

## Daya Hambat Ekstrak Minyak Atsiri Kulit Buah Jeruk Siam (*Citrusnobilis L.*) terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*

### (*The Inhibition of Essential Oil Extract from Siam Orange Peel (Citrusnobilis L.) against Candida albicans*)

Oksalani Cahaya Rana, Ayu Mashartini Prihanti, Purwanto  
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail: [oksalanicaahaya@gmail.com](mailto:oksalanicaahaya@gmail.com)

#### **Abstract**

*The high prevalence of oral candidiasis needs special attention. Candida albicans (C. albicans) play a critical role in the progression of deeper oral candidiasis. An effective and safe strategy to control C. albicans activity was needed. The essential oil from siam orange peel has been shown to have antifungal properties. This study aimed to determine the optimal concentration of the essential oils of siam orange peel to inhibit the growth of C. albicans. This is experimental laboratory research with a posttest-only control group design. The water stream was used to get essential oil extract from siam orange peel and made in several concentrations 25%, 50%, 75%, and 100%. The disk diffusion method was applied to determine the inhibition of essential oil extract of siam orange peel to the C. albicans. Nystatin and DMSO 10% plus tween 80 0,5% were used as positive and negative control groups. The results found that the essential oil extract of siam orange peel concentration of 50% and above showed an inhibitory effect on the growth of C. albicans with the most optimal is 75%. The essential oil extract of Siam Orange Peel would be useful as a therapeutic agent to control oral candidiasis.*

**Keywords:** *antifungal, C. albicans, essential oil, siam orange peel, oral candidiasis.*

#### **Abstrak**

Tingginya prevalensi kandidiasis oral merupakan masalah kesehatan rongga mulut yang membutuhkan perhatian khusus. *Candida albicans (C. albicans)* merupakan berperan penting dalam perkembangan kandidiasis oral yang lebih dalam. Dibutuhkan suatu cara yang efektif dan aman dalam upaya pengendalian aktivitas *C. albicans*. Ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam telah dilaporkan memiliki khasiat antijamur. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi optimal minyak atsiri kulit buah jeruk siam dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laborator dengan rancangan penelitian *posttest only control group design*. Metode destilasi uap air digunakan untuk mendapatkan ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam dan dibuat dalam konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%. Daya hambat terhadap *C. albicans* ditentukan menggunakan metode difusi cakram. Nistatin dan DMSO 10% plus tween 80 0,5% digunakan sebagai kontrol positif dan control negatif. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam konsentrasi 50% ke atas mempunyai daya hambat terhadap pertumbuhan *C. albicans* dengan konsentrasi paling optimal adalah 75%. Ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam dapat dimanfaatkan sebagai bahan terapeutik untuk mengendalikan oral candidiasis.

**Kata Kunci:** antijamur, *C.albicans*, minyak atsiri, kulit buah jeruk siam, oral candidiasis

## Pendahuluan

*Candida albicans* (*C. albicans*) adalah mikroorganisme normal dalam rongga mulut yang bersifat oportunistik patogen, yaitu dapat berubah menjadi mikroorganisme yang bersifat patogen apabila terdapat faktor yang mendukungnya meliputi kebersihan rongga mulut yang buruk, pemakaian antibiotik spektrum luas dan jangka panjang, pemakaian *denture*, merokok, gangguan sistem imun, obat immunosupresif, kemoterapi, endokrin disorder, malnutrisi, dan penderita immunosupresif seperti HIV dan AIDS [1,2]. *C. albicans* menyebabkan sebagian besar kasus infeksi jamur di rongga mulut yaitu kandidiasis oral dengan insiden sekitar 85-95% [3].

Berbagai jenis obat telah banyak digunakan sebagai antijamur untuk infeksi *C. albicans*, antara lain adalah golongan poliene, imidazole, triazole, dan echinocandins [4]. Nistatin merupakan salah satu obat yang sering digunakan untuk terapi kandidiasis oral dan merupakan golongan poliena yang mampu memberikan efek optimal menghambat pertumbuhan *C. albicans* dengan tingkat keberhasilan sebesar 79,6-87,5% [5]. Pada penggunaan nistatin dalam waktu jangka panjang, dapat menunjukkan efek samping yakni mual, diare, sakit perut, dermatitis kontak, dan hipersensitivitas [6]. Diperlukan strategi lain dalam pengobatan infeksi *C. albicans* seperti penggunaan obat berbahan alam yang efektif untuk infeksi *C. albicans* [7].

