPNN, 2012). Pada penelitian Tuhatelu *et al.* (2015) dan Zein (2004), dilaporkan bahwa bakteri penyebab diare infeksi pada anak antara lain *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Shigella* sp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella* sp., *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* (non thypoid), dan *Vibrio cholera* 01 serta *Vibrio cholera* 0139.

Penggunaan obat-obatan antimikroba dalam kasus diare yang terjadi akibat infeksi mikroorganisme, antara lain: *Tetrasiklin* yang diberikan apabila ada kecurigaan infeksi *Vibrio cholera*, *tetrasiklin* diberikan dalam dosis untuk

* Alamat korespondensi:

Mahasiswa Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Indonesia. Jl. Raya Lenteng Agung Srengseng Sawah, Jagakarsa, Kota Jakarta Selatan, 12630. Indonesia. E-mail: nelly_uyo@gmail.com

anak sebesar 12,5 mg/kg BB 4 kali sehari selama 3 hari dan dosis pada orang dewasa sebesar 500 mg 4 kali sehari selama 3 hari. *Ciprofloxacin* yang digunakan untuk kasus diare yang disebabkan oleh *Shigella*, pemberian *ciprofloxacin* pada anak adalah 15mg/kg BB 2 x sehari selama 3 hari, sedangkan pada orang dewasa sebesar 500 mg 2 x sehari selama 3 hari (WHO, 2005).

Mayoritas masyarakat negara berkembang yang hidup di pedesaan sering menggunakan obat tradisional dalam pengobatan semua jenis penyakit. Indonesia merupakan negara berkembang yang memiliki keanekaragaman hayati berupa tanaman yang 80% diantaranya berkhasiat obat. Kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan rimpang temu mangga (*Curcuma mangga* Val.) diketahui mempunyai aktivitas antibakteri yang digunakan sebagai obat diare (Badami *et al.*, 2004; Nuratmi *et al.*, 2006).

Kayu secang merupakan tanaman perdu yang sering digunakan untuk pengobatan tradisional di Asia, khususnya untuk tumor dan kanker. Dalam pengobatan tradisional Jawa, kayu secang digunakan sebagai bahan utama wedang secang yang diminum untuk mengurangi penyakit antara lain: batuk berdarah (TBC), diare, disentri, penawar racun, obat luka dalam dan luka luar, pengobatan sesudah persalinan, katarak, maag, rematik, masuk angin dan kelelahan (Badami *et al.*, 2004). Penelitian untuk mengetahui efektivitas kayu secang sebagai obat antidiare telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Kandungan tanin dan asam galat pada kayu secang berpotensi sebagai antidiare dan disentri, kandungan minyak esensial dari kayu secang juga berpotensi sebagai anti mikroba penyebab diare seperti *E. Coli*, *Shigella*, *Salmonella*, dan *Campylobacter* (Dianasari, 2009).

Temu mangga adalah suku Zingiberaceae yang memiliki karakteristik seperti kunyit namun berwarna putih, dan memiliki rasa seperti perpaduan wortel dan mangga. Temu mangga biasa digunakan di Jawa sebagai bumbu masakan dan juga sebagai obat tradisional untuk meredakan sakit perut, demam dan kanker. Beberapa penelitian juga telah melaporkan bahwa temu mangga memiliki aktivitas antioksidan,

antitumor, antifungi, antibakteri dan anti alergi (Nuratmi *et al.*, 2006; Alvianti *et al.*, 2012).

Penderita diare anak-anak di Indonesia umumnya diobati dengan antibiotik dalam bentuk tablet yang digerus (Kemenkes RI, 2011). Bentuk sediaan demikian sering dimuntahkan kembali oleh anak-anak karena bentuknya yang tidak menarik atau rasa pahit yang tertinggal di mulut. Bentuk sediaan yang menarik dan rasa yang enak diharapkan dapat meningkatkan efisiensi pengobatan diare infeksi pada anak-anak. Pada penelitian ini ekstrak kayu secang dan temu mangga dibuat dalam bentuk sediaan granul dengan warna menarik dan rasa manis, dengan kemasan individual yang baik.

METODE PENELITIAN

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini berlangsung pada bulan Januari - April 2017 di Laboratorium Jurusan Kefarmasian Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Indonesia.

Pembuatan Ekstrak Kental.

Kayu secang (*C. sappan*) dan rimpang temu mangga (*C. mangga*) yang telah diserbukkan dan dikeringkan, diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70 %, selanjutnya dilakukan uji mutu parameter non spesifik dan spesifik (Depkes RI, 2008).

