

DIARE DAN PENGGUNAAN OBAT TRADISIONALNYA DI INDONESIA: SUATU KAJIAN LITERATUR

Heni Supiana

Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan Universitas Nahdlatul Ulama Nusa Tenggara Barat. Email: henisupiana2@gmail.com

Abstrak

Penyakit diare yang umum terjadi di Indonesia sering ditangani dan dicegah dengan mengkonsumsi obat-obatan kimia. Padahal, terdapat alternative obat tradisional yang banyak tumbuh di wilayah Indonesia dalam mengatasi penyakit diare yang di sebabkan oleh bakteri *Escherichia coli*. Salah satunya adalah daun legundi (*Vitex trifoli L.*) atau yang di kenal dengan nama daun lego bagi masyarakat Lombok Nusa Tenggara Barat, yang merupakan salah satu tanaman yang di jadikan sebagi obat tradisional dalam mengatasi penyakit seperti diare, rematik, penghangat tubuh. Studi ini menyimpulkan bahwa bahwa ekstrak etanol daun legundi (*vitex trifoli L*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *E.coli*, sehingga memadai sebagai obat tradisional dalam menangani dan menyembuhkan diare.

Kata Kunci: Diare, Daun Legundi, Bakteri *Escherichia coli*

A. LATAR BELAKANG

Diare merupakan salah satu penyakit yang ditandai dengan perubahan konsistensi feses dari frekuensi buang air besar. Seseorang yang terserang penyakit diare ditandai dengan feses lebih cair dari biasanya, atau biasanya buang air besar lebih dari tiga kali selama 24 jam. Di Indonesia diare merupakan penyakit yang masih menjadi persoalan terbesar termasuk di Negara-Negara Asia Tenggara (Irawan, 2013). Penyakit diare disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya yaitu infeksi dan noninfeksi. Diare infeksi merupakan penyakit diare yang paling banyak ditemukan yang disebabkan oleh virus, bakteri, dan parasit (Zein *et al*, 2004).

Masyarakat Indonesia sebagian besar masih mengkonsumsi obat-obatan kimia untuk mencegah diare. Penggunaan obat kimia yang tidak efektif dan tidak aman sudah menjadi salah satu permasalahan dalam bidang kesehatan (Permana dan Emelia, 2022). Penggunaan obat kimia akan berdampak tidak baik jika di konsumsi secara terus menerus. Hal ini dikarnakan bahan kimia yang terkandung dalam obat tersebut mempunyai efek samping yang berdampak pada kesehatan.

Penggunaan obat tradisional sebagai salah satu solusi untuk mengurangi penggunaan obat-obatan kimia. Obat tradisional merupakan suatu obat yang diracik dari bahan-bahan alami seperti tumbuhan. Dalam hal ini daun legundi (*Vitex trifoli L.*) sebagai salah satu tanaman yang di jadikan sebagi obat tradisional dalam mengatasi penyakit seperti rematik, penghangat tubuh. Selain itu tanaman ini dapat mengatasi penyakit diare yang di sebabkan oleh bakteri *Escherichia coli*.

Tanaman daun legundi (*Vitex trifoli L.*) atau yang di kenal dengan nama daun lego bagi masyarakat Lombok Nusa Tenggara Barat. Tanaman legundi biasanya tumbuh di area lembap dan banyak ditemukan di pinggir jalan, tapi tidak banyak masyarakat mengetahui manfaat dari tanaman legundi. Potensi daun legundi yaitu sebagai antiasma karna memiliki senyawa viteksikarpin. Tanaman ini memilik banyak manfaat karena mengandung minyak atsiri, terpenil asetat,kamfen, pinen,

