

KAJIAN EFEK SINERGISTIK ANTI JAMUR EKSTRAK BIJI PINANG (*Areca cathechu*, L.) DAN DAUN SIRIH MERAH (*Piper betle* L.) UNTUK PENCEGAHAN KANDIDIASIS VULVOVAGINAL

Rahajeng Putriningrum¹, Annisaul Khoiriyah²

^{1,2} Prodi D-III Kebidanan, STIKes Kusuma Husada Surakarta

ABSTRAK

Kandidiasis vulvovaginal adalah infeksi jamur yang disebabkan oleh berbagai jenis Candida, terutama dari jenis Candida albicans. Infeksi ini sering menyerang kaum wanita dengan gambaran klinis antara lain adanya hiperemi pada introitus vagina dan dinding vagina, pada stadium lanjut labia minora membengkak, adanya sekret vagina encer dan menjadi kental, sekret vagina berwarna kuning hingga hijau, keluhan utama rasa gatal pada malam hari. Biji tanaman pinang (Areca cathechu L.) dan daun sirih merah (Piper betle L. var Rubrum) mengandung flavonid, alkaloid, seperti arekolin, arekolidine, arekain, guvakolin, guvasine dan isoguvasine, tanin terkondensasi. Alternatif dalam pengobatan jamur candida vulvovaginal dapat menggunakan obat tradisional yang lebih mudah ditemui dan lebih murah. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan metode difusi dan dilusi. Kajian efek sinergistik anti jamur ekstrak biji pinang (Areca cathechu, L.) dan daun sirih merah (Piper betle L.) dapat digunakan untuk pencegahan kandidiasis vulvovaginal pada konsentrasi terendah $7,6 \times 10^{-8}$ dengan perbandingan sirih merah dan biji pinang 1:2. Hal ini keefektifannya sama dengan biji pinang dengan konsentrasi 100%. Kesimpulan tidak adanya efek sinergistik anti jamur ekstrak sirih merah dan biji pinang terhadap candida vulvovaginal

Kata kunci: antijamur, biji pinang, sirih merah, kandidiasis vulvovaginal

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis is a fungal infection caused by various types of Candida, especially of the type of Candida albicans. These infections often attack women with clinical features include the presence of hyperemia at the vaginal introitus and vaginal wall, the labia minora swell advanced stage, presence of watery vaginal discharge and become thick, yellow vaginal discharge to green, the main complaints of itching at night. Plant seeds areca (Areca cathechu L.) and red betel leaf (Piper betle L. var rubrum) containing flavonid, alkaloids, such as arecoline, arekolidine, arekain, guvakolin, guvasine and isoguvasine, condensed tannins. Alternative in the treatment of vulvovaginal candida fungus can use traditional medicine easier and cheaper encountered. This study uses an experimental laboratory with diffusion and dilution methods. The synergistic effects of anti fungal extract of betel nut (Areca cathechu, L.) and red betel leaf (Piper betle L.) can be used for the prevention of vulvovaginal candidiasis at the lowest concentration of 7.6×10^{-8} in the ratio of red betel and areca nuts 1: 2. This

is the same effectiveness with betel nut with a concentration of 100 %. Conclusion the absence of a synergistic effect of anti fungal extracts of red betel and areca nuts against candida vulvovaginal

Keywords: antifungal, areca seed, betel red, vulvovaginal candidiasis

PENDAHULUAN

Kandidiasis vulvovaginal merupakan infeksi yang disebabkan *Candida albicans* pada vulva dengan gambaran klinis antara lain adanya hiperemi pada introitus vagina dan dinding vagina, pada stadium lanjut labia minora membengkak, adanya sekret vagina encer dan kental, sekret vagina berwarna kuning hingga hijau, keluhan utama rasa gatal pada malam hari.

Infeksi *Candida albicans* dapat diterapi dengan penggunaan obat atau sediaan yang berfungsi anti fungi yang efektif. Golongan obat yang saat ini tersedia untuk pengobatan mikosis meliputi poliena, flusitosin, azol, dan griseofulvin. Kenyataan menunjukkan bahwa jenis antifungi relatif lebih sedikit dibandingkan antimikroba lain, selain itu obat kimia sering menimbulkan efek samping yang cukup berarti dan harganya mahal, dengan demikian diperlukan penggalian obat alternatif dari tanaman obat tradisional yang secara empiris sudah sering digunakan oleh masyarakat. Sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) merupakan salah satu jenis tanaman yang memiliki kandungan senyawa kimia flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan minyak atsiri. Minyak atsiri dari daun sirih mengandung minyak terbang (*betlephenol*), sesquiterpen, pati, diatase, gula dan zat samak dan chavicol yang memiliki daya mematikan kuman, antioksidasi dan fungisida, anti jamur sehingga secara empiris berkhasiat mengurangi sekresi pada liang vagina dan keputihan akut (Sudewo 2005).