Pembuatan Serbuk Ekstrak Kayu Secang dan Rimpang Temu Mangga.

Serbuk ekstrak kayu secang dari hasil ekstraksi kayu secang dibuat dengan metode pengeringan beku (*freeze drying*). Serbuk ekstrak rimpang temu mangga dari hasil ekstraksi rimpang temu mangga dibuat dengan metode pengeringan beku menggunakan maltodekstrin dengan konsentrasi 1 : 3 terhadap bobot ekstrak kental.

Pengujian Aktivitas Antibakteri Serbuk Ekstrak Kayu Secang.

Serbuk ekstrak rimpang temu mangga dan campuran serbuk ekstrak kayu secang dan

rimpang temu mangga. Uji aktivitas antibakteri masing-masing ekstrak kering kayu secang dan ekstrak kering rimpang temu mangga terhadap bakteri penyebab diare (*E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*), dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan sumuran (Cushnie & Lamb, 2005; Pratiwi, 2008). Uji aktivitas antibakteri dilakukan juga pada campuran serbuk ekstrak kayu secang dan serbuk ekstrak rimpang temu mangga terhadap bakteri penyebab diare, dengan rasio campuran 1:1, 1:2, 2:1, yang selanjutnya dipilih rasio campuran yang mempunyai aktivitas antibakteri yang tinggi.

Pembuatan Granul.

Ekstrak kering kayu secang dan ekstrak kering rimpang temu mangga yang didapatkan selanjutnya diformulasikan menjadi sediaan granul dengan metode granulasi basah (Ansel, 2005) dengan ratio perbandingan ekstrak kering kayu secang dan rimpang temu mangga 1:1, 1:2, 2:1. Granul yang dihasilkan diuji mutu granul, hedonik dan aktivitas antibakteri.

Pengujian Aktivitas Antibakteri Granul.

Uji aktivitas antibakteri secara *in-vitro* dengan metode difusi agar menggunakan sumuran. Dibuat suspensi dari masing-masing bakteri uji sebanyak 0,3 ml diinokulasikan pada media muller hinton agar (MHA). Enam sumuran pada media dibuat dengan diameter masing-masing 10 mm dengan *cork borer* steril. Sediaan granul dari

masing-masing formula (3 formula) disuspensikan dengan suspensi CMC 1 %. Masing-masing larutan granul, kontrol negatif (larutan CMC 1 %) dan kontrol positif (larutan antibiotik ciprofloxacin) diambil 100 µL, lalu dimasukkan ke dalam sumuran. Diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam dan diamati zona bening yang terbentuk disekeliling sumuran (Pratiwi, 2008).

Data hasil pengamatan dianalisis secara kualitatif berdasarkan tahapan yang dilakukan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak kayu secang dan rimpang temu mangga mengandung flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid, dan minyak atsiri. Walaupun demikian, keduanya tidak ditemukan alkaloid, kuinon, dan kumarin. Tanin ditemukan pada ekstrak kayu secang, dan tidak pada rimpang temu mangga (Tabel 1).

Menurut Cushnie & Lamb (2005) flavonoid dapat memberikan aktivitas antibakteri yang mekanisme kerjanya yaitu menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sel dan menghambat metabolisme energi. Selain itu, tanin juga diketahui memiliki aktivitas antibakteri, secara garis besar mekanisme kerja tanin adalah toksisitas tanin dapat merusak membran sel bakteri (Ajizah, 2004). Hasil penapisan fitokimia ekstrak kayu secang dan ekstrak rimpang temu mangga menunjukkan adanya flavonoid. senyawa tanin tidak terdapat pada rimpang temu mangga.

Selanjutnya dilakukan uji antibakteri dengan menggunakan metode difusi sumuran. Hasil uji antibakteri menunjukkan bahwa perlakuan kayu secang mempunyai respon yang lebih baik dibandingkan rimpang temu mangga (Tabel 2).

Serbuk ekstrak kayu secang memiliki aktivitas antibakteri terhadap ketiga jenis bakteri uji tetapi serbuk ekstrak rimpang temu mangga tidak memiliki aktivitas antibakteri. Hal ini kemungkinan disebabkan ekstrak rimpang temu mangga tidak mengandung senyawa tanin yang berfungsi sebagai antibakteri. Sehingga pada saat dikeringkan dengan metode pengeringan beku dan uji antibakteri, serbuk rimpang temu mangga

Tabel 1. Hasil Penapisan Fitokimia.

No	Penapisan Fitokimia	Hasil penapisan ekstrak	
		Kayu Secang	Rimpang Temu Mangga
1.	Alkaloid	-	-
2.	Flavanoid	+	+
3.	Saponin	+	+
4.	Tanin	+	-
5.	Kuinon	-	-
6.	Steroid/Triterpenoid	+/+	+/+
7.	Kumarin	-	-
8.	Minyak atsiri	+	+

*Keterangan: + : memberikan reaksi positif
- : memberikan reaksi negatif

Tabel 2. Hasil uji antibakteri kayu secang dan rimpang temu mangga.

Sampel	Konsentrasi (%)	Diameter daya hambat (mm)		
		<i>E. coli</i>	<i>Shigella sp</i>	<i>Salmonella sp</i>
Kayu secang	100	16,2	17,9	14,7
	50	13,3	9,6	12,7
	25	8	8	8,8
	12,5	8	8	8
Kontrol (+)		39,5	44,3	45,2
Kontrol (-)		8	8	8
Rimpang temu mangga	100	8	8	8
	50	8	8	8
	25	8	8	8
	12,5	8	8	8
Kontrol (+)		40,8	26,3	33,6
Kontrol (-)		8	8	8

Keterangan: Ø sumuran: 8 mm

Kontrol : + : larutan ciprofloksasin (10mg/10ml)

Kontrol : - : larutan CMC 1% (1 g/100ml)

tidak memberikan aktivitas antibakteri. Serbuk kayu secang pada konsentrasi 50 % masih memiliki aktivitas antibakteri terhadap ketiga jenis bakteri uji sehingga untuk membuat formula dibutuhkan serbuk ekstrak kayu secang sebanyak 50 % dari total formula yang dibuat.

Formulasi Granul Antibakteri

Pada penelitian ini, serbuk ekstrak yang digunakan dalam formulasi granul antibakteri yaitu serbuk ekstrak kayu secang, dikarenakan pada serbuk ekstrak rimpang temu mangga tidak ada aktivitas antibakteri. Sehingga serbuk ekstrak yang digunakan hanya tunggal serbuk ekstrak kayu secang. Untuk itu ekstrak tanaman tidak dikombinasikan, dan dibuat formulasi granulnya (Tabel 3).

Setiap sachet berisikan 5 gram granul antibakteri, PVP digunakan sebagai pengikat, bahan pengikat ini diperlukan untuk memberikan kekompakkan sehingga menjamin penyatuan beberapa partikel dalam sebuah butir granul. Sorbitol dan manitol digunakan sebagai pemanis dan termasuk dalam golongan sehingga aman dikonsumsi manusia, tidak menyebabkan karies gigi dan sangat bermanfaat sebagai pengganti gula bagi penderita diabetes dan diet rendah kalori, selain itu manitol juga digunakan sebagai bahan pengisi yang tidak hanya memberikan rasa

manis tetapi juga memiliki sifat alir yang baik dan waktu melarut yang cepat (Rowe *et al.*, 2009). Evaluasi parameter mutu granul yang dilakukan meliputi evaluasi organoleptik, kadar lembab, laju alir, sudut diam, distribusi ukuran partikel, waktu melarut dan uji hedonik.

Hasil Uji Antibakteri Granul

Uji aktivitas antibakteri granul menggunakan metode difusi sumur menghasilkan diameter hambat pada target uji yang beragam (Tabel 4).

Diare masih merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Diare tidak dapat dianggap sepele karena banyaknya kematian yang terjadi pada bayi dan balita serta seringnya menimbulkan kejadian luar biasa (KLB). Diare dapat disebabkan karena infeksi maupun non infeksi. Di negara berkembang seperti Indonesia, diare pada anak-anak disebabkan oleh berbagai macam patogen, antara lain *E. coli*, *Shigella sp*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella sp* dan *rotavirus*. Pengobatan diare karena infeksi bakteri biasanya diberikan antibiotik.

Telah dilakukan penelitian uji aktivitas antibakteri sediaan granul terhadap 3 jenis bakteri uji penyebab infeksi diare. Bakteri penyebab infeksi diare yang digunakan adalah *E. coli*, *Salmonella sp*, dan *Shigella sp*. Berdasarkan hasil analisis statistik uji aktivitas antibakteri sediaan

Tabel 3. Formula granul antibakteri.