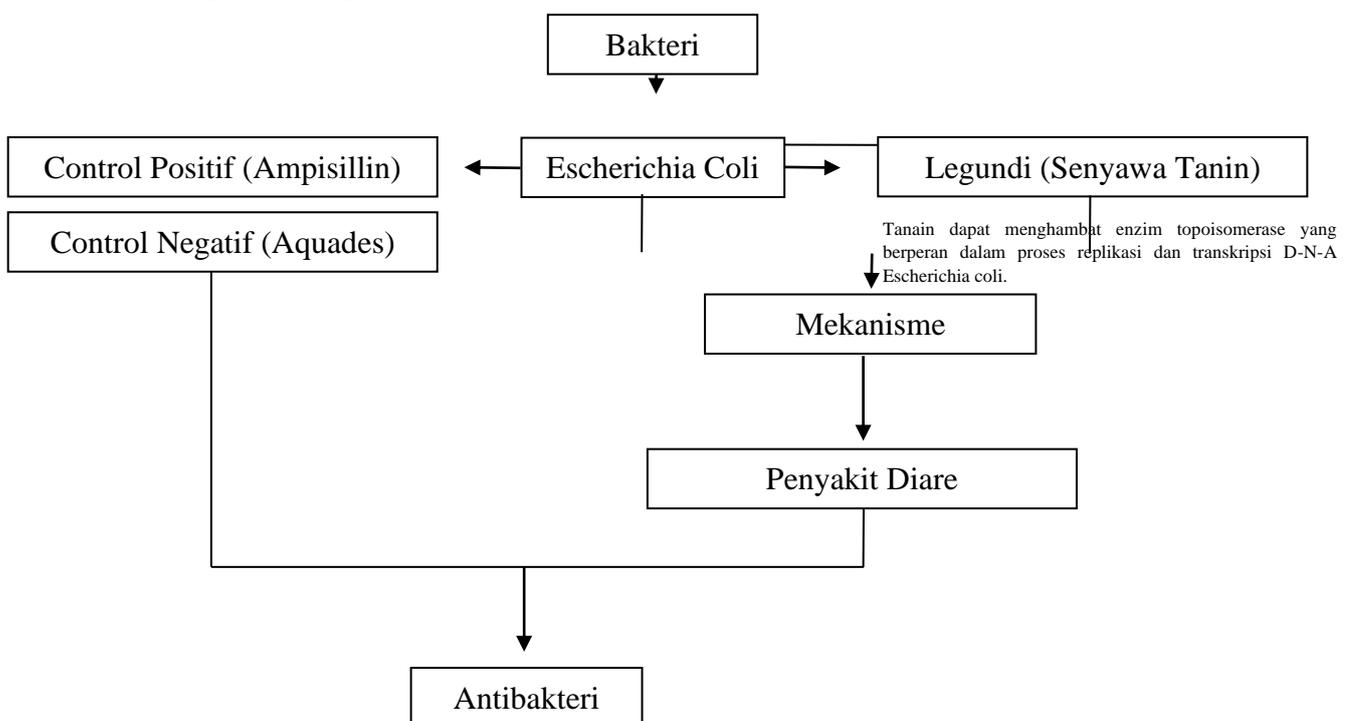
aukubin, alkohol, agnusid, viteksikarpin (kastisin), orientin, iso-orintin, dan luteolin 7, glukosida yang berkhasiat sebagai analgesik, diuretik, antifiretik, diaforetik, antelmintik, insektisida dan karminatif (Dwinatari, 2015).

Penelitian Baskaranatha 2020, mengungkapkan bahwa tanaman legundi merupakan salah satu jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai larvisida. Penelitian Khotimah Husnul, 2019 menyatakan tanaman legundi memiliki kandungan senyawa seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin, saponin. Senyawa tannin merupakan senyawa metabolit sekunder, memiliki berat molekul 500-3000. Tannin dibedakan menjadi 2 jenis kelompok yaitu tannin terhidrolisis dan tannin terkondensasi. Jenis tannin yang ada pada tanaman legundi merupakan tannin terkondensasi. Tannin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat diantaranya sebagai antigen, antibakteri, antidiare dan antioksidan.

Antibakteri merupakan suatu senyawa yang mampu menghambat atau membunuh mikroorganisme dalam konsentrasi yang kecil. Adanya aktivitas antibakteri dari suatu bahan alam tentunya dipengaruhi oleh kandungan senyawa metabolit sekunder yang berada didalamnya. Senyawa metabolit sekunder daun legundi berpotensi menghambat pertumbuhan bakteri yaitu golongan senyawa tannin yang ada pada daun legundi. Oleh karena itu untuk mendapatkan hasil yang maksimal, perlu dilakukan penelitian dengan menguji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun legundi terhadap bakteri *Escherichia coli*. Berdasarkan latar belakang tersebut, studi ini berusaha menjawab bagaimana daun legundi memiliki aktifitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* dalam menanggulangi diare di Indonesia.