Salah satu tanaman obat yang diharapkan dapat digunakan sebagai tanaman obat adalah buah jeruk. Salah satu jenis jeruk yang paling banyak dibudidayakan di Indonesia dengan produktivitas sebesar 32,44 ton/Ha pada tahun 2012 adalah Jeruk Siam (*Citrus nobilis L.*) [8]. Masyarakat biasanya memanfaatkan jeruk pada buahnya sedangkan kulitnya masih kurang dimanfaatkan.

Secara umum, ekstrak buah jeruk mengandung asam sitrat, asam amino, dan minyak atsiri. Dari ketiga senyawa di atas, presentase kandungan minyak atsiri adalah yang tertinggi yaitu pada kulit buah dan helai daunnya [9,10]. Senyawa aktif antijamur yang terkandung dalam minyak atsiri kulit jeruk siam adalah limonene, sesquiterpen, terpenoid, dan polifenol dengan senyawa yang paling dominan yaitu limonene yang berjumlah sekitar 70-92% [11,12]. Kandungan limonene memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan atau mematikan jamur dengan cara merusak struktur selnya [13]. Hasil penelitian dari Chee HY, et al (2009)

sebelumnya mengungkapkan bahwa komponen limonene yang ditemukan dalam minyak atsiri memiliki efek anti-jamur yang kuat terhadap jamur *Trichophyton rubrum* [14].

Penelitian lain telah membuktikan bahwa kulit jeruk siam juga memiliki aktivitas hambatan terhadap pertumbuhan jamur anggota spesies *Phytophthora sp.* Dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa pada konsentrasi 50% sudah mampu menghambat pertumbuhan jamur *Phytophthora sp* dengan aktivitas kuat dengan rerata diameter 8,90 mm [15]. Berdasarkan penelitian Putri (2016) didapatkan hasil bahwa minyak atsiri kulit jeruk Siam Gunung Omeh dengan konsentrasi 100%, 90%, dan 80% berpengaruh terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan KHM (Kadar Hambat Minimal) berkisar antara konsentrasi 90% dan 80% [16].

Hingga saat ini belum terdapat penelitian yang menguji daya antijamur ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam terhadap *C. albicans*. Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk menguji daya hambat ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam (*Citrus nobilis L.*) terhadap pertumbuhan *C. albicans* dalam beberapa konsentrasi (100%, 75%, 50%, dan 25%).

## Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah experimental laboratories. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2019, dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan di Laboratorium Teknik Pertanian Politeknik Jember.

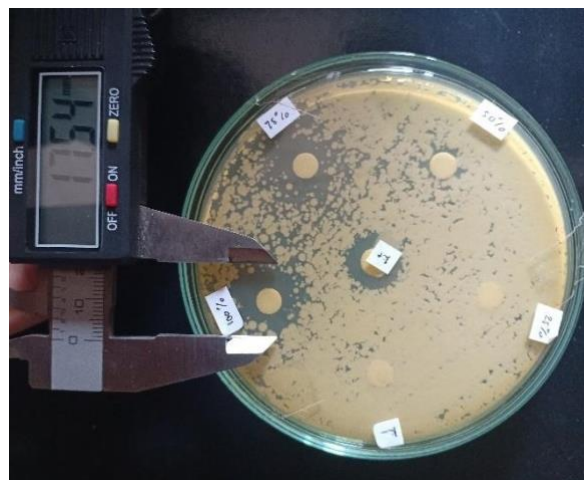
Kriteria kulit jeruk buah siam yang digunakan meliputi kulit jeruk yang segar dan berwarna kehijauan. Sampel yang digunakan berjumlah 24 sampel terbagi dalam 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok (K+) nistatin, kelompok (K-) DMSO 10% + tween 80 0,5%, ekstrak kulit buah jeruk siam 25% (E25), 50% (E50), 75% (E75), dan 100% (E100).