Bagian dari tanaman pinang (*Areca catechu* L.) yang dapat dimanfaatkan adalah

biji karena mempunyai kandungan flavonid, alkaloid, seperti arekolin ($C_8H_{13}NO_2$), arekolidine, arekain, guvakolin, guvasine dan isoguvasine, tanin terkondensasi, tannin terhidrolisis, flavan, senyawa fenolik, asam galat, getah, lignin, minyak menguap dan tidak menguap, serta garam. Flavonoid dari tanaman pinang (*Areca catechu* L.) berkhasiat sebagai obat urus-urus, obat sariawan, dan obat keputihan. Maka dari itu dapat diambil sebuah rumusan masalah bagaimanakah kajian efek sinergistik antara daun sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) dan biji pinang (*Areca catechu* L) dalam pencegahan kandidiasis vulvovaginal.

Ekstraksi zat berkhasiat sebagai anti jamur pada biji pinang dan daun sirih merah diharapkan dapat memberi efek sinergistik yang lebih dibandingkan penggunaan secara tunggal. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengkaji adanya efek sinergistik antara kedua ekstrak biji pinang dan daun sirih merah terhadap *Candida albicans* penyebab kandidiasis, sehingga diharapkan dapat diaplikasikan dalam berbagai sediaan farmasi seperti sabun cair dalam upaya pencegahan infeksi kandidiasis vulvovaginal

METODOLOGI PENELITIAN

Lokasi penelitian di Laboratorium Mikrobiologi STIKes Kusuma Husada Surakarta. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak daun sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*), biji pinang (*Areca catechu* L.), jamur uji *Candida albicans* dan medium SGA (*Sabouroud Glukose Agar*).

Bahan kimia yang digunakan adalah etanol 96%, larutan standar Brown I & II,

ketokonazole. Identifikasi kandungan kimia menggunakan bahan kimia antara lain serbuk Mg, FeCl₃, amil alkohol, HCl 2 N, H₂SO₄ pekat, Mayer, Dragendorf, FeCl₃ 5% b/v, dan Sudan III, medium SGC (*Sabouroud Glukose Cair*) dan SGA (*Sabouroud Glukose Agar*)

Peralatan yang diperlukan antara lain inkubator, autoclave, centrifuge, corong, beaker glass, erlenmeyer, batang pengaduk, stirring hot plate, membran filter, oven, neraca analitis, pH meter, oven, spektrofotometer UV-Vis Shimadzu, mikropipet, cawan petri, tabung reaksi, vortex, appendorf, aluminium foil, pipet ukur, cawan penguap corong pisah, penangas uap, kertas saring, *moisture balance*, dan *evaporator*.

Variabel utama dalam penelitian ini adalah aktivitas anti jamur dari ekstrak etanolik biji pinang (*Areca cathechu* L.) dan daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap jamur *Candida albicans*. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi dari ekstrak etanolik dari ekstrak biji pinang (*Areca cathechu* L.) dan daun sirih (*Piper betle* L.). Variabel kendali dari penelitian ini adalah ekstrak biji pinang (*Areca cathechu* L.), ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.), sterilisasi, jamur uji *Candida albicans*, dan kondisi laboratorium.

Determinasi dan identifikasi tanaman sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) meliputi pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis tanaman. Biji pinang dan daun sirih merah yang diambil di daerah Tawangmangu, Solo, Jawa Tengah. Tanaman pinang diambil buahnya yang sudah agak tua, sehat dan dikumpulkan pada wadah yang bersih, kemudian buah di kupas, dan diambil bijinya. Daun sirih merah diambil yang sudah tua dan sehat (Zubaidah, 2011). Biji pinang dan daun sirih merah dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang masih menempel, dikeringkan dalam alat pengering (oven)

