



Research

AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP *Staphylococcus* *aureus*

Arya Gangga Dewanti Gita Maharani¹, Sukiman¹, Kurniasih Sukenti¹, Ernin Hidayati¹, and Sarkono^{1,*}

¹Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mataram

*Correspondence: Sarkono; sarkonobiologi@unram.ac.id.

Citation: Maharani et al. (2022).
Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun
Pepaya (*Carica papaya* L.)
terhadap *Staphylococcus aureus*,
SJBIOS, Vol.1 (1): 39-47

Editor: Tri Wahyu Setyaningrum

Received: May 08, 2022

Accepted: June 01, 2022

Published: June 15, 2022



Copyright: © 2022 Maharani et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Abstract: *Staphylococcus aureus* is one of the pathogenic bacteria that causes pyogenic infections that lead into several diseases such as ulcers, acne, throat infections, food poisoning, and pneumonia. Papaya leaves (*Carica papaya* L.) contains flavonoid, tannins, alkaloids, and saponins that has functioned as an antibacterial. The aim of this research to test the effectiveness extracts of 96% ethanol, ethyl acetate, n-hexane, and infusion of aquadest of papaya leaves, as well as to see the effect of the concentration of the best extracts using the sumuran method. The results were carried out by measuring the diameter of the clear zone formed in each extract. Ethyl acetate extract of papaya leaves had the highest activity with a clear zone diameter 21.5 mm, followed by aquadest, n-hexane, and 96% ethanol infusion extract with each clear zone has diameter 15.8 mm, 13.0 mm, and 0.0 mm. The higher the concentration of the extract, the higher the inhibitory power, this can be seen from the results of the measurement of the clear zone of papaya leaf ethyl acetate extract with a concentration range of 80%, 60%, 40%, and 20%, respectively 21.5 mm, 13, 0mm, 8.5mm, and 0.0 mm. This shows that papaya leaves (*Carica papaya* L.) can be used as an antibacterial against *Staphylococcus aureus*.

Keywords: *Antibacterial, Staphylococcus aureus, papaya leaves*

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus adalah salah satu kelompok bakteri gram positif yang hampir semua strainnya bersifat patogen. Infeksi *Staphylococcus aureus* bersifat piogenik yang ditandai dengan terjadinya peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses. Beberapa penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini adalah bisul, jerawat, impetigo, infeksi tenggorokan, pneumonia, meningitis, keracunan makanan, dan sindrom syok toksik [1].

Penggunaan obat-obatan tradisional khususnya dari tumbuh-tumbuhan untuk membantu meningkatkan kesehatan masyarakat sudah cukup meluas. Daun pepaya merupakan salah satu bagian tanaman yang sering dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional [2] karena daun pepaya mengandung senyawa kimia yang bersifat antiseptik, antiinflamasi, antifungal, dan antibakteri yang terkandung diantaranya adalah tanin, alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan saponin [3]. Daun pepaya secara tradisional kerap digunakan sebagai obat untuk



meredakan nyeri sendi, demam, meluruhkan haid, jerawat, penyembuhan luka bakar, dan menambah nafsu makan.

Pada penelitian Maria [4] diperoleh hasil bahwa ekstrak etanol 96% daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan metode difusi agar Kirby Bauer. Penelitian Maria hanya menggunakan etanol 96% sebagai pelarut saat ekstraksi dengan metode maserasi, hal ini menyebabkan tidak semua senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada daun pepaya bisa terekstrak karena berbeda pelarut akan berbeda pula metabolit sekunder yang terekstrak dari sampel.

Tahap pengembangan berikutnya perlu dilakukan uji aktivitas antibakteri dengan menggunakan pelarut dengan jenis kepolaran berbeda yaitu etanol (polar), etil asetat (semi polar) dan n-heksana (non polar) yang bertujuan untuk menarik metabolit sekunder yang ada pada ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sehingga mengetahui pelarut mana yang paling tinggi aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus*, serta dilarutkan dalam aquades untuk memudahkan pengaplikasian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) di masyarakat. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas antibakteri dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan pelarut berbeda terhadap *Staphylococcus aureus* hasil kajian ini diharapkan dapat menjadi pemanfaatan sumber daya lokal yang murah sebagai obat untuk penyakit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* di masyarakat.