Kulit jeruk siam yang digunakan berupa *Citrus nobilis L.* dan telah dilakukan identifikasi oleh UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi, Pasuruan, Jawa Timur. Pada pembuatan ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam peneliti menggunakan metode destilasi uap-air (*water steam*). Pembuatan ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam dilakukan di Laboratorium Teknik Mesin Pertanian, Politeknik Negeri Jember. Pertama-tama, buah jeruk siam sebanyak 40kg di kupas dan dicuci hingga bersih dengan menggunakan air mengalir dan dipotong

kecil-kecil, kemudian dikeringkan atau dianginkan ditempat yang teduh selama 24 jam sehingga didapatkan kulit kering sebanyak 3,3kg. Setelah itu, tabung destilasi diisi air sebanyak  $\frac{3}{4}$  tinggi tabung destilasi yaitu 6 liter. Kulit buah jeruk siam diletakkan di atas saringan berlubang dalam tabung destilasi yang telah berisi air, Selanjutnya tabung ditutup rapat agar menghindari kebocoran. Kemudian tabung destilasi dihubungkan dengan kondensor dan tabung pendingin balik. Lalu kompor dinyalakan dan diatur besar kecilnya api pemanasan. Proses destilasi ini berjalan selama 2 sampai 3 jam. Setelah itu, hasil minyak atsiri diambil dan dimasukkan ke tabung corong pemisah, Air berada pada bagian bawah dan minyak berada di bagian atas. Selanjutnya air dikeluarkan terlebih dahulu sehingga tersisa minyak atsiri 100% sebanyak 30ml atau 0,03 kg lalu ditampung dalam botol gelap yang tertutup rapat. Kemudian dilakukan pengenceran dari ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam 100% sehingga didapatkan ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam 25%, 50%, dan 75%.

Pengujian daya hambat dilakukan dengan memasukkan 20  $\mu$ l bahan uji ke dalam kertas cakram dengan menggunakan mikropipet dengan tip yang berbeda pada setiap bahan. Perlakuan tersebut dilakukan pengulangan sebanyak 4 kali pada *petridish* yang berbeda. Empat petridish yang telah diberi perlakuan, selanjutnya dimasukkan kedalam desicator dan diinkubasikan ke dalam inkubator pada suhu 37°C selama 48 jam. Setelah dilakukan inkubasi selama 48 jam, kemudian zona hambat yang terbentuk diukur dengan menggunakan jangka sorong digital. Pengukuran dilakukan 3 kali oleh orang yang berbeda yang sebelumnya telah dilakukan penyamaan persepsi, kemudian diambil rata-ratanya.

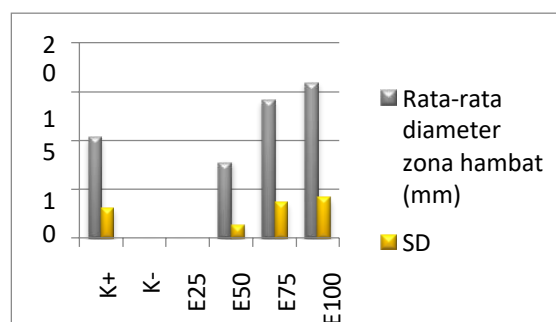
Hasil data yang diperoleh kemudian dilakukan tabulasi data, kemudian dilakukan uji normalitas (*Kolmogorov-smirnov test*) dan uji homogenitas (*Levene test*). Kemudian dilanjutkan dengan uji statistik non parametrik dengan uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan uji beda antar kelompok dengan uji *Mann-Whitney*.



Gambar 1. Pengukuran Zona Hambat dengan menggunakan jangka sorong digital

## Hasil

Hasil penelitian menunjukkan adanya zona hambat yang ditunjukkan oleh ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam konsentrasi 50%, 75% dan 100%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak minyak atsiri kulit jeruk siam konsentrasi 50% ke atas mempunyai daya hambat terhadap *C. albicans*. Ekstrak minyak atsiri kulit jeruk siam konsentrasi 25% tidak menunjukkan daya hambat terhadap *C. albicans*. Daya hambat ekstrak minyak atsiri kulit jeruk siam konsentrasi 100% menunjukkan daya hambat terbesar yaitu 15,946 mm, sedangkan konsentrasi 50% menunjukkan daya hambat terkecil yaitu 7.739 mm (Gambar 2).