No	Bahan	F1	F2	F3
1.	Serbuk ekstrak kayu secang	50	50	50
2.	Essen pisang	5	5	5
3.	Pvp	1	1	1
4.	Manitol	22	44	-
5.	Sorbitol	22	-	44

Tabel 4. Aktivitas antibakteri granul.

Sampel	Diameter daya hambat (mm)		
	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i> sp.	<i>Shigella</i> sp.
F1	18,7a	28,3a	30,5a
F2	18,5a	26,8b	31,9a
F3	18,7a	25,4b	25,7b
K (+)	36,6	36,6	39,7
K (-)	8	8	8

granul F1, F2 dan F3 terhadap ketiga jenis bakteri uji didapatkan hasil bahwa untuk bakteri *E. coli* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar ketiga formula sediaan granul yang dibandingkan dalam hal daya hambat terhadap *E. coli*. Artinya bahwa sediaan granul F1, F2 dan F3 memiliki aktivitas antibakteri yang sama terhadap bakteri *E. coli*.

Untuk bakteri *Salmonella* sp., hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar ketiga formula sediaan granul yang dibandingkan dalam hal antibakteri granul terhadap *Salmonella* sp., sehingga perlu dilakukan analisis lanjutan yakni Duncan (DMRT). Berdasarkan analisis menunjukkan bahwa sediaan granul F1 memiliki aktivitas antibakteri tertinggi dan diikuti oleh sediaan granul F2, sedangkan sediaan granul F3 memiliki aktivitas antibakteri yang kecil.

Untuk bakteri *Shigella* sp, hasil analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antar ketiga formula sediaan granul yang dibandingkan, dimana sediaan granul F2 memiliki aktivitas antibakteri tertinggi dan diikuti sediaan granul F1, sedangkan sediaan granul F3 memiliki aktivitas antibakteri yang rendah.

Dapat disimpulkan bahwa sediaan granul F1, F2 dan F3 yang telah dibuat memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri uji penyebab infeksi

diare. Hal ini dikarenakan sediaan granul F1, F2 dan F3 terdapat ekstrak kayu secang. Hasil penelitian Mohan *et al.* (2011) melaporkan bahwa pada ekstrak etanol *Caesalpinia sappan* memiliki aktivitas antibakteri terhadap beberapa jenis bakteri. Hasil penelitian Kumala *et al.* (2013) juga menunjukkan bahwa rebusan secang dapat menghambat pertumbuhan *Salmonella thyphii*. Hal ini membuktikan bahwa kayu secang memiliki aktivitas antibakteri. aktivitas antibakteri pada kayu secang dikarenakan adanya senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid dan tanin.

Adanya senyawa golongan flavonoid mempunyai kecenderungan untuk mengikat protein yang mengganggu proses metabolisme dengan cara merusak membran sel bakteri, menonaktifkan kerja enzim, berikatan dengan adhesin dan merusak membran sel (Dwidjoseputro, 2010; Simaremare *et al.*, 2017).

Ikatan kompleks senyawa flavonoid dengan protein sel bakteri melalui ikatan hidrogen menjadikan sel bakteri tidak stabil karena struktur protein sel bakteri menjadi rusak karena adanya ikatan hidrogen dengan flavonoid, sehingga protein sel bakteri menjadi kehilangan aktivitas biologinya, akibatnya fungsi permeabilitas sel bakteri terganggu dan sel bakteri akan mengalami lisis yang berakibat pada kematian sel bakteri (Herbome, 2003).

Tanin memiliki aktivitas antibakteri, secara garis besar mekanisme yang diperkirakan adalah toksisitas tanin dapat merusak membran sel bakteri. Mekanisme kerja tanin dapat mengerutkan membran sel bakteri sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri. Akibat terganggunya permeabilitas sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhan sel bakteri terhambat dan mati (Ajizah, 2004).

Berdasarkan dari ketiga formula sediaan granul yang diuji terhadap ketiga bakteri uji, sediaan granul yang memberikan aktivitas antibakteri yang tinggi adalah sediaan granul F1, hal ini dilihat dari besarnya daya hambat terhadap ketiga jenis bakteri uji.