pada suhu 40°C selama 48 jam, setelah kering dibuat serbuk dan diayak dengan ayakan nomer 40, kemudian dilakukan perhitungan prosentase bobot kering terhadap bobot basah. Pembuatan ekstrak etanolik serbuk biji pinang dan daun sirih merah ditimbang masing-masing sebanyak 100 gram dimasukkan dalam botol coklat diisi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 750 ml, kemudian direndam sampai beberapa hari. Ekstrak yang diperoleh kemudian dipekatkan dalam evaporator hingga volume 30 ml (Anonim 1979). Identifikasi kandungan kimia dalam ekstrak dilakukan secara biokimia menggunakan pereaksi kimia terhadap senyawa-senyawa: flavonoid, alkaloid, saponin, tanin (Ngete, 2009). *Candida albicans* diinokulasikan pada media SGA yang diinkubasi pada suhu 37°C selama 48 jam akan terbentuk koloni lunak berwarna krem, yang mempunyai bau seperti ragi. Biakan muda membentuk tabung kecambah bila diinokulasikan dalam serum selama 3 jam pada 37°C. Beberapa ose biakan jamur *Candida albicans* diambil, kemudian ke dalam tabung reaksi yang berisi 10 ml larutan garam fisiologis, campuran dikocok sampai homogen dan didapat kekeruhan yang sama dengan Standart Brown II. Suspensi yang didapat diencerkan dengan perbandingan 1:1000 dengan menggunakan larutan fisiologis steril. Hasil pengenceran digunakan untuk pengujian anti kandidiasis. Pengujian antijamur dilakukan dengan metode dilusi atau uji seri pengenceran menggunakan media SGC untuk menentukan KHM dan KBM. Konsentrasi bunuh minimum (KHM) ditentukan berdasarkan tabung reaksi yang tidak menunjukkan kekeruhan. KBM (Konsentrasi Bunuh Minimum) ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan pada media SGA dengan cawan petri (Chakraborty, 2011).

Pengujian Aktivitas Antijamur Metode Difusi

Sediaan ekstrak etanolik 96%, diuji secara mikrobiologis dengan jamur uji. Pengujian ini menggunakan metode difusi dengan cara suspensi jamur uji yang telah disiapkan diinokulasikan secara perataan pada permukaan media SGA dengan menggunakan kapas lidi steril, selanjutnya dibuat sumuran, dua sumuran ditetesi pelarut sebagai kontrol negatif dan kontrol positif (ketokonazole), sumuran lainnya ditetesi dengan sediaan galenik ekstrak etanolik 96%, masing-masing dengan volume 50 µl, kemudian diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C untuk *Candida albicans*. Daerah jernih pada daerah sumuran diukur diameter dan luas daerah hambatan.

Pengujian Aktivitas Antijamur Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap

pada media cair maupun padat. Prinsip dari metode ini adalah menghambat pertumbuhan jamur pada medium cair yang dicampur dengan suatu obat dalam konsentrasi yang berbeda-beda. Medium yang dipakai harus dapat menumbuhkan jamur secara optimum dan tidak menetralkan obat yang digunakan. Media diinokulasikan terhadap bakteri uji kemudian diinkubasikan, diamati konsentrasi antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan/membunuh bakteri uji (Jawetz *et al.* 2007). Metode ini berdasarkan pengamatan kekeruhan larutan. Metode ini dapat menentukan secara kualitatif konsentrasi terkecil suatu obat yang dapat menghambat pertumbuhan jamur.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebelum sampai pada pengujian sirih merah dan biji pinang, sebelum dilakukan penetapan perbandingan pada masing-masing ekstrak sirih merah dan biji pinang adapun penetapan perbandingannya sebagai berikut:

Tabel.1. Perbandingan ekstrak Sirih Merah dan Biji Pinang

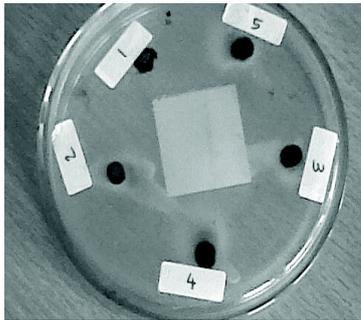
NO	Jenis Ekstrak	Perbandingan	Jumlah
1	Sirih Merah	100%	40µm
2	Biji Pinang	100%	40 µm
3	Sirih merah: Biji Pinang	1:1	20 µm: 20 µm
4	Sirih Merah: Biji Pinang	2:1	27 µm: 13 µm
5	Sirih Merah: Biji Pinang	1:2	13 µm: 27 µm
6	Nacl	100%	40 µm
7	Etanol	100%	40 µm