Gambar 2. Rata-rata diameter zona hambat pertumbuhan *C.albicans* oleh ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam

Berdasarkan teori dari David dan Stout, diameter ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam konsentrasi 100% dan 75% mempunyai efek antijamur kriteria kuat, konsentrasi 50% termasuk kriteria sedang dan kelompok kontrol positif yaitu Nistatin masuk kriteria sedang (10,368 mm).

Hasil uji *Kolmogrov-smirnov* menunjukkan data penelitian bersifat normal ( $p>0,05$ ) dan hasil uji *Levene* menunjukkan data hasil penelitian tidak homogen ( $p<0,05$ ) sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal-wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok ( $p<0,05$ ). Selanjutnya untuk mengetahui perbedaan antar kelompok penelitian maka dilakukan uji beda *Mann-Whitney* dengan hasil terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok 50%, 75%, 100% dengan kelompok kontrol negatif ( $p<0,05$ ). Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok konsentrasi 25% dengan kelompok kontrol negatif ( $p>0,05$ ). Kelompok konsentrasi 25% berbeda signifikan dengan kelompok 50%, 75% dan 100% ( $p<0,05$ ). Kelompok konsentrasi 50%, 75% dan 100% tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol positif. Demikian juga tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok 75% dengan 100% ( $p>0,05$ ).

## Pembahasan

Pada penelitian ini pengujian daya hambat menggunakan metode difusi cakram *Kirby Bauer*. Metode difusi cakram digunakan dalam penelitian ini karena metode ini mudah dilakukan, tidak memerlukan peralatan khusus, dan relative murah [17]. Daya hambat terhadap pertumbuhan *C. albicans* diketahui dengan adanya wilayah jernih disekeliling *paper disk* atau yang disebut dengan zona hambat. Semakin besar diameter zona hambat, berarti semakin besar pula daya hambatnya.

Menurut hasil penelitian, ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam (*Citrus nobilis L.*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan *C. albicans* yang dimulai dari konsentrasi 50%, konsentrasi 75% dan konsentrasi terbesar yaitu konsentrasi 100%. Hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam (*Citrus nobilis L.*) memiliki kemampuan daya hambat terhadap pertumbuhan *C. albicans*. Diduga hal ini dikarenakan senyawa aktif yang terdapat dalam minyak atsiri, diantaranya limonene,  $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene, dan  $\gamma$ -terpinene [18].

Senyawa anti-jamur yang paling banyak terkandung dalam minyak atsiri kulit jeruk siam adalah senyawa limonene. Limonen merupakan senyawa aktif yang termasuk golongan terpenoid yang memiliki kegiatan antijamur yang kuat terhadap *C. albicans* dengan cara menghambat sintesis ergosterol yang terjadi pada membran sel *C. albicans*, akibatnya sintesis asam nukleat terganggu, dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran sel sehingga mengganggu keseimbangan organel kemudian membuat komponen intraseluler organel bocor serta memicu kerusakan DNA sehingga mengakibatkan kematian sel. Limonen juga dapat menghambat perubahan morfologi jamur dari ragi menjadi hifa dengan cara menghambat sintesis dari pektin, yang merupakan komponen utama dari dinding sel jamur, sehingga menyebabkan pembentukan dinding sel jamur tidak sempurna dan mudah terjadi kerusakan sel, dan sel jamur menjadi lisis. Perubahan tersebut terkait dengan perubahan saat proses adhesi sel sehingga terjadi gangguan pada integritas membran, dan permeabilitasnya [13].