KESIMPULAN

Sediaan granul yang mengandung kombinasi ekstrak kayu secang dan rimpang temu mangga tidak dibuat karena serbuk ekstrak temu mangga tidak mempunyai aktivitas antibakteri. Sediaan granul yang mengandung serbuk ekstrak kayu secang dapat dibuat dengan mutu yang baik. Sediaan granul telah terpilih formula 1 berdasarkan aktivitas antibakteri sebesar 18,7 mm terhadap bakteri *Escherichia coli*, 28,3 mm terhadap bakteri *Salmonella* sp., 30,5 mm terhadap bakteri *Shigella* sp dan uji kesukaan konsumen. Sediaan granul serbuk ekstrak kayu secang telah memenuhi standar mutu granul, kecuali kelembaban.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajizah, A. 2004. Sensitivitas *Salmonella thypimurium* terhadap ekstrak daun *Psidium guajava* L. *Bioscientiae*. 1(1): 31-38.
- Alvianti, F., R. Mukhtar, dan Marianne. 2012. Pengembangan degranulasi matosit tersensitisasi aktif oleh *Curcuma mangga* Val. pada mencit secara *in vitro*. *Journal of Pharmaceutict and Pharmacology*. 1(1): 44-54.
- Ansel, H.C. 2005. Pengantar bentuk sediaan farmasi. Edisi IV. Penerjemah: Farida Ibrahim. Penerbit UI Press. Jakarta. Hal.: 261-272.
- Badami, S., S. Moorkoth, and B. Suresh. 2004. *Caesalpinia sappan* a medicinal and dye yielding plant. *Natural Product Radiace*. 3(2): 75-84.
- Cushnie, T.P., and A.J. Lamb. 2005. Antimicrobial activity of flavonoid. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 26: 343-356.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope herbal Indonesia*. Edisi I. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. hal.: 26.
- Dianasari, N. 2009. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Shigella dysenteriae* beserta bioautografinya [Skripsi]. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- JPNN. 2012. Diare dominasi kematian balita di Indonesia. JPNN [serial online] 16 Oktober 2012. Diambil dari: <http://www.jpnn.com/news>. Diakses 8 Juli 2017.
- Dwidjoseputro, D. 2010. Dasar-dasar mikrobiologi. Penerbit Djambatan. Jakarta.
- Herbome, J.B. 2003. Metode fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan. Edisi II. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Jones, A.C.C., and M.J.G. Farthing. 2004. Management of infectious diarrhea. *Gut*. 53(2): 296-305.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. Situasi diare di Indonesia. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. Vol 2 triwulan 2. Jakarta.
- Kumala, S., Devana, dan D. Tulus. 2013. Aktivitas antibakteri rebusan secang (*Caesalpinia sappan* L.) terhadap *Salmonella typhii* secara *in vivo*. *Agritech*. 33(1): 46-52.
- Mohan, G., S.P. Anand, and A. Doss. 2011. Ecacy of aqueous and methanol extracts of *Caesalpinia sappan* L. and *Mimosa pudica* L. for their potensial antimicrobial activity. *South As. J. Biol. Sci*. 1(2): 48-45.
- Nuratmi, B., Y. Nugroho, and D. Sundari. 2006. Efek antidiare jus temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) dan temu mangga (*Curcuma mangga* Val.) pada tikus putih. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 16(1): 29-34.
- Pratiwi, T.S. 2008. Mikrobiologi farmasi. Penerbit Erlangga. Jakarta. Hal.: 188-190.
- Rowe, R.C., J.P. Sheskey, and M.E. Quinn. 2009. Handbook of pharmaceutical excipient. Sixth edition. Pharmaceuticall Press. Pp.: 418-681.
- Simaremare, E., D.Y.P. Runtuboi dan A. Ruban. 2017. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun gatal (*Laportea aestuans* (L.) Chew). *Jurnal Biologi Papua*. 9(1): 1-7.
- Suharyono. 2008. *Diare akut klinik dan laboratorik*. Penerbit Rhineka Cipta. Jakarta.
- Tuhatelu, N.S., O. Waworuntu, dan J. Porotuo. 2015. Pola bakteri aerob penyebab diare pada anak di instalasi rawat inap anak RSUD R.W. Monginsidi Teing. *Jurnal e-Biomedik*. 3(1): 221 - 226.
- WHO. 2005. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th Ed. World Health Organization. Geneva.
- Zein, U., H.K. Sagala, dan J. Ginting. 2004. *Diare akut disebabkan bakteri*. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Sumatera Utara.
- Zein, U. 2004. *Diare akut infeksius pada dewasa*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sumatera Utara. Sumatera.