Pada penelitian ini dilakukan uji coba 2 kali untuk dapat memastikan hasil yang

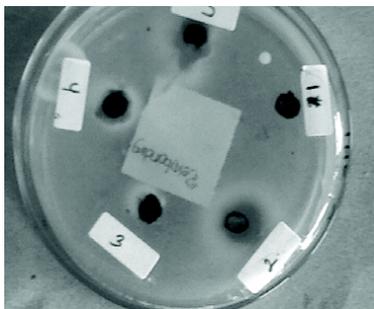
sesungguhnya, adapun hasil penelitiannya sebagai berikut:

Tabel.2. Hasil Uji Coba 1 dan 2

NO	Jenis Ekstrak	Perbandingan	Uji Coba 1	Uji Coba 2
1	Sirih Merah	100%	Tidak ada	Tidak ada
2	Biji Pinang	100%	Ada hambatan	Ada hambatan
3	Sirih merah: Biji Pinang	1:1	Ada hambatan	Ada hambatan
4	Sirih Merah: Biji Pinang	2:1	Ada hambatan	Ada hambatan
5	Sirih Merah: Biji Pinang	1:2	Ada hambatan	Ada hambatan
6	Nacl	100%	Tidak ada	Tidak ada
7	Etanol	100%	Tidak ada	Tidak ada



Gambar 1. Hasil Uji Coba 1



Gambar 2. Hasil Uji Coba 2

Dari penelitian uji coba I tersebut didapatkan hasil bahwa no (1) sirih merah dengan perbandingan 100% tidak ada hambatan, (2) biji pinang 100% terdapat hambatan seluas 706,5 mm², (3) Sirih merah: biji pinang dengan perbandingan 1:1 dengan luas hambatan 314 mm², (4) Sirih merah: biji pinang dengan perbandingan 2:1 dengan luas hambatan 706,5 mm², (5) Sirih merah: biji pinang dengan perbandingan 1:2 dengan luas hambatan 314 mm², (6) NaCl tidak ada hambatan, (7) Etanol tidak ada hambatan. Pada Uji coba II didapatkan hasil bahwa no (1) sirih merah dengan perbandingan 100% tidak ada hambatan, (2) biji pinang 100% terdapat hambatan seluas 1256 mm², (3) Sirih merah: biji pinang dengan perbandingan 1:1 dengan luas hambatan 78,5 mm², (4) Sirih merah:

biji pinang dengan perbandingan 2:1 dengan luas hambatan 314 mm², (5) Sirih merah: biji pinang dengan perbandingan 1:2 dengan luas hambatan 1256 mm², (6) NaCl tidak ada hambatan, (7) Etanol tidak ada hambatan.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat dianalisa bahwa yang mempunyai keefektifitasan tinggi dalam pencegahan candidiasis vulvovaginal pada kajian ekstrak biji pinang 100% dan pada perbandingan sirih merah: biji pinang 1:2. Pengujian Dilusi merupakan suatu pengujian antimikroba menggunakan media padat atau cair dengan konsentrasi menurun. Pada penelitian ini metode dilusi kita bagi 5 kombinasi sampel, masing-masing kombinasi konsentrasi menurunnya dibagi 8 tabung atau tahap. Dalam 1 tabung berisi 3000 ml atau 3000 cc. Adapun kombinasi ekstrak biji pinang dan sirih merah dengan metode dilusi sebagai berikut:

Tabel 3. Jumlah Perbandingan Pada Metode Dilusi

NO	Nama	Kode	Perbandingan
1	Biji Pinang	P	100%
2	Sirih merah	S	100%
3	Sirih Merah: Biji Pinang	S: P	1: 1
4	Sirih Merah: Biji Pinang	S2: P	2: 1
5	Sirih merah: Biji Pinang	S: P2	1: 2

Berdasarkan hasil penelitian tersebut setelah 2 hari kemudian diinokulasikan pada medium SGA untuk melihat keefektifitasan dari ekstrak biji pinang dan sirih merah. Dimana diujikan pada 5 medium kemudian 2 hari kemudian dilihat adakah pertumbuhan jamur *candida albicans* adapun hasilnya sebagai berikut:



Gambar 3. Hasil Inokulasi ekstrak biji pinang dan sirih merah

Tabel 4. Hasil Kajian Sinergistik Sirih Merah dan Biji Pinang Metode Dilusi

NO	Kode Tabung reaksi					Konsentrasi
	P1	S1	S1P1	S2P1	S1P2	
1	-	-	-	-	-	$1,6.10^{-3}$
2	-	+	-	+	-	$2,7.10^{-4}$
3	-	+	-	+	-	$4,6.10^{-6}$
4	-	+	-	+	-	$7,6.10^{-8}$
5	+	+	+	+	+	$1,3.10^{-9}$
6	+	+	+	+	+	$2,1.10^{-11}$
7	+	+	+	+	+	$3,5.10^{-13}$
8	+	+	+	+	+	$5,6.10^{-15}$