Senyawa lain yang terkandung dalam minyak atsiri kulit jeruk siam yaitu  $\alpha$ -pinene dan  $\beta$ -pinene juga dapat mempengaruhi perubahan koloni dan morfologi sel *C. albicans* dengan cara menurunkan aktivitas enzimatisnya dan menghasilkan efek toksik pada struktur membrane *C. albicans*. Dalam sel jamur,  $\alpha$ -pinene dan  $\beta$ -pinene dapat mengganggu integritas sel, menghambat proses respirasi dan transportasi ion  $H^+$  dan  $K^+$  dalam sel *C. albicans*, serta meningkatkan permeabilitas membrane [19,20]. Aktivitas dari senyawa  $\gamma$ -terpinene juga dapat menghambat pertumbuhan jamur melalui interaksi dengan membran sel yang dapat menyebabkan gangguan pada fungsi mitokondria dalam menyediakan energi bagi sel dalam bentuk ATP [21].

Pada penelitian ini, konsentrasi 25% tidak menunjukkan zona hambat terhadap jamur *C. albicans*, sama dengan kontrol negatif (DMSO 10% + Tween 80 0,5%), yang berarti tidak memiliki aktivitas antijamur. Hal ini diduga dikarenakan beberapa faktor, diantaranya adalah jumlah kandungan senyawa aktif yang lebih rendah, perbedaan kecepatan tumbuh jamur di setiap sampel penelitian, kondisi lingkungan mikro *in vitro*, serta faktor teknis seperti pemipetan dan homogenitas suspensi juga dapat mempengaruhi diameter zona hambat yang dihasilkan.

Kontrol negatif DMSO 10% dan Tween 80 0,5% tidak menunjukkan adanya zona hambat dikarenakan bahan tersebut tidak memiliki sifat antibakteri dan antijamur, dan DMSO baru akan memiliki daya antibakteri dan antijamur pada konsentrasi lebih dari 10% sehingga bahan tersebut dapat digunakan sebagai kontrol negatif [22].

Analisis data menunjukkan ekstrak minyak atsiri kulit jeruk siam konsentrasi 100%, 75%, 50% mampu melebihi daya antijamur dari Nistatin terhadap pertumbuhan *C. albicans*. Kemampuan tersebut diduga dikarenakan keduanya memiliki perbedaan mekanisme kerja sebagai antifungi, selain itu interaksi dan cara kerja antara senyawa-senyawa kimia aktif yang terkandung dalam ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam mampu berkerja secara sinergis dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*, sedangkan Nistatin hanya mempunyai senyawa kimia tunggal.

Daya hambat terhadap *C. albicans* yang ditunjukkan oleh ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam konsentrasi 100% tidak berbeda secara signifikan dengan konsentrasi 75% dan termasuk dalam kategori yang sama yaitu kategori kuat dalam menghambat pertumbuhan jamur *C. albicans*. Hal ini menunjukkan kemampuan yang setara antara ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam konsentrasi 75% dan konsentrasi 100%, sehingga dapat dikatakan bahwa konsentrasi 75% merupakan konsentrasi optimal dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*.

## Simpulan dan Saran

Ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam (*Citrus nobilis L.*) memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan *C. albicans* dan konsentrasi paling optimal dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* adalah konsentrasi 75%.

Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kemampuan ekstrak minyak atsiri kulit buah jeruk siam (*Citrus nobilis L.*) terhadap mikroflora patogen lain dalam rongga mulut, metode lain untuk membandingkan keefektifannya dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*, dan uji biokompatibilitas sebelum digunakan sebagai bahan alternatif terapi kandidiasis oral secara *in vivo* untuk mengetahui efek samping yang ditimbulkan.