METODE

Preparasi Simplisia

Pembuatan simplisia dimulai dengan memilih daun pepaya California segar berwarna hijau tua yang diambil pada tangkai ke 5 dan 6 dari pucuk paling bawah sebanyak 3 kg. Daun pepaya yang telah dicuci bersih dan dipotong kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari. Simplisia diblender hingga menjadi serbuk halus [5].

Ekstraksi dengan Metode Maserasi

Simplisia daun pepaya dimaserasi dengan cara merendam 100 gram simplisia dalam masing-masing pelarut yaitu etanol 96%, etil asetat, dan n-heksana sebanyak 300 ml, setelah itu ditutup rapat dan didiamkan selama 4 hari sambil sesekali diaduk. Residu yang dihasilkan dari penyaringan pertama direndam kembali dengan masing-masing pelarut sebanyak 150 ml selama 2 hari sambil sesekali diaduk. Dilakukan pemisahan residu dan filtrat kedua, dimana filtrat pertama dan kedua dicampur menjadi satu memperoleh ekstrak cair daun pepaya. Ekstrak cair tersebut kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* untuk memisahkan ekstrak dari pelarutnya sehingga mendapatkan ekstrak kental [6]. Ekstraksi infudasi dilakukan dengan cara merendam 30 gram serbuk simplisia daun pepaya kedalam 100 ml aquades yang telah dipanaskan pada suhu 90°C selama 15 menit [7] sambil diaduk lalu disaring untuk mendapatkan ekstrak infusa daun pepaya.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri dilakukan menggunakan metode sumuran pada media Muller Hinton Agar yang dibuat dengan cara menghomogenkan 8,5 gram serbuk MHA ke dalam 250 ml aquades dan disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 20 menit [8]. Media steril dituang ke dalam cawan petri dan dibiarkan memadat, setelah itu digoreskan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan *cotton swab* diatas media MHA yang sudah memadat. Tip steril digunakan untuk membuat sumuran pada media agar [6]. Ekstrak daun



pepaya dari masing-masing pelarut yaitu ekstrak etanol 96%, etil asetat, n-heksana, dan infusa dengan konsentrasi 80%, kontrol positif berupa antibiotik eritromisin 500mg, dan kontrol negatif DMSO diteteskan pada sumur yang terdapat pada tiap cawan petri sebanyak 100 µl dengan 3 kali ulangan. Kemudian diinkubasi dengan suhu 37°C selama 1x24 jam. Setelah diukur zona bening yang terbentuk dari keempat ekstrak tersebut, maka ekstrak yang memiliki zona hambat paling kuat diuji kembali dengan berbagai konsentrasi yakni 20%, 40%, dan 60% untuk menguji konsentrasi optimum sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*.

Analisis Data

Analisis data diperoleh dari hasil ekstraksi daun pepaya dan perhitungan diameter zona bening yang terbentuk dalam uji antibakteri yang disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Secara ringkas perhitungan diameter zona bening dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

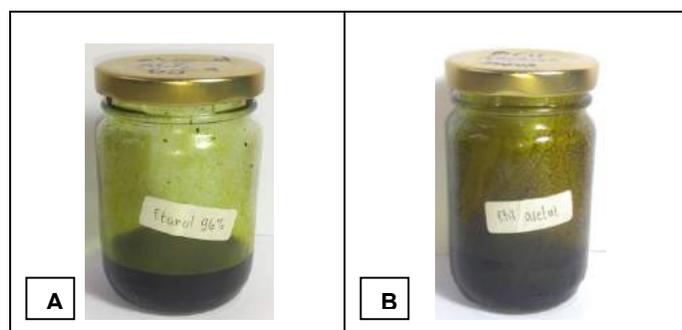
$$\text{diameter zona hambat} = \left(\frac{d \text{ horizontal} + d \text{ vertikal}}{2} \right) - d \text{ sumuran}$$

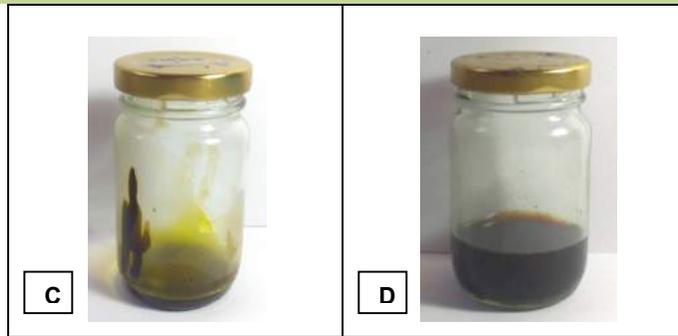
HASIL

Ekstrak Daun Pepaya

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas ekstrak daun pepaya dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Data yang tersaji pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.1 menunjukkan perbedaan dari ekstrak daun pepaya tiap pelarut.