B. METODE

Metode yang dipergunakan dalam studi ini adalah metode literature. Adapun kerangka konsep studi ini adalah:



C. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

1. Legundi (*Vitex trifoli* L.)



Gambar I : Tanaman Legundi

Daun legundi (*vitex trifoli* L.) merupakan salah satu tanaman yang ditemukan pertama kali di Afrika Selatan yang sudah tersebar luas di Asia, Australia dan Pasifik. Daun legundi mempunyai beberapa kandungan senyawa di antaranya flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin, safonin, dan steroid. Selain itu daunnya mengandung senyawa yaitu minyak atsiri (Husnul, 2019). Berdasarkan Klasifikasi tanaman legundi dikelompokkan menjadi beberapa kelompok yaitu :

Kingdom : *plantae*
Divisi : *spermatophyta*
Kelas : *dicotyledonae*
Ordo : *lamiales*
Family : *verbenaceae*
Genus : *vitex* L
Spesies : *vitex trifolia* linn

Tanaman legundi (*Vitex trifoli* L.) merupakan jenis tanaman bersemak, batangnya menunduk yang digunakan untuk menjalar, akarnya terdapat pada bagian bawah tumbuhan, batang bercabang dan berbulu halus ketika masih muda. Sebagian daunnya majemuk, mempunyai tangkai yang pendek, helaian daun berbentuk bulat, bagian permukaan bawah terdapat bulu-bulu halus, permukaan bawah daun biasanya berwarna pucat hijau kusam dan lebih tua. Bunga pada tanaman ini tersusun terminal, mempunyai mahkota berwarna ungu muda yang dapat berubah menjadi biru ungu, bagian luar terdapat bulu halus. Buahnya berbentuk bulat berwarna coklat gelap ketika sudah mengering.

Efek farmakologis daun legundi diantaranya adalah sebagai anti-inflamasi, obat penenang, obat demam, peradangan, meningkatkan berat badan, menyembuhkan luka, antibakteri, anti HIV, aktivitas antikanker dan antipiretik (Chan et al., 2016; Natheer et al., 2012) Sedangkan buahnya dapat digunakan untuk menghambat pembelahan dan pertumbuhan sel tumor, meredakan sakit kepala, rematik, migrain, sakit mata dan pilek. Negara China dan Korea telah memanfaatkan buah legundi kering sejak lama untuk digunakan sebagai obat asma dan beberapa penyakit alergi (Chan et al., 2016).

Tanaman legundi dapat dibudidayakan di daerah dengan ketinggian 1-100 mdpl, biasanya tanaman ini tumbuh liar pada daerah hutan jati, hutan sekunder, dan biasanya di tepi jalan dan pinggir sawah. Tanaman ini dapat tumbuh pada semua jenis tanah, namun lebih sering tumbuh ditempat yang agak kering dan terbuka (Husnul, 2019).

2. Diare

Diare merupakan perubahan feses yang menjadi lebih encer/cair selama sehari lebih dari empat kali. Infeksi bakteri, virus dan parasite adalah penyebab terjadinya diare. Selain rotavirus infeksi dari bakteri *Escherichia coli* adalah penyebab terbanyak terjadinya diare (Bakri, 2015). Faktor penyebab diare juga bisa disebabkan oleh mengkonsumsi makanan higienitas rendah dan sanitasi lingkungan yang kurang baik, karena melalui kontaminasi feses pada makanan dan air adalah alur masuknya bakteri *Escherichia coli*. Memasak bahan produk hewani dengan kurang baik juga memicu timbulnya penyakit diare akibat meningkatnya angka kuman dan resiko infeksi (Bakri, 2015).

3. *Escherichia Coli (E.Coli)*

Bakteri *Escherichia coli* hidup di dalam tanah di alam terbuka. Di negara berkembang indikator pencemaran bakteri *Escherichia coli* ini lebih tinggi di negara tropik dibandingkan di perairan subtropik. *Escherichia coli* termasuk jenis bakteri gram negatif. Infeksi saluran pencernaan bisa disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli* (Sutiknowati, 2016).

Domain : Bacteria

Kingdom : Eubacteria

Phylum : Proteobacteria

Class : Gammaproteobacteria

Order : Enterobacteriales

Family : Enterobacteriaceae

Genus : Escherichia

Spesies : *Escherichia coli*



Gambar 2 : Bakteri *Escherichia coli*

Dalam teknologi rekayasa genetika yang biasa di gunakan adalah bakteri *Escherichia coli* sebagai vektor dalam mengembangkan gen-gen tertentu yang ingin disisipkan. *Escherichia coli* mudah dalam penanganannya, cepat pertumbuhannya dan kemampuan dalam mencerna asam organik (asetat), dan garam anorganik (amonium sulfat) sebagai sumber nutrisi karbon dan nutrisi menjadi alasan bakteri ini banyak digunakan. Gula, protein dan lemak adalah nutrisi yang dibutuhkan bakteri *Escherichia coli* hampir mirip dengan manusia. Peran bakteri *Escherichia coli* ini sangat besar juga dalam teknik rekombinasi (D-N-A) dan menjadi media kloning. Model riset bakteri *Escherichia coli* menjadi aplikasi untuk jenis bakteri lainnya.

Escherichia coli selalu dilibatkan di bidang bioteknologi, karena struktur genetik yang sederhana, sehingga dapat memudahkan dalam merekayasa. Di dalam usus besar manusia, bakteri *Escherichia coli* dapat menekan pertumbuhan

bakteri jahat, dan memiliki peran sebagai mikrobiota usus bakteri ini membantu proses pencernaan, dan pembusukkan makanan sisa dalam usus besar.

4. Antibiotik

Antibiotik merupakan zat-zat kimia yang diproduksi oleh fungi dan bakteri, mempunyai kemampuan dalam mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan untuk manusia toksisitasnya relative kecil. Antibiotik salah satu zat turunan, kelompok yang termasuk dalam zat tersebut dan semua senyawa-senyawa sintetis yang berkhasiat sebagai antibakteri di produksi secara semi-sintetis. Antibiotik di hasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi yang berfungsi sebagai penghambat atau pembasmi mikroba lain (jasd renik /bakteri). Mikroba yang biasanya merugikan manusia yaitu menyebabkan infeksi pada manusia.

Antibiotik di bagi menjadi dua berdasarkan sifat toksisitas selektif yaitu antibiotik sebagai penghambat pertumbuhan bakteri disebut bakteristatik dan antibiotik sebagai pembasmi bakteri disebut bakterisida. Sedangkan berdasarkan aktifitasnya, antibiotik dibagi menjadi dua yaitu antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) berfungsi sebagai penghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan negatif, contohnya Tetraksiklin. Antibiotik spektrum sempit (*narrow spectrum*) hanya aktif pada beberapa jenis bakteri, contohnya Penisilin G.

Hasil dari suatu penelitian ditemukan prevalensi resistensi antibiotik *Escherichia coli* terhadap Ampisilin 73%, Trimetroplim atau Sulfametoksazol 56%, Kloramfenikol 43%, dan Siprofloksasin 22%. Bakteri *Escherichia coli* merupakan salah satu bakteri yang sudah banyak mengalami resistensi terhadap antibiotik yaitu sebanyak 43% (Yuana, 2016).

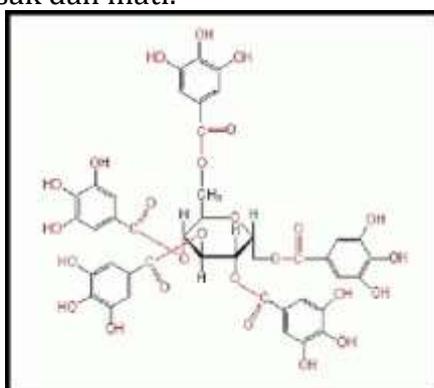
Ampisillin merupakan antibiotik golongan penisilin yang sampai saat ini masih digunakan secara luas sebagai obat pilihan untuk pengobatan infeksi bakteri pada berbagai bagian tubuh. Hal ini dikarenakan ampisillin mempunyai spektum antimikroba yang luas, dimana senyawa ini aktif terhadap *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *meningitis*, *Salmonella typhi*, dan *Escherichia coli*. Ampisillin banyak digunakan dalam pengobatan infeksi pada saluran napas dan saluran seni, gonorrhoe, dan meningitis (Nofita, 2016).

Faktor intraksi dan efek samping penicillin adalah pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan efek yang tidak bisa diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya. Sebagai contoh pemberian siprofloksasin bersamaan dengan trofilin dapat meningkatkan kadar trofilin dan dapat beresiko terjadinya henti jantung atau kerusakan otak permanen. Demikian juga pemberian doksisisiklin bersama dengan digoksin akan meningkatkan efek toksik dari digoksin yang bisa fatal bagi pasien (farahim, 2020).

1.3 Tanin

Tanin merupakan senyawa yang berasal dari tumbuhan yang dapat menjadikan kulit hewan mentah menjadi siap pakai karena berpotensi menyambung silang protein, tanin juga berperan dalam mengurangi penyerapan makanan karena mengendapkan mucosa protein dalam permukaan usus halus, tanin dimanfaatkan berbagai pengobatan diare, pendarahan dan mereduksi

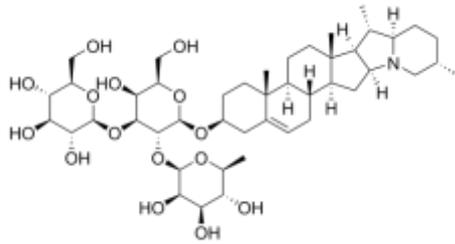
ukuran tumor (Kusumo, 2017). Sibuea, 2015 menerangkan bahwa definisi umum senyawa tanin adalah senyawa polifenol yang dapat membentuk kompleks dengan protein dan mempunyai cukup tinggi berat molekul yaitu lebih dari 1000. Campuran polifenol tidak mengkristal merupakan senyawa kompleks dari tanin. Pada hewan dan tumbuhan tanin adalah pemberi warna coklat, dengan beberapa ion logam seperti; ion besi, kalsium tembaga, dan magnesium senyawa tanin membentuk warna kehitaman. Tanin dapat mudah larut dalam pelarut polar yaitu; air, dioksan, aseton dan alkohol, sedangkan pelarut non polar seperti; eter, kloroform, dan benzena tanin tidak dapat larut. Tanin dibedakan menjadi dua berdasarkan strukturnya yaitu; tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Katekin, asam galat dan asam kafeat merupakan senyawa dari tanin. Tanin dimanfaatkan sebagai; sumber antioksidan, bahan penyamakan kulit pada industri tekstil, pengkelat logam, pengawet daging/ikan dan zat warna. Hidayah, 2016 menyatakan bahwa polimer gallic dan ellagic acid merupakan tanin yang mudah terhidrolisis yang berikatan dengan molekul gula, sedangkan polimer senyawa flavonoid dengan ikatan karbon-karbon berupa catechin dan gallo catechin merupakan tanin terkondensasi. Tanin terkondensasi berasal dari hijauan (leguminosa). Tanin terkondensasi bisa didapatkan dari tumbuhan pakupakuan, gymnospermae, angiospermae, yang utama pada tumbuh-tumbuhan berkayu. Mekanisme aktivitas antibakteri dari senyawa tanin yaitu merusak membran sel bakteri, dapat menginduksi pembentukan ikatan senyawa kompleks terhadap enzim atau substrat mikroba dari senyawa astringent tanin (Noer, 2016). Jadi, tanin menempel kemudian terhidrolisis oleh polipeptida mengakibatkan bakteri rusak dan mati.



Gambar 3. Struktur Kimia Tannin

1.4 Saponin

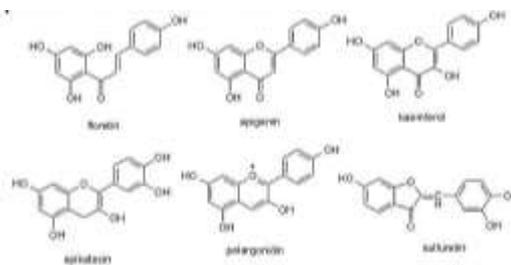
Saponin merupakan suatu glikosida yang memiliki aglikon berupa saponin. Saponin dapat menurunkan tegangan permukaan air, sehingga akan mengakibatkan terbentuknya buih pada permukaan air setelah dikocok. Sifat ini mempunyai kesamaan dengan surfaktan. Penurunan tegangan permukaan disebabkan karena adanya senyawa sabun yang dapat merusak ikatan hidrogen pada air. Senyawa sabun ini memiliki dua bagian yang tidak sama sifat kepolarannya. Struktur kimia saponin merupakan glikosida yang tersusun atas glikon dan aglikon. Bagian glikon terdiri dari gugus gula seperti glukosa, fruktosa, dan jenis gula lainnya. Bagian aglikon merupakan saponin. Sifat ampifilik ini dapat membuat bahan alam yang mengandung saponin bisa berfungsi sebagai surfaktan (Nurzaman *et al*, 2018).



Gambar 4 : Struktur Kimia Saponin

1.5 Flavonoid

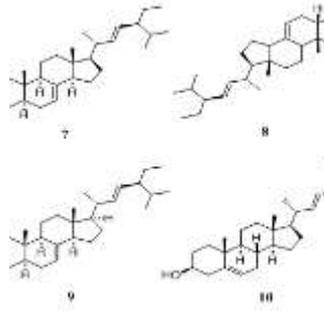
Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6 . Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya. Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya. Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas antioksidatif flavonoid sebagai salah satu kelompok antioksidan alami yang terdapat pada sereal, sayursayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan caramendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Redha, 2010).



Gambar 5 : Struktur Kimia Flavonoid

1.6 Terpenoit

Terpenoid merupakan kelas metabolit sekunder yang tersusun oleh unit isopren yang berkarbon 5 (-C5) yang disintesa dari asetat melalui jalur asam mevalonik. Terpenoid juga merupakan kelas metabolit sekunder terbesar yang memiliki jenis senyawa yang beragam. Struktrur terpenoid yang beragam dapat berupa molekul linier hingga polisiklik, dengan ukuran dari hemiterpen berunit lima karbon hingga karet yang memiliki ribuan unit isoprene. Berdasarkan jumlah unit isoprene yang dimilikinya, terpenoid diklasifikasikan menjadi hemiterpen, monoterpen, sesquiterpen, diterpen, triterpen, tetraterpen dan politerpen (Hartati, 2016).



Gambar 6 : Struktur Kimia Terpenoit

1.7 Alkaloid

Alkaloid merupakan salah satu metabolisme sekunder yang terdapat pada tumbuhan, yang bisa dijumpai pada bagian daun, ranting, biji, dan kulit batang. Alkaloid mempunyai efek dalam bidang kesehatan berupa pemicu sistem saraf, menaikkan tekanan darah, mengurangi rasa sakit, antimikroba, obat penenang, obat penyakit jantung dan lain-lain (Aksara, 2013). Akan tetapi beberapa senyawa golongan alkaloid bersifat racun sehingga diperlukan adanya identifikasi senyawa golongan alkaloid yang dapat diketahui manfaatnya. Pada kehidupan sehari-hari alkaloid selama bertahun-tahun telah menarik perhatian terutama karena pengaruh fisiologinya terhadap bidang farmasi, tetapi fungsinya dalam tumbuhan hampir sama. Hal ini disebabkan karena alkaloid bersifat basa, sehingga dapat mengganti basa mineral dalam mempertahankan kesetimbangan ion dalam tumbuhan (Ningrum, 2016).

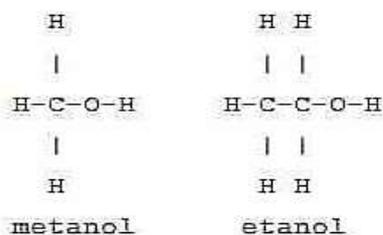


Gambar 7 : Struktur Kimia Alkaloid

1.8 Etanol

Etanol adalah larutan yang jernih, tidak berwarna, volatil dan memiliki bau yang khas. Etanol dapat mengakibatkan rasa terbakar dalam konsentrasi tinggi saat kontak dengan kulit. Molekul etanol mengandung gugus hidroksil yang berikatan dengan atom karbon, dan termasuk dalam kelompok alkohol. Etanol banyak dimanfaatkan dalam industri berbahan mentah berupa gula. Etanol diproses dengan cara fermentasi gula. Pemanfaatan etanol biasa juga digunakan untuk pelarut organik dan anorganik, bahan dasar industri asam cuka, ester, spirtus, asetaldehid dan bahan baku pembuatan etil dan etil ester. Etanol merupakan salah satu alkohol yang dapat dikonsumsi dan

sebagai pelarut dalam bermaca bahan kimia yang di manfaatkan untuk kegunaan manusia seperti; parfum, prasa, pewarna makanan, dan obat obatan (Subuea,2015).Novaryatiin, 2018 mengungkapkan bahwa dalam penelitiannya menggunakan pelarut etanol didasari karena etanol mampu melarutkan senyawa metabolit sekunder dan termasuk dalam pelarut universal.Etanol aman digunakan dan tidak bersifat racun.



Gambar 8: Struktur Kimia Metanol dan Etanol

Etanol bersifat polar,polar adalah senyawa yang memiliki muatan positif dan negative yang berbeda (pengkutuban muatan), sebagai hasil ikatan dengan atom seperti nitrogen,oksigen,atau belerang. Senyawa polar yang terbentuk akibat adanya suatu ikatan antara electron pada unsur-unsurnya.Hal ini terjadi karena unsur yang berikatan tersebut mempunyai nilai keelektronegatifan yang berbeda.Air adalah salah satu contoh senyawa polar.Atom oksigen dalam molekul air memiliki elektronegatifitas yang lebih besar dari pada atom hydrogen yang terkait secara kovalen, menghasilkan pergeseran dipol di mana ikatan tersebut berbobot positif pada ujung hydrogen.

D. KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun legundi (*vitex trifoli L*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *E.coli*, sehingga daun legundi yang banyak ditemukan di wilayah Indonesia memadai sebagai obat tradisional dalam menangani dan menyembuhkan diare.

DAFTAR PUSTAKA

- Bakri Z., Moch Hatta., Nasrum M., 2015, Deteksi Keberadaan Bakteri Escherichia coli O157:H7 pada Feses Penderita Diare dengan Metode Kultur dan PCR, JST Kesehatan, April 2015, 5(2) : 184 - 192.
- Baskaranatha, Putu, Bagus O., Sudarmaja, I, Made., Swastika, I, Kadek. 2020. Efektivitas ekstrak etanol daun legundi (*Vitex trifoli L.*) Sebagai larvisida pada larva *Aedes eagypti*.Jurnal Medika Udayana.Vol.2, No.6.
- Dwinatari, Indrawan, Kurnia., Murti, Yosi, Bayu. 2015. Pengaruh waktu pemanenan dan tingkat maturasi daun terhadap kadar viteksikarpin dalam daun legundi (*Vitekx trifoli L.*). Vol.20 (2), p 105-111. Traditional Medicine Journal.
- Geetha, V., A. Doss, dan P. A. Doss. 2004. Antimicrobial Potential Of Vitex Trifolia Linn. Ancient Science of Life, 23(4), 30-32. Journal Pubmed.Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22557139>.Diakses pada 21 Oktober 2019.
- Irawan, Alfa Yosi, 2013. Hubungan antara Aspek Kesehatan Lingkungan dalam PHBS Rumah Tangga dengan Kejadian Penyakit Diare di Kecamatan Karangreja Tahun 2012.Unnes Journal of Public

Health.<http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ujph/article/view/3537/317>
8Diakses : 8 Agustus 2014

- Khotimah, Husnul. 2019. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol 70% daun legundi (*Vitex trifoli* L.) Terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Natheer, S. E., Sekar, C., Amutharaj, P., Rahman, M. S. A., & Khan, K. F. (2012). Evaluation of antibacterial activity of *Morinda citrifolia*, *Vitex trifolia* and *Chromolaena odorata*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(11), 783–788. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.435>
- Nurpiah. 2020. Identifikasi dan uji aktivitas ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.) terhadap bakteri *Escherichia coli*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Nahdlatul Wathan Mataram.
- Permana, Derry., Emelia, Rida. 2022. Analisis penggunaan obat rasional pengobatan diare non spesifik di apotek kimia farma 167 Cimahi. *Jurnal social dan sains*. Vol.2, No.1. Politeknik Piksi Ganesha Bandung.
PHBS rumah tangga dengan kejadian penyakit diare di Kecamatan Karangreja tahun 2012. *Unnes Journal of Public Health*. UJPH 2 (4). Universitas Negeri Semarang. Indonesia.
- Yuana, Derryl, Agustin. 2016. Gambaran penggunaan antibiotic dengan resep dan tanpa resep dokter di beberapa apotek di area Jember Kota. Fakultas Farmasi. Universitas Jember.