## Daftar Pustaka

- [1] Febriani T. Hasmi Uji Daya Antifungi Jus Buah Pare

- (*Momordica charantia L.*) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Candida Albicans* Secara *In Vitro*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2014.
- [2] Budiarto S, Subagyo G. Kandidiasis di Mulut Akibat Khemoterapi dan Penatalaksanaannya. *Majalah Kedokteran Gigi*. 2011; 18(2): 173-177.
- [3] Caranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. *Caranza's Clinical Periodontology* 13<sup>th</sup> end. China: Saunders Elsevier; 2019.
- [4] Rikhasari DN, Susilo DK. Perbandingan kemampuan ekstrak kulit pisang agung semeru dan pisang mas kirana varietas lumajang dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. *Jurnal Florea*. 2017; 4(2): 31-38.
- [5] Lyu X, Chen Z, Zhi MY, Hong H. Efficacy of Nystatin For The Treatment of Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Des Develop Ther*. 2016; 10: 1161-1171.
- [6] Greenberg MS., M. Glick, dan J.A. Ship. *Burket's Oral Medicine*. 11<sup>th</sup> Ed. Canada: BC Decker Inc Hamilton; 2008.
- [7] Sanguinetti M, Posteraro B. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015; 58: 2-13.
- [8] Wulandari M, Hartadi R, Agustina T. Analisis Produksi Dan Pendapatan Serta Strategi Pengembangan Komoditas Jeruk Siam Di Kecamatan Bangorejo Kabupaten Banyuwangi. *Berkala Ilmiah PERTANIAN*. 2014; 1-12.
- [9] Kartika K, Rizki FA, Amanatufahmi EH, Lestari T, Sa'diah I. Pemanfaatan Limonene dari Kulit Jeruk Nipis dalam Pembuatan Lilin Aromatik Penolak Serangga. *Conference paper. PKM-Penelitian*; 2014.
- [10] Gunawan D, Mulyani S. *Ilmu obat alam (farmakognosi)*, jilid I. Jakarta: Penerbit Penebar Swadaya; 2010.
- [11] Pasaribu SMH, Wardenaar E, Dina W. Uji Aktivitas Anti Jamur Ekstrak Minyak Atsiri Kulit Jeruk *Citrus Nobilis* Var. *Microcarpa* Terhadap Pertumbuhan Jamur *Schizophyllum Commune* Fries. *Jurnal Hutan Lestari*. 2015; 3(2): 259 - 264.
- [12] Asgarpanah, J, Motamed SM, Tomraee S. Volatile composition of the peel and leaf essential oils of *Citrus nobilis* Lour. var *deliciosa* Swingle, African *J Biotechnology*. 2012; 11(23): 6364-6367.

- [13] Prabajati R, Hernawan I, Hendarti HT. Effects of citrus limon essential oil (Citrus limon L) on cytomorphometric changes of *Candida albicans*. *Dental Journal*. 2017; 50(1): 43–48.
- [14] Chee HY, Kim H, Lee MH. Antifungal Activity of Limonene against *Tricophyton rubrum*. *J Microbiol*. 2009; 37(3): 243-246.
- [15] Rahmawati K, Mukarlina. Aktifitas Antifungi Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Siam Terhadap *Phytophthora* sp. Im5 dari Pangkal Batang Tanaman Jeruk Siam (*Citrus nobilis* var. *microcarpa*). *Protobiont*. 2017; 6(3): 188-193.
- [16] Putri OM. Pengaruh Minyak Atsiri Kulit Jeruk Siam Gunung Omeh (*Citrus nobilis* LOUR var *microcarpa* Hassk) pada Berbagai Konsentrasi Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas Padang; 2016.
- [17] Prayoga E. Perbandingan Efek Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Metode Difusi Disk dan Sumuran Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. Skripsi. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2013.
- [18] Cahyati S, Kurniasih Y, Khery Y. Efisiensi Isolasi Minyak Atsiri Dari Kulit Jeruk Dengan Metode Destilasi Air-Uap Ditinjau Dari Perbandingan Bahan Baku Dan Pelarut Yang Digunakan. *Hydrogen - Jurnal Ilmiah Pendidikan Kimia*. 2017; 4(2): 103-110.
- [19] Cox SD, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warmington JR, et al. The mode of antimicrobial action of essential oils of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl Microbiology*. 2000; 88:170-175.
- [20] Hafedh H, Feti BA, Meidi S, Emira N, Emira B. Pengaruh minyak essential *Mentha longifolia* L pada morfologi divisualisasikan oleh kekuatan atom mikroskopi. *Jurnal Mikrobiologi Penelitian*. 2010; 4(11): 1122-1127.
- [21] Custodio JBA, Ribeiro MV, Silva FSG, Machado M, Souza MC. The essential oil component of p-cymene induced proton leak through FoATP synthase and uncoupling of mitochondrial respiration. *J. Exp. Pharmacol*. 2011; 3: 69-76.
- [22] Rusli MS. Sukses memproduksi minyak atsiri. Surabaya: Argo Media Pustaka; 2010.