Ekstrak Daun Pepaya	Volume (ml)	Warna	Viskositas
Etanol 96%	21	Hijau tua kehitaman	Cair
Etil Asetat	20	Hijau tua kekuningan	Agak kental
N-heksana	4	Hijau tua kehitaman	Kental
Aquades	24	Kuning kecoklatan	Kental



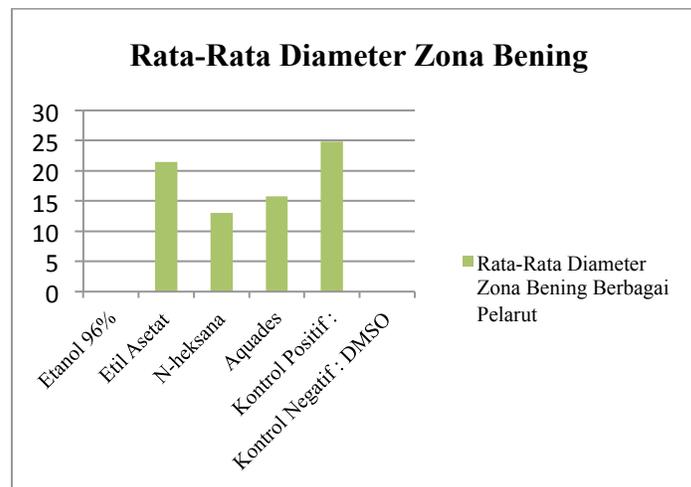


Gambar 4.1 Hasil ekstraksi daun pepaya menggunakan berbagai pelarut, yaitu: (A) ekstrak etanol 96% (B) ekstrak etil asetat (C) ekstrak n-heksana, (D) ekstrak infusa aquades.

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya Berbagai Pelarut

Ekstrak daun pepaya dari berbagai pelarut diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi 80%, hasil uji menunjukkan adanya zona bening pada fraksi etil asetat, n-heksana, dan aquades dan tidak terbentuk zona bening pada fraksi etanol 96%. Perbedaan ukuran zona bening yang dihasilkan menunjukkan kemampuan ekstrak untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Data perhitungan diameter zona bening uji antibakteri pada ekstrak daun pepaya berbagai pelarut tersaji pada Grafik 4.1 dan visualisasikan pada Gambar 4.2.

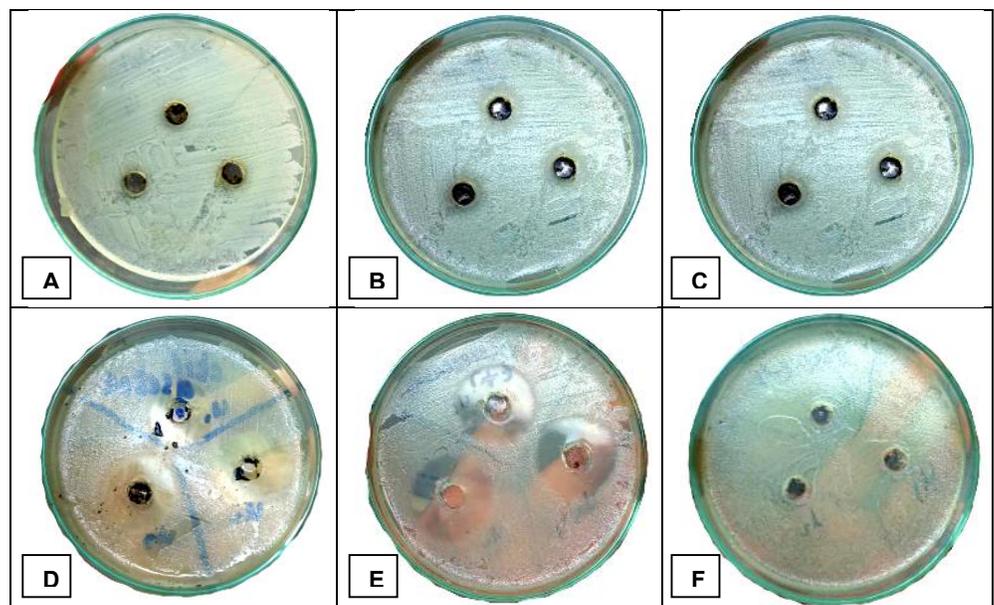
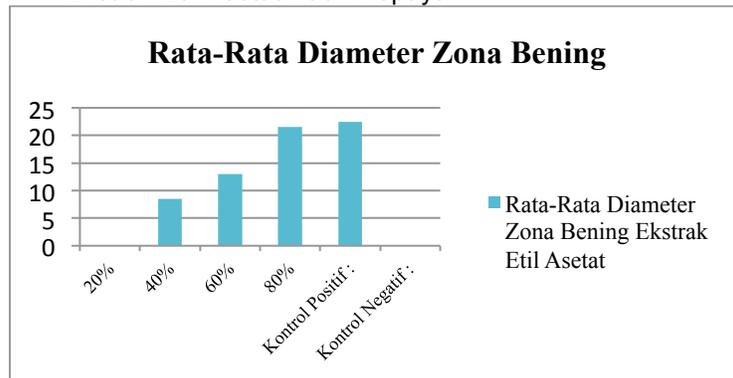
Grafik 4.1 Hasil Uji Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya Berbagai Pelarut



Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Pepaya dengan Konsentrasi Berbeda

Ekstrak etil asetat daun pepaya memiliki kemampuan daya hambat paling kuat dalam uji antibakteri pertama, maka ekstrak etil asetat daun pepaya dilanjutkan pada uji antibakteri kedua dengan rentang konsentrasi berbeda yaitu 20%, 40%, dan 60% untuk mengetahui pengaruh konsentrasi ekstrak sebagai antibakteri yang datanya tersaji pada Grafik 4.2 dan Gambar 4.3.

Grafik 4.2 Hasil Pengukuran Zona Hambat Pengaruh Konsentrasi Pada Ekstrak Etil Asetat Daun Pepaya



Gambar 4.3 Hasil uji antibakteri ekstrak etil asetat daun pepaya dengan konsentrasi berbeda terhadap *Staphylococcus aureus*, yaitu: (A) konsentrasi 20% (B) konsentrasi 40% (C) konsentrasi 60% (D) konsentrasi 80% (E) kontrol positif (eritromisin), dan (F) kontrol negatif (DMSO).

PEMBAHASAN

Hasil ekstraksi daun pepaya dari pelarut etanol 96%, etil asetat, dan n-heksana memiliki visualisasi yang berbeda seperti tersaji pada Gambar 4.1 poin A, B, dan C, sedangkan ekstrak infusa aquades daun pepaya dapat dilihat pada poin D. Ekstrak etanol 96% daun pepaya berupa ekstrak cair berwarna hijau tua kehitaman dengan volume 21 ml. Hasil uji fitokimia ekstrak etanol 96% daun pepaya yang dilakukan oleh Nur [9] menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin. Ekstrak etil asetat daun pepaya memiliki volume 20 ml, berupa ekstrak cair agak kental berwarna hijau tua kekuningan. Menurut Sumarny [10] ekstrak etil asetat daun pepaya mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, tanin, dan terpenoid. Ekstrak n-heksana daun pepaya memiliki volume paling sedikit dibandingkan dengan



ekstrak daun pepaya lainnya yaitu sebanyak 4 ml, ekstrak n-heksana daun pepaya berupa ekstrak kental berwarna hijau tua kehitaman. Dari hasil percobaan Sumarny [10] didapatkan bahwa ekstrak n-heksana daun pepaya mengandung senyawa steroid, kumarin, dan kuinon. Hasil infusa aquades daun pepaya berupa cairan kental berwarna kuning kecoklatan dengan volume 24 ml, aquades merupakan pelarut polar sehingga mampu mengikat senyawa metabolit sekunder yang bersifat polar pada daun pepaya seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang bermanfaat sebagai antibakteri. Warna hijau pada ekstrak didapatkan karena setiap pelarut dapat melarutkan klorofil dari daun pepaya [11] dan warna coklat didapatkan dari proses degradasi klorofil yang disebabkan oleh pemanasan [12].

Hasil pengukuran diameter zona bening yang tersaji pada Grafik 4.1 menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun pepaya memiliki daya hambat paling tinggi ditandai dengan nilai rata-rata diameter zona bening sebesar 21,5 mm, diikuti ekstrak aquades dengan rata-rata diameter sebesar 15,8 mm, zona bening ekstrak n-heksana sebesar 13 mm, dan tidak terbentuk zona bening pada ekstrak etanol 96% daun pepaya. Hasil ini menunjukkan bahwa zona hambat tiap ekstrak daun pepaya memiliki efektivitas yang berbeda-beda.

