

EFEK EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*PIPER CROCATUM RUIZ & PAV*) TERHADAP PERTUMBUHAN (*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*)

Ingrid Pratiwi¹, Irma Suswati²

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang, Jl Bendungan Sutami No. 188A Kota Malang
Kode Pos 65144, Indonesia

ABSTRAK

Efek Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Terhadap Pertumbuhan (*Streptococcus pneumoniae*). Latar belakang: Perkembangan resistensi *Streptococcus pneumoniae* terhadap obat antimikroba merupakan masalah potensial sehingga untuk pengobatannya diperlukan alternatif lain. Daun sirih merah diduga mempunyai manfaat sebagai antimikroba karena mengandung *flavonoid*, minyak atsiri, *tanin*, dan *alkaloid* yang bekerja dengan cara merusak membran sel dan dinding sel bakteri. Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae*. Metode penelitian: *True experimental post test only control*. Metode: penelitian ini menggunakan dilusi tabung dengan konsentrasi ekstrak daun sirih merah 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,125%, 1,56%, 0,78%, dan 0,39% serta 2 kontrol (kontrol bahan dan kontrol kuman). Hasil: Kadar hambat minimal (KHM) 6,25%. Kadar bunuh minimal (KBM) 12,5%. Uji *one way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar perlakuan ($p=0.000$). Hasil analisis regresi menunjukkan pemberian konsentrasi ekstrak daun sirih merah berpengaruh terhadap penurunan jumlah koloni bakteri sebesar $R^2= 47,1\%$. Hasil analisis korelasi sebesar $-0,686$ ($p = 0.000$) semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun sirih merah semakin berkurang jumlah koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae*. Kesimpulan: Ekstrak daun sirih merah memiliki efek antimikroba terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae*.

Kata Kunci: Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*), *Streptococcus pneumoniae*, KHM, KBM

ABSTRACT

The Effect of Red Betel's Leaf (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) extract as antimicrobial against *Streptococcus pneumoniae* growth. Background: The development of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antimicrobial drugs is a potential problem that requires the other alternative treatment. Red Betel's leaf suspected to have antimicrobial effects as they contain flavonoids, volatile oil, tanin, and alkaloid which worked by damaging the membrane and bacterial cell walls. Objective: This research was aimed to determine the effect of antimicrobial of Red Betel's Leaf (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) extract againsts *Streptococcus pneumoniae* growth. Methods: True Experiments Post Test Only Control. The method used was tube dilutions containing different concentration of red Betel's leaf: 50%, 25%, 12.5%, 6.25%, 3.125%, 1.56%, 0.78%, 0.39% and two controls (material and germ controls). Results: The concentration of Minimal Inhibitory Concentration (MIC) was 6.25%. Minimal Bactericidal Concentration (MBC) was 12,5%. The results of one way ANOVA test will show a significant differences between treatments ($p = 0000$). The result from regression test giving red Betel's leaf extract concentration influences reduce large amount of colonies bacterial $R^2 = 47,1\%$. The result from correlation test was $-0,686$ ($p = 0.000$) that means higher concentration of extract Betel's leaf can reduce colony number of *Streptococcus pneumoniae*. Conclusions: Red Betel's leaf extracts have antimicrobial effects on the growth of *Streptococcus pneumoniae*.

Keyword: Red Betel's leaf (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Extract, *Streptococcus pneumoniae*, MIC, MBC

PENDAHULUAN

Bakteri *Streptococcus pneumoniae* merupakan bakteri komensal dari saluran napas bagian atas manusia sekitar 5-40% (Abdat, 2010). *Streptococcus pneumoniae* menyebabkan 20-30% dari seluruh kasus pneumonia yang didapat di komunitas dan menyebabkan 60-80% dari semua kasus pneumonia oleh bakteri. Selain itu, *Streptococcus pneumoniae* juga merupakan patogen nomor dua tersering pada meningitis bakterial dan merupakan agen penyebab utama pada sinusitis, otitis media, dan eksaserbasi infeksiif penyakit dada kronik (Mandal, *et al*, 2008 dan Yuwono, 2008).

Meningkatnya angka kejadian infeksi bakteri *Streptococcus pneumoniae* juga berdampak pada munculnya resistensi terhadap antibiotik. Di Amerika Serikat, 5-10% *Streptococcus pneumoniae* resisten terhadap penisilin (MIC > 2µg/mL) dan sekitar 20% *Streptococcus pneumoniae* memiliki resistensi sedang (MIC > 0,1-1µg/mL). Penisilin G dosis tinggi dengan MIC > 0.1-2µg/mL, efektif untuk mengobati pneumonia yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* tetapi tidak efektif untuk mengobati meningitis yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*. *Streptococcus pneumoniae* juga resisten terhadap seftizoksim, tetrasiklin,

dan eritromisin. *Streptococcus pneumoniae* tetap sensitif terhadap vankomisin (Jawetz, 2008). Tingginya kejadian resistensi terhadap anti mikroba menuntut para tenaga medis untuk lebih teliti lagi dalam memilih serta menggunakan antibiotik. Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga di Amerika Serikat pada tahun 1990 oleh *Office of the Inspector General*, dari 1.600.000.000 resep yang diberikan ternyata 55% di antaranya tidak dipakai dengan cara yang benar (Pfizer, 2006).

Seiring dengan berkembangnya penggunaan tanaman obat dalam kesehatan dengan semboyan “*back to nature*”, keingintahuan masyarakat terhadap khasiat dan manfaat tanaman obatpun semakin berkembang. Saat ini masyarakat mulai menyadari bahwa pemakaian bahan kimia sering menimbulkan efek samping, sehingga lebih memilih menggunakan bahan alami yang berasal dari tumbuhan. Beberapa tumbuhan tertentu dapat mengandung zat antimikroba yaitu bahan yang dapat mengganggu pertumbuhan dan metabolisme mikroba (Gumelar, 2008). Sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) adalah salah satu tumbuhan yang digunakan oleh masyarakat sebagai obat alternatif. Oleh masyarakat, sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) sering dimanfaatkan untuk mengobati diabetes militus, hepatitis, batu ginjal, menurunkan kolesterol, mencegah stroke, asam urat, hipertensi, jantung koroner, kanker rahim, kanker payudara, ambeien, TBC, obat sakit gigi, sariawan, bau badan, penyakit kelamin, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kelelahan, nyeri sendi, memperhalus kulit, radang pada telinga, obat batuk, radang pada paru, radang pada tenggorok, radang pada gusi, radang pada payudara, hidung berdarah, dan batuk darah. Selain itu sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) juga bermanfaat sebagai antibakteri (Manoi, 2007; Sudewo, 2009). Kandungan pada sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang diduga berperan sebagai antibakteri adalah flavonoid, minyak atsiri, tanin, dan alkaloid (Juliantina, 2008; Sunartyo, 2000). Oleh sebab itu tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae*. Sedangkan tujuan khususnya yaitu mengetahui KHM ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang dapat menghambat *Streptococcus pneumoniae* serta mengetahui KBM ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang dapat membunuh *Streptococcus pneumoniae*.

Manfaat penelitian secara akademis adalah memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae*, memperluas pengetahuan tentang khasiat ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav), dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan penelitian lebih lanjut. Sedangkan manfaat secara klinis yaitu Ekstrak daun sirih merah dapat diterapkan sebagai salah satu farmakoterapi alternative untuk mengobati penyakit yang ditimbulkan oleh *Streptococcus pneumoniae*. Sedangkan manfaat untuk masyarakat adalah memberikan informasi kepada masyarakat bahwa ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae*.

Pada penelitian Juliantina menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah memiliki efek antimikroba terhadap gram positif (*Staphylococcus aureus*) dan bakteri gram negatif (*Escherichia coli*) (Juliantina, 2008). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah mampu menghambat dan membunuh *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi 25% dan pada *Escherichia coli* pada konsentrasi 6,25%. Dari penelitian itu diperoleh kesimpulan bahwa daun sirih merah berpengaruh dalam menghambat perkembangan bakteri-bakteri gram positif dan gram negatif. Berdasarkan kandungan yang terdapat pada daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang mempunyai fungsi dalam menghambat pertumbuhan bakteri tersebut, maka peneliti ingin membuktikan efek antibiotik daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) terhadap pertumbuhan koloni *Streptococcus pneumoniae*.

METODE

Rancangan penelitian ini menggunakan *true experimental*, dilaksanakan dengan menggunakan *post test only c ontrol*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2010 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang. Populasi dalam penelitian ini adalah bakteri *Streptococcus pneumoniae* biakan murni yang diperoleh dari laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Sampel dalam penelitian ini adalah bakteri *Streptococcus pneumoniae* yang diambil dengan menggunakan *Simple Random Sampling*. Penelitian menggunakan 8 kelompok perlakuan (konsentrasi 100%, 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,125%, 1,56%, 0,78%) ekstrak daun sirih merah dan 2 kelompok kontrol (kontrol bahan dan control kuman). Berdasarkan estimasi besar sampel diperlukan tiga kali pengulangan untuk sampel (Lukito, 1998).

Alat yang dibutuhkan untuk ekstraksi daun sirih merah yaitu kertas saring untuk membungkus serbuk daun sirih merah, neraca analitik, gelas ekstraksi, seperangkat evaporator vakum, alat pemanas air, labu penampung hasil evaporasi, *rotary evaporator*, tabung pendingin dan alat pompa sirkulasi air dingin, bak penampung air dingin, pipa plastic, pompa vakum, tabung penampung etanol, cawan, oven. Sedangkan bahan untuk ekstraksi adalah simplisia daun sirih merah 250 gram, ethanol 96%, dan aquades. Alat untuk uji antimikroba adalah cawan petri, ose, tabung steril, mikropipet 1 ml, inkubator, lampu spiritus, korek api, spidol permanent, colony counter, sedangkan bahan untuk uji antimikroba adalah ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav), isolat *Streptococcus pneumoniae*, NB, dan BAP.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil KHM dengan metode dilusi tabung pada tiap konsentrasi ekstrak daun sirih merah dapat dilihat pada lampiran 1. Penentuan pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* secara kualitatif berdasarkan tingkat kekeruhan dengan hasil pengamatan pada metode dilusi tabung pada hari kedua setelah diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C adalah sebagai berikut:

Tabel 1. KHM Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap *Streptococcus pneumoniae*

No.	Kelompok Perlakuan	Tingkat Kekeruhan		
		Ulangan 1	Ulangan 2	Ulangan 3
1	100% (KB)	Jernih	Jernih	Jernih
2	50%	Jernih	Jernih	Jernih
3	25%	Jernih	Jernih	Jernih
4	12,5%	Jernih	Jernih	Jernih
5	6,25%	Jernih	Jernih	Jernih
6	3,125%	Agak keruh	Agak keruh	Agak keruh
7	1,56%	Agak keruh	Agak keruh	Agak keruh
8	0,78%	Keruh	Keruh	Keruh
9	0,39%	Keruh	Keruh	Keruh
10	0%(KK)	Keruh	Keruh	Keruh

(Data primer, 2011)

Berdasarkan tingkat kekeruhan pada Tabel 1 dari tiga kali pengulangan terhadap masing-masing konsentrasi. Pada konsentrasi 6,25% mulai terlihat jernih, sehingga KHM ditetapkan pada konsentrasi 6,25% dan didapatkan semakin tinggi konsentrasi larutan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) tingkat kekeruhan berkurang (jernih).

Hasil pertumbuhan koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae* pada media BAP pada masing-masing konsentrasi ekstrak daun sirih merah dapat dilihat pada lampiran 1. Hasil perhitungan jumlah koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae* secara kuantitatif pada hari ketiga setelah diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C adalah sebagai berikut:

Tabel 2. KBM Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap *Streptococcus pneumoniae*

Perlakuan(%)	Jumlah Koloni			Jumlah	Rata-rata
	Ulangan 1	Ulangan 2	Ulangan 3		
0	1218	1127	1095	3440	1146,6
0,39	1196	1103	1081	3380	1126,6
0,78	1075	1031	1005	3111	1037
1,56	984	957	915	2856	952
3,125	801	788	732	2321	773,6
6,25	503	480	453	1436	478,6
12,5	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0

(Data primer, 2012)

Berdasarkan Tabel 2 di atas memperlihatkan bahwa pada tiap pengulangan terjadi penurunan koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae* seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak daun sirih merah. KBM pada penelitian ini terdapat pada konsentrasi 12,5%.

Uji one way ANOVA dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirih merah terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* yang dilihat dari KBM *Streptococcus pneumoniae*. Sebelumnya, dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas, pada uji normalitas didapatkan nilai signifikan sebesar 0.161 ($p > 0,05$) dan pada uji homogenitas didapatkan nilai signifikan sebesar .057 ($p > 0,05$). Dari hasil uji one way ANOVA dapat dilihat jumlah koloni per cawan diperoleh nilai F hitung 641.144 dengan nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna akibat perlakuan ekstrak daun sirih merah terhadap jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae*.

Dari hasil uji regresi dapat disimpulkan nilai determinasi (R^2 square) adalah 0.471. Artinya bahwa 47,1% jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae* per cawan dipengaruhi oleh konsentrasi ekstrak daun sirih merah, sedangkan sisanya diduga karena

faktor lain misalnya, kesalahan prosedur penelitian, *Streptococcus pneumoniae*, dan sirih merah. Dari hasil uji regresi, didapatkan nilai sig = 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti pengaruh ekstrak daun sirih merah bermakna terhadap pertumbuhan koloni *Streptococcus pneumoniae*.

Sedangkan untuk nilai korelasi konsentrasi ekstrak daun sirih merah terhadap jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae* per cawan sebