

Vol. 08 No. 02 Oktober 2012

ISSN 0216-9487

Jurnal Ilmiah

KONSERVASI HAYATI



Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) doc. Rosy

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| Efektivitas Ekstrak Akar dan Daun Pecut Kuda <i>Stachytarpetha jamaicensis</i> (L) Vahl Dalam Menghambat Pertumbuhan Jamur <i>Candida albicans</i> Penyebab Kandidiasis Vaginalis | 1-6 |
| Welly Darwis, Marika Hafiedzani, R.R. Sri Astuti | 7-17 |
| Jenis-Jenis Tumbuhan di Kawasan Hutan Lindung Bukit Daun Yang Dimanfaatkan oleh Masyarakat Desa Tebat Monok Kepahiang Propinsi Bengkulu | |
| Rochmah Supriati, Steffanie Nurliana, Marina Susyanti | |
| Peran Populasi Cacing Tanah (<i>Pontoscolex corethrurus</i> Fr. Mull) Terhadap Pertumbuhan dan Produksi Tanaman Kangkung (<i>Ipomoea reptans</i> Poir) Organik | 18-26 |
| Darmi, Rochmah Supriati, Melati Purnama Sari | |
| Efektivitas Minyak Atsiri Daun Kemangi (<i>Ocimum basillicum</i> L.) Sebagai Bahan Aktif Losion Antinyamuk <i>Aedes aegypti</i> L. | 27-32 |
| Syalfinaf Manaf, Helmiyetti, Ely Gustiyo | |
| Karakteristik Populasi Keong Kere (<i>Parmarrion pupillaris</i>) Pada Pembibitan Kayu Afrika (<i>Maesopsis eminii</i> Engl) di Desa Tempel Rejo Curup | 33-40 |
| Nanna Okta R. Walyana, Darmi, Rizwar, Syarifuddin | |
| Siklus Hidup Jenis Kupu-Kupu Papilionidae yang Dipelihara Pada Tanaman Inang Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>) | 41-55 |
| Helmiyetti, Rosa Dewa Maya Praja, Syalfinaf Manaf | |

**EFEKTIVITAS EKSTRAK AKAR DAN DAUN PECUT KUDA
Stachytarpetha jamaicensis (L) Vahl DALAM MENGHAMBAT PERTUMBUHAN
JAMUR *Candida albicans* PENYEBAB KANDIDIASIS VAGINALIS**

Welly Darwis¹, Marika Hafiedzani¹, R.R. Sri Astuti¹

¹⁾ *Jurusan Biologi FMIPA Universitas Bengkulu*

Jl. WR. Supratman, Gedung T UNIB Bengkulu

e-mail : wellydtbgdsati@rocketmail.com

Accepted, May 15th 2012; Revised, June 10th 2012

ABSTRACT

The research has been conducted from April to June 2011. It was aimed to find out the effective concentration of root and leaf extract of *Stachytarpetha jamaicensis* (L) Vahl for inhibiting growth the *Candida albicans*. *Stachytarpetha jamaicensis* (L) Vahl root and leaf was extracted by maceration method with five treatments/concentration root and leaf extract (2.5%, 3.75%, 5%, 6.25%, 7.5%). The antifungal test was using paper disc diffusion method by six replications. The result showed that the most effective concentration was a of root extract 5% and leaf extract 2.5%, it was able to inhibit the growth of *Candida albicans* with inhibitory zone diameter 5.08 mm. It was more effective as antifungal for *Candida albicans* better than Ketoconazol.

Key words: *Stachytarpetha jamaicensis*, *Candida albicans*, *candidiasis vaginalis*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain atau dari hewan ke manusia. Penyakit ini dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, virus, dan parasit. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh jamur di Indonesia masih relatif tinggi, dan obat antijamur relatif lebih sedikit dibandingkan dengan antibakteri (Sukandar, *dkk.*, 2006). Perkembangan infeksi jamur di Indonesia sebagai negara dengan iklim tropis disebabkan oleh curah hujan yang tinggi dan kelembaban yang tinggi sehingga pertumbuhan jamur menjadi sangat baik. Penyakit jamur erat kaitannya dengan kebiasaan dan tingkat kebersihan perorang. Oleh karena itu, lingkungan yang padat penduduk dengan sanitasi yang kurang, dan tingkat sosial ekonomi rendah juga dapat memacu perkembangan infeksi jamur. Infeksi akan terjadi bila mikroba yang masuk ke dalam tubuh menyebabkan

berbagai gangguan fisiologis normal tubuh (Wattimena, *dkk.*, 1991). Salah satu infeksi pada manusia yang disebabkan oleh jamur adalah kandidiasis vaginalis, yang merupakan salah satu infeksi yang disebabkan oleh genus *Candida* pada mukosa vagina dan daerah sekitar vulva. Penyebab utama infeksi ini umumnya adalah *Candida albicans* (Tjampakasari, 2006).

Pada manusia, dalam keadaan normal, *C. albicans* bersarang di mulut, saluran pencernaan, dan vagina tanpa menimbulkan gejala. Pada saat keasaman vagina berubah atau terjadi perubahan keseimbangan hormonal, *C. albicans* bisa berkembang secara berlebihan sehingga menimbulkan gejala yang menyebabkan sekret vagina kental seperti keju (keputihan, lekore, fluor albus), rasa terbakar di vagina, vulva dan atau rasa gatal di daerah sekitar vulva menjadi penyebab iritasi atau vaginitis terbanyak. Penyakit ini dapat diobati dengan

beberapa cara, misalnya secara modern dapat menggunakan antimikotik dari golongan Imidiazol (Ketokonazol dan Mikonazol) dan dari golongan Triazol (Flukanazol) (Tjay dan Rahardja, 2007). Selain dengan pengobatan modern, pengobatan infeksi kandidiasis vaginalis juga dapat dilakukan dengan pengobatan secara tradisional, misalnya dengan menggunakan tumbuhan obat. Salah satu tumbuhan berkhasiat obat yang dapat dimanfaatkan sebagai obat alami untuk berbagai penyakit adalah tumbuhan pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* (L)Vahl). Hampir seluruh bagian tumbuhan ini dapat dijadikan obat, seperti akar, bunga, batang atau pun daunnya. Pecut kuda mempunyai rasa pahit dan bersifat dingin. Beberapa bahan kimia yang terkandung dalam pecut kuda diantaranya glikosida, flavonoid, tanin, saponin, terpenoid, dan alkaloid (Putera, 2010). Penyakit yang dapat diobati dengan menggunakan tanaman ini antara lain infeksi dan batu ginjal, rematik, sakit tenggorokan, pembersih darah, haid tidak teratur, keputihan dan hepatitis A (Anonim, 2008).

Penggunaan akar dan daun pecut kuda sebagai antijamur *C.albicans* pernah dilakukan secara terpisah pada penelitian sebelumnya, sedangkan penggunaan kombinasi ekstrak akar dan daun tanaman pecut kuda sebagai antijamur sampai saat ini belum ada informasi yang dipublikasikan. Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian dengan tujuan untuk mendapatkan konsentrasi yang efektif dari kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda dalam menghambat pertumbuhan jamur *C. albicans* penyebab kandidiasis vaginalis.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan April hingga Juni 2011 di Laboratorium Mikrobiologi dan Genetika FMIPA Universitas Bengkulu, menggunakan Rancangan Acak Lengkap Faktorial yang terdiri atas dua faktor yaitu ekstrak akar dan

ekstrak daun pecut kuda. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji ANOVA dua faktorial. Beberapa alat yang digunakan antara lain cawan, tabung reaksi, gelas kimia, erlenmeyer, pipet ukur, labu ukur, gelas ukur, jarum ose, inkubator, autoklaf, rotary evaporator, refrigerator, penangas air, neraca analitik, shaker, laminar air flow, vortex, kertas saring (Whatman-42), kaca arloji dan lumpang porselin. Selain menggunakan bahan utama berupa akar dan daun tumbuhan pecut kuda serta isolat jamur *Candida albicans*, dibutuhkan bahan pendukung lainnya seperti media *Sabouraud Dekstrose Agar* (SDA), *Sabouraud Dekstrose Broth* (SDB), HCl, etanol 95%, aquades serta tablet Ketokonazol untuk membuat larutan antibiotik sebagai pembanding.

Pembuatan ekstrak akar dan ekstrak daun pecut kuda

Akar dan daun pecut kuda didapatkan dari daerah Kandang Limun Kota Bengkulu masing-masing sebanyak 3 kg, kemudian dicuci bersih. Akar dan daun dipotong-potong halus kemudian dikeringanginkan sampai layu. Setelah itu, masing-masing akar dan daun dimasukkan dalam pelarut etanol 95%, diaduk dan dilanjutkan dengan perendaman selama 5 hari. Selanjutnya dilakukan penyaringan untuk memisahkan filtrat dari ampas. Hasil saringan (pelarut filtrat) diuapkan dengan menggunakan rotary evaporator sehingga didapatkan masing-masing ekstrak kental akar dan ekstrak kental daun pecut kuda. Ekstrak akar dan ekstrak daun tersebut masing-masing dibuat dalam beberapa variasi konsentrasi yang berbeda.

Uji awal penentuan *minimal inhibitor concentration*

Stok konsentrasi dengan pengenceran ekstrak akar dan daun pecut kuda mulai dari 0% (kontrol), 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%,

7%, 8%, 9%, 10%. Pada cawan petri dituangkan media SDA sebanyak 10 ml steril dan dibiarkan memadat, kemudian suspensi jamur disebarkan pada permukaan media dan diletakkan kertas cakram steril yang telah dicelupkan ke dalam masing-masing ekstrak akar dan ekstrak daun pecut kuda. Masing-masing pengujian ekstrak dalam konsentrasi yang berbeda dilakukan dengan 3 kali pengulangan. Media uji tersebut kemudian diinkubasi di dalam inkubator selama 3x24 jam pada suhu 37°C. Diamati zona bening yang terbentuk sebagai petunjuk terjadi penghambatan pertumbuhan jamur *C. albicans*. Dari zona bening yang diperoleh, ditentukan median konsentrasi yang menghambat dalam kategori sedang (50- 80%) untuk menentukan kisaran *minimal inhibitor concentration* ekstrak akar maupun ekstrak daun.

Uji efektivitas kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda

Sebanyak 10 ml media SDA steril dimasukkan ke dalam masing-masing cawan petri dan dibiarkan memadat, kemudian disebarkan suspensi jamur dengan menggunakan kapas steril agar suspensi tersebut merata pada media. Setiap cawan petri diberi masing-masing 2 buah kertas cakram yang telah dicelupkan ke dalam setiap jenis kombinasi konsentrasi ekstrak akar dan daun pecut kuda yang sudah didapat dari uji *minimal inhibitor concentration* (konsentrasi A1%; A2%; A3% ; A4%; A5% untuk ekstrak akar dan B1%; B2%; B3%; B4%; B5% untuk ekstrak daun), sehingga terbentuk 25 macam variasi konsentrasi larutan uji.

Uji masing-masing kombinasi konsentrasi ekstrak akar dan daun pecut kuda dilakukan dengan 6 kali pengulangan. Begitu juga halnya uji larutan pembanding ketokonazol kadar 1 mg/ml. Media uji diinkubasi di dalam inkubator selama 3x24 jam pada suhu 37°C. Pengamatan zona

bening yang terbentuk di sekitar kertas cakram dilakukan hingga ukurannya stabil. Zona bening yang terbentuk menunjukkan kemampuan daya hambat larutan uji terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda

Dari hasil uji awal (*Minimal Inhibitory Concentration*), diambil variasi konsentrasi terkecil yang mempunyai daya hambat terbaik (atau 70-80 % daya hambat terbaik). Berdasarkan uji awal diperoleh variasi konsentrasi yang akan diuji lanjut pada efektivitas yaitu konsentrasi 2,5%, 3,75%, 5%, 6,25% dan 7,5%. Hasil pengujian efektivitas kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda disajikan pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 terlihat bahwa ekstrak akar dan daun pecut kuda mampu menghambat pertumbuhan jamur *C. Albicans* dengan hasil respon hambat yang beragam. Kemampuan zona hambat terhadap pertumbuhan *Candida albicans* yang tertinggi yaitu pada kombinasi A4B1 (6,25% ekstrak akar dan 2,5% ekstrak daun), dan A5B3 (7,5% ekstrak akar dan 5% ekstrak daun) dengan diameter zona hambat pada masing-masing sebesar 5,33 mm.

Pada umumnya, diameter zona bening cenderung meningkat sebanding dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak. Tetapi terlihat juga ada beberapa konsentrasi yang lebih besar mengalami penurunan diameter zona bening. Perbedaan kecepatan difusi senyawa antijamur pada media agar serta adanya senyawa metabolit lainnya yang terdapat di dalam ekstrak yang digunakan dapat mempengaruhi efektivitas dari masing-masing konsentrasi yang digunakan, karena beberapa senyawa ada yang bersifat antagonis (melemahkan) dan ada pula yang bisa bersifat sinergis (menguatkan atau meningkatkan efektivitas) ketika digunakan secara bersamaan pada konsentrasi tertentu.

Tabel 1. Rerata zona hambat kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis*) terhadap *Candida albicans*

| Konsentrasi ekstrak akar Pecut Kuda (%) | Konsentrasi ekstrak daun Pecut Kuda (%) | | | | |
|---|---|-----------|---------|-----------|----------|
| | B1 (2,5) | B2 (3,75) | B3 (5) | B4 (6,25) | B5 (7,5) |
| | Diameter zona bening (mm) | | | | |
| A1 (2,5) | 3,91* | 3,66* | 3,58* | 4,5** | 4,33** |
| A2 (3,75) | 4,16** | 4,08* | 5,08*** | 4,33** | 5*** |
| A3 (5) | 5,08*** | 4,83** | 4,66** | 3,75* | 4,16** |
| A4 (6,25) | 5,33*** | 4,16** | 5,16** | 4,66* | 4,16** |
| A5 (7,5) | 5*** | 5** | 5,33** | 5,16* | 4,83** |
| Ketokonazol | 4,12 | | | | |

Keterangan : * = respon hambat lemah, ** = respon hambat sedang, ***= respon hambat tinggi (Mengacu pada Davis dan Stout, 1971)

Kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda mampu menghambat pertumbuhan jamur *C.albicans* diduga karena adanya kandungan senyawa-senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, terpenoid, saponin, tanin dan juga alkaloid. Seperti yang diungkapkan oleh Pelczar dan Chan (1986), pengaruh senyawa-senyawa bioaktif, terutama senyawa golongan flavonoid yang merupakan turunan dari fenol yang terdapat pada pecut kuda ini dapat bertindak sebagai antijamur karena sebagian besar fenol dapat menghambat sintesis protein dengan cara menghilangkan struktur tersier dan sekunder ikatan protein pada membran sel sehingga membran sel menjadi hancur dan kemungkinan fenol untuk menembus ke dalam intisel sehingga dapat menyebabkan jamur tidak berkembang ataupun terhambatnya pertumbuhan. Fenol dapat membentuk kompleks dengan ergosterol yang terdapat dalam membran sel jamur, kompleks tersebut menyebabkan pori-pori membesar pada sel jamur. Lewat pori-pori inilah komponen kecil dari isi sel jamur keluar seperti asam nukleat dan protein lainnya. Hal tersebut bila terus berlangsung akan menyebabkan kematian sel jamur. Sedangkan alkaloid adalah zat aktif dari tanaman yang berfungsi sebagai obat dan

aktivator kuat bagi sel imun yang menghancurkan bakteri, virus, jamur dan sel kanker. Aniszewki (2007) dalam Gholib (2009) menambahkan bahwa aktivitas antijamur dari alkaloid juga menghambat sintesis protein dengan cara menghambat esterase, dan DNA dan RNA polimerase, menghambat respirasi sel, dan berperan dalam interkalasi DNA.

Penghambatan pertumbuhan jamur dari aktivitas senyawa bioaktif tumbuhan ini hampir sama dengan mekanisme penghambatan dari antijamur yang digunakan sebagai baku pembanding ketokonazol. Tjay dan Rahardja (2007) menyatakan bahwa pada antijamur ketokonazol yang menghasilkan kadar plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jenis jamur, mekanisme penghambatannya yaitu pada biosintesis ergosterol dalam sel jamur yaitu dengan menghambat enzim P450 sitokrom, menimbulkan ketidakteraturan membran sitoplasma jamur dengan cara mengubah permeabilitas membran dan mengubah fungsi membran dalam proses pengangkutan senyawa-senyawa essensial yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik sehingga mengganggu sintesis ergosterol yang merupakan komponen penting dari membran sel jamur.

Tabel 2. Hasil analisis sidik ragam pengaruh konsentrasi kombinasi ekstrak akar dan daun Pecut kuda terhadap pertumbuhan *C. albicans*

| SK | JK | DB | KT | F Hit. | F 5% | Tabel F 1% |
|----------------|--------|-----|------|--------|------|------------|
| Pengaruh utama | | | | | | |
| Faktor A | 3,47 | 4 | 0,86 | 0,61 | 2,44 | 3,47 |
| Faktor B | 17,82 | 4 | 4,45 | 3,17* | 2,44 | 3,47 |
| Interaksi AB | 20,75 | 16 | 1,3 | 0,92 | 1,72 | 2,15 |
| Galat | 173,92 | 125 | 1,4 | - | - | - |
| Total | 215,96 | 149 | - | - | - | - |

Keterangan: F.K. = Faktor Koreksi, G = Jumlah Umum, JK = jumlah kuadrat, n = jumlah ulangan sampai ke-i, A= ekstrak akar, B= ekstrak daun, AB =kombinasi ekstrak akar dan daun, *= berbeda nyata (significant different). F hitung > F tabel pada taraf nyata 5% pada uji ekstrak daun analisis statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan

Tabel 3. Hasil uji BNJT (Beda Nyata Jujur Tukey) ekstrak daun pecut kuda terhadap *Candida albicans* penyebab Kandidiasis vaginalis

| Perlakuan (%) | Rerata (mm) |
|---------------|-------------|
| 3,75 | 4,35a |
| 6,25 | 4,48a |
| 7,5 | 4,5a |
| 2,5 | 4,7a |
| 5 | 4,76a |

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf yang sama berarti berbeda tidak nyata

Berdasarkan hasil yang telah diperoleh dari diameter zona bening/ zona hambat kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda, untuk mengetahui adanya pengaruh perbedaan konsentrasi kombinasi ekstrak akar dan daun Pecut kuda terhadap *C. albicans*, dilakukan analisis dengan menggunakan uji ANOVA. Dari hasil analisis sidik ragam diperoleh bahwa perlakuan ekstrak daun menunjukkan pengaruh yang berbeda nyata antar konsentrasi perlakuan (Tabel 2).

Pada Tabel 2 terlihat bahwa perlakuan kombinasi ekstrak akar dan daun (interaksi AB) menunjukkan pengaruh yang tidak berbeda nyata. Hal ini dapat disebabkan karena adanya interaksi yang tidak sinergis antar senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung pada ekstrak akar dan ekstrak

daun jika dikombinasikan. Selain itu, kemungkinan ini terjadi karena adanya senyawa antagonis pada ekstrak akar yang menghambat kerja senyawa pada ekstrak daun. Antagonisme adalah keadaan saling mengganggu atau menghambat kerja satu sama lain atau satu zat kimia mengganggu kerja zat kimia lain jika diberikan bersamaan atau digabung. Oleh sebab itu, ekstrak daun lebih efektif dan berpengaruh jika tidak dikombinasikan dengan ekstrak akar.

Secara statistik hasil uji BJNT ekstrak daun pecut kuda mempunyai pengaruh yang tidak berbeda nyata pada setiap perlakuan konsentrasi terhadap pertumbuhan *C.albicans* (Tabel 3). Akan tetapi, dari hasil uji biologis menunjukkan, bahwa kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda dengan kombinasi konsentrasi 2,5% , 3,75% , 5% ,

6,25%, 7,5% lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan jamur *C. albicans* dibandingkan dengan antijamur Ketokonazol 1 mg/ml. Dari keseluruhan konsentrasi antar perlakuan, kombinasi konsentrasi pada A4B1 (6,25% ekstrak akar dan 2,5% ekstrak daun) dan A5B3 (7,5% ekstrak akar dan 5% ekstrak daun) memberikan pengaruh yang efektif terhadap penghambatan pertumbuhan *C.albicans* dengan diameter zona bening terbesar dibandingkan konsentrasi lainnya. Namun, perlakuan pada A3B 1 (5% ekstrak akar dan 2,5% ekstrak daun) dengan diameter zona bening 5,08 mm dinilai lebih baik dan lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* dibandingkan A4B1 dan A5B3 karena konsentrasinya lebih kecil namun mempunyai daya hambat yang besar.

SIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Konsentrasi yang efektif dari kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda (*S. jamaicensis* (L) Vahl) dibandingkan dengan antijamur Ketokonazol 1 mg/ml dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans* adalah kombinasi konsentrasi 5% ekstrak akar dan 2,5% ekstrak daun. Secara statistik, hasil uji efektivitas kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda menunjukkan pengaruh yang tidak berbeda nyata dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Namun, berdasarkan hasil uji biologis menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan jamur *C. albicans* dibandingkan dengan antijamur ketokonazol 1 mg/ml.

Saran

Disarankan untuk penelitian selanjutnya untuk menguji kombinasi ekstrak akar dan daun pecut kuda sebagai antijamur lainnya dan antibakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2008. *Buku Pintar Tanaman Obat*. Redaksi Agromedia. Jakarta.
- Davis, W.W., T.R. Stout. 1971. Disc Plate Method of Microbiological Anti-biotic Assay. *Microbiology*. 22: 659-665.
- Gholib, D. 2009. *Uji Daya Hambat Daun Senggani (Melastoma malabathricum L) Terhadap Trichophyton mentagrophytees dan Candida albicans*. Balai Besar Penelitian Veteriner. Bogor.
- Pelczar, M. J. dan C. S. Chan. 1988. *Dasar-Dasar Mikrobiologi*, Jilid 1. Terjemahan R.S. Hadioetomo, T. Imam, S.S. Tjitrosomo, S. L. Angka. UI-Press. Elements of Microbiology. Jakarta.
- Putera, I.B.S.A.K. 2010. Antimicrobial Activity and Cytotoxic Effects Of *Stachytarpheta jamaicensis* (L) Vahl Crude Plant Extracts. *Tesis Faculty of Biosciences and Bioengineering*. Universiti Teknologi Malaysia
- Sukandar, Y.E , A.G. Suganda, dan G.U. Pertiwi. 2006. Uji Aktivitas Antijamur Salep dan Krim Ekstrak Daun Ketapang *Terminalia cattapa* L. Pada Kulit Kelinci. *Majalah Farmasi Indonesia*. 17 (3) 123 - 129
- Tjampakasari, R.C. 2006. *Karakteristik Candida albicans*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jakarta. Jakarta.
- Tjay, H.T. dan K. Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting*. Edisi 6. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta.
- Wattimena. R.J, N.C. Sugiarto, M.B. Widiyanto, E.Y. Sukandar, A.A. Soemardji, dan A.R. Setiadi. 1991. *Farmakodinami dan Terapi Antibiotik*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.