Ekstrak etil asetat daun pepaya memiliki aktivitas antibakteri paling kuat terhadap *Staphylococcus aureus* karena pelarut dari ekstrak ini bersifat semi polar yang mampu mengekstrak senyawa metabolit sekunder bersifat polar maupun non polar seperti flavonoid dan alkaloid yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Pada uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol 96% daun pepaya tidak terbentuk zona bening, hal ini tidak sejalan dengan penelitian Maria [4] yang menyatakan bahwa ekstrak etanol 96% daun pepaya dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Tidak adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak etanol 96% daun pepaya diduga karena kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak berbeda dengan penelitian sebelumnya, sehingga tidak mampu merusak membran sel bakteri dan tidak mampu mengganggu proses fisiologis sel yang menyebabkan tidak terbentuknya zona bening. Hal ini juga dapat disebabkan oleh perbedaan varietas bahan uji serta perbedaan metode uji yang digunakan.

Adanya perbedaan kemampuan daya hambat pada masing-masing ekstrak daun pepaya disebabkan oleh perbedaan kepekaan bakteri terhadap senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tiap ekstrak bahan uji. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hasil diameter zona bening seperti kecepatan difusi agar, stabilitas bahan antimikroba, jumlah mikroorganisme yang diinokulasikan, dan kondisi inkubasi [13].

Menurut Davis dan Stout [14,15], diameter zona bening 10-20 mm memiliki daya hambat kuat, 5-10 mm memiliki daya hambat sedang, dan diameter zona bening kurang dari 5mm mempunyai daya hambat yang lemah. Berdasarkan hasil uji antibakteri ekstrak etil asetat daun pepaya dengan renyang konsentrasi berbeda yang telah dilakukan seperti tersaji pada Tabel 4.3, ekstrak etil asetat daun pepaya dengan konsentrasi 80% dan 60% memiliki daya hambat kuat dilihat dari zona bening yang terbentuk masing-masing 21,5 mm dan 13,0 mm. Ekstrak etil asetat daun pepaya dengan konsentrasi 40% memiliki daya hambat sedang dengan rata-rata diameter zona bening yang terbentuk sebesar 8,5 mm, sedangkan ekstrak dengan konsentrasi 20% memiliki daya hambat lemah karena tidak terbentuk zona bening.

Dilihat dari hasil percobaan yang telah dilakukan, terdapat perbedaan diameter antar tiap konsentrasi ekstrak, hal ini terjadi karena perbedaan konsentrasi senyawa aktif dari ekstrak tersebut dan kecepatan difusi senyawa dalam medium agar [16]. Pelczar dan Chan [17] menyatakan bahwa semakin besar konsentrasi suatu bahan antibakteri maka kemampuan aktivitas antibakterinya juga semakin tinggi. Berdasarkan hal tersebut, bisa dinyatakan bahwa diameter zona hambat dan konsentrasi ekstrak berbanding lurus.



Diameter zona bening eritromisin yang digunakan sebagai kontrol positif pada uji antibakteri ini memiliki rata-rata diameter lebih besar dibandingkan dengan sampel uji yaitu sebesar 22,5 mm karena eritromisin merupakan obat sintesis yang secara luas digunakan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif maupun gram negatif [18]. Sedangkan kontrol negatif yaitu DMSO tidak menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ditandai dengan tidak terbentuknya zona bening disekitar sumuran. Hal ini berarti DMSO adalah pelarut ekstrak yang baik karena tidak memengaruhi pertumbuhan bakteri uji.

Pemanfaatan ekstrak etil asetat daun pepaya dapat dijadikan bahan aktif dalam bidang farmakologi sebagai obat antibakteri *Staphylococcus aureus* seperti obat jerawat, obat diare dan malaria, serta dapat dimanfaatkan sebagai anti kanker. Air rebusan daun pepaya dapat pula dimanfaatkan dalam pengobatan secara alami dengan cara dikonsumsi atau dioleskan pada luka yang terinfeksi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etil asetat daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki potensi terkuat sebagai antibakteri dari keempat ekstrak dengan rata-rata zona bening sebesar 21,5 mm, begitupula dengan ekstrak infusa daun pepaya yang memiliki daya hambat terkuat kedua dengan diameter zona bening sebesar 15,8 mm yang mampu menjadi alternatif pengobatan tradisional sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus* dan semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka semakin tinggi pula daya hambatnya terhadap pertumbuhan bakteri dilihat dari zona bening pada ekstrak etil asetat daun pepaya dalam rentang konsentrasi 80%, 60%, 40%, dan 20% masing-masing sebesar 21,5 mm, 13,0 mm, 8,50 mm, dan 00,0 mm.

DEKLARASI

Konflik Kepentingan: “Para penulis telah menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam artikel ilmiah ini”

Ucapan Terima Kasih: Kami menyampaikan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada Dekan Fakultas MIPA Universitas Mataram atas kepercayaannya kepada peneliti untuk memanfaatkan dana PNPB dan Laboratorium Teknologi Mikrobial dalam pelaksanaan penelitian ini.

Pendanaan: Penelitian ini didanai dari PNPB Fakultas MIPA Universitas Mataram skema penelitian Peningkatan Kapasitas tahun 2022.

REFERENSI

- [1] Todar, K., 2002, *Staphylococcus aureus* (http://textbookofbacteriology.net/staph_2.html), diunduh jam 19:47 WITA, tanggal 4 April 2020.
- [2] Tim Karya Tani Mandiri, 2011, Pedoman Bertanam Pepaya, CV Nuansa Aulia, Bandung.
- [3] Duke, J. A., 2009, Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases (<http://www.arsGrin.Grov/Duke/>), diunduh jam 23:46 WITA, tanggal 31 Maret 2019.



- [4] Tuntun, M., 2016, Uji Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, Jurnal Analisis Kesehatan 7(3) : 501.
- [5] Gunawan, D. dan Mulyani, S., 2004, Ilmu Obat Alam (Farmakognosi) Jilid 1, Swadaya, Jakarta.
- [6] Torar, G. M. J., Widya, A. L., dan Gayatri, C., 2017, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*, PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT 6(2) : 15-18.
- [7] Ainia, L., 2017, Uji Fitokimia Infusa Pekat Buah Pare (*Momordicacharantia* L.) Dan Pengaruh Lama Terapi Dengan Variasi Dosis Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan, Skripsi, Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang.
- [8] Zeniusa, P., Ramadhian, M. R., Nasution, S. H., dan Karima, N., 2019, Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Teh Hijau Terhadap *Escherichia coli* Secara *In Vitro*, Majority 8(2) : 138.
- [9] Nur, T. A., Indriani D., Komaesah S. M. J., 2018, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* Secara *In Vitro*, Cendana Medical Journal 15(3): 327-337.
- [10] Sumarny, R., Bambang P. P., Meva S. C., 2013, Uji Penghambatan Prolifirasi Dari Beberapa Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Sel Tumor MCA-B1 Dan MCM-B2 Secara *In Vitro*, Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia 11(2): 1-12.
- [11] Badaring, D. R., Sari P. M., Satrina N., Sintiya A. R. L., 2020, Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, Indonesian Journal of Fundamental Sciences 6(1): 17-26.
- [12] Arfandi, A., Ratnawulan, dan Darvina, Y., 2013, Proses Pembentukan Feofitin Daun Suji Sebagai Bahan Aktif Photosensitizer Akibat Pemberian Variasi Suhu, Pillar of Physics, 1:68-74.
- [13] Cahyani, I., 2020, Uji Efektifitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* Rongga Mulut Secara *In Vitro*, Skripsi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara, Medan.
- [14] Davis, W. W. dan Stout, T. R., 1971, Disc Plate Methodes of Microbiologycal Antibiotic Assay, Microbiology 22: 659-665.
- [15] Rahmawati, N., Sudjarwo, E., dan Widodo, E., 2014, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herbal terhadap Bakteri *Escherichia coli*, Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan 24 (3): 24-31.
- [16] Anggraini, N.D., Roza M. R., dan Fitmawati, 2013, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap *E. Coli* dan *S. typhi*, Skripsi, Program Studi Biologi Fakultas MIPA Universitas Riau, Riau.
- [17] Pelczar, M. J. dan Chan, 2010, Dasar-Dasar Mikrobiologi Jilid 1, Terjemahan *Hadioetomo* R. S., *Imas* T., *Tjitrosomo* S. S., dan *Angka* S. L., UI Press, Jakarta.
- [18] Setiabudi, R., Nafrialdi, dan Elysabeth, 2007, Farmakologi dan Terapi Edisi 5, Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Jakarta.