Keterangan:

Tanda (+) = tumbuh jamur *Candida albicans*

Tanda (-) = tidak tumbuh jamur *Candida albicans*

Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat diketahui pada uji difusi antara ekstrak daun sirih merah dan biji pinang dapat terlihat bahwa luas hambatan terbesar terlihat pada perbandingan ekstrak biji pinang dengan konsentrasi 100% dan pada perbandingan 1:2 dimana biji pinang 2/3 dari larutan yang tersedia. Dari dua kali uji coba dengan metode difusi ternyata ekstraksi biji pinang dengan konsentrasi 100% mempunyai luas hambatan terbesar. Dan telah dilakukan sinergistik ekstrak daun sirih merah dan biji pinang dengan metode dilusi. Hasil penelitian dengan metode dilusi di dapatkan hasil bahwa pada kombinasi konsentrasi antara ekstrak sirih merah dan biji pinang efektif pada kode kombinasi P1 (biji pinang), P1S1 (Biji pinang dan sirih merah dengan perbandingan konsentrasi sama), P2S1 (Biji pinang dan sirih merah dengan perbandingan 2:1) dengan penurunan terendah konsentrasi sampai $7,6.10^{-8}$. Sedangkan pada ekstrak sirih merah efektif menghambat *Candida albicans* pada konsentrasi $1,6.10^{-3}$. Berdasarkan pada penelitian ni kadek,2011 dihasilkan penelitian bahwa pada ekstrak etanol biji pinang efektif menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*, pada konsentrasi murni 2.10^{-1} dengan lama perendaman 8 jam. Pada penelitian ini

lama perendaman 24 jam dengan konsentrasi terendah $7,6.10^{-8}$. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama perendaman ekstraksi biji pinang maka semakin efektif dalam menghambat jamur *Candida albicans*.

Sirih merah dalam kajian sinergistik dengan biji pinang keefektifannya kurang begitu tampak, hal ini dapat terlihat tidak adanya penampang luas hambatan pada metode difusi. Dan pada metode dilusi medium yang di olesi dengan rendaman yang berisi ekstraksi sirih merah dan biji pinang yang sudah bercampur dengan jamur *Candida albicans*, tampak tumbuh jamur *Candida albicans*. Hal ini dapat disimpulkan bahwa sinergistik antara sirih merah dan biji pinang tidak efektif dalam menghambat jamur *Candida albicans*, karena keefektifitasannya dalam menghambat jamur *Candida albicans*, sama dengan keefektifitasan dari biji pinang.

Biji pinang mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, seperti arekolin ($C_8H_{13}NO_2$), arekolidine, arekain, guvakolin, guvasine dan isoguvasine, tanin terkondensasi, tannin terhidrolisis, flavan, senyawa fenolik, asam galat, getah, lignin, minyak menguap dan tidak menguap, serta garam. Flavonoid dari tanaman pinang (*Areca cathechu* L.) berk-

hasiat sebagai obat urus-urus, obat sariawan, dan obat keputihan. Khasiat fenol dalam biji pinang ini mampu mendenaturasi ikatan protein membran sel, sehingga dinding sel lisis dan dapat menembus intisel dari *Candida albicans*, sehingga jamur tersebut tidak dapat berkembangbiak. Biji pinang banyak digunakan sebagai obat tradisional sejak jaman dahulu baik di Jawa sebagai obat luka juga di Kalimantan sebagai obat kudis. Air rebusan biji pinang juga digunakan mengatasi haid dengan darah yang berlebih, mimisan.

KESIMPULAN

- a. Bahwa ekstrak biji pinang lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* dari pada ekstrak daun sirih merah.
- b. Adanya efek sinergistik antara ekstrak daun sirih merah dengan ekstrak biji pinang dengan metode dilusi di dapatkan hasil bahwa konsentrasi terendah yang efektif dalam menghambat jamur *Candida albicans* pada konsentrasi $7,6 \cdot 10^{-8}$

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2010. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010*. MMWR 2010 Dec 17; 59 (No. RR-12):1-110.
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV, UI Press, Jakarta, 605, 607 - 608.
- Abularach S, Anderson J. *Gynecologic Problems*. In: Anderson JR, ed. *A Guide to the Clinical Care of Women with HIV/AIDS*, Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau; 2005. Accessed June 30, 2010.
- Chakraborty D. and Barkha Shah, 2011. *Anti-microbial, anti-oxidative and anti-hemolytic activity of Piper betel leaf extracts*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ISSN- 0975-1491 Vol 3, Suppl 3, 2011
- Departemen Kesehatan RI. 1987. *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 4-11, 25-26.
- Departemen Kesehatan RI. 1985, *Cara Pembuatan Simplisia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1-17.
- Departemen Kesehatan RI. 1989, *Materia Medika Indonesia*, Jilid V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6,
- Budimulya, U., Sunoto dan Tjokronegoro, A., 1983, *Penyakit Jamur Klinis*, Epidemiologi, Diagnosis dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 9-12, 41, 42.
- Cohn SE, Clark RA. 2003. *Sexually transmitted diseases, HIV, and AIDS in women*. In: The Medical Clinics of North America, Vol. 87; 2003:971-995.
- Gandahusada, S., 1998, *Parasitologi Kedokteran Edisi III* Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 314 – 318.
- Hajare R., V.M. Darvhekar, A. Shewale and V. Patil, 2011. *Evaluation of antihistaminic activity of Piper betel leaf in guinea pig*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 5(2), pp. 113-117, February 2011
- Hariana, A., 2006. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Penebar Swadaya. Jakarta. 88.
- Harborne, J.B., 1987, *Metode Fitokimia*, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, ITB Press, Bandung, 127 – 128.

- Jawetz, E., Melnick, J.L., and Adelberg, E.A., 2007, *Medical Microbiology*, 23 th Ed, diterjemahkan oleh Retna Neary Elferia, Jakarta, 635 – 658, 665 – 667.
- Kurniasari S.Y., Wahyu T., Nanik S., 2007. *Daya Antibakteri Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) Terhadap Bakteri Vibrio harveyi Secara in vitro*. Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan. Volume 2 Nomor 3 Desember 2007
- Ngete A.F., 2009. *UjiAktivitas Antijamur Ekstrak Etanolik 96%, Fraksi n-Heksan dan Fraksi Kloroform Daun Sirih Merah (Piper betle L. var Rubrum) Terhadap Candida albicans ATCC® 10231 dan Microsporium gypseum ATCC® 28194 Dengan Metode Difusi*. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
- Pin, K.Y., Ilicali, C., Luqman Chuah, A., Choong, T.S.Y., Muhammad Shahrul, Rasadah, M.A. and Law, C.L, 2011. *Modelling of freezing kinetics of extract of Piper betle L. leaves*. International Journal of Food Engineering. Volume 7, Issue 1, Pages –, ISSN (Online) 1556-3758, January, 2011
- Sharma, K.K., R. Saikia, J. Kotoky, J.C. Kalita, J.Das., 2011. *Evaluation of Antidermatophytic activity of Piper betle, Allamanda cathartica and their combination an in vitro and in vivo study*. International Journal of PharmTech Research Coden (USA): IJPRIF ISSN: 0974-4304 Vol. 3, No.2, pp 644-651, April-June 2011
- Sirait, M., 2007. *Penuntun Fitokimia dalam Farmasi*. ITB Press. Bandung. 56 – 65, 72.
- Sudewo, B., 2005, *Basmi Penyakit dengan Sirih Merah*, Argo Media Pustaka, Jakarta, 35, 40 – 45, 94.
- Soeprihatin, S.D., 1982. *Candida dan Kandidiasis pada manusia*, Fakultas Kedokteran, UI – Press, Jakarta, 4, 5, 34-37.
- Sugianitri, Ni Kadek., 2011. *Ekstrak Biji Buah Pinang (Areca Catechu L.) Dapat Menghambat Pertumbuhan Koloni Candida Albicans Secara In Vitro Pada Resin Akrilik Heat Cured*. Universitas Udayana, Bali, 2011
- Voight, R., 1994, *Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendarim Noerono, Edisi V, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 561 – 563, 565 – 566.
- Wilson and Gilswold, 1982. *Textbook of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry*. Diterjemahkan oleh Drs. Achmad Mustofa Fatah, Apt., SU, IKIP Semarang, 858.
- Zubaidah Haji Abdul Rahim, Nalina Thuirairajah, 2011. *Scanning Electron Microscopic study of Piper betle L. leaves extracts effect against Streptococcus mutans ATCC 25175*. Journal of Applied Oral Science volume 19 no. 2 Bauru March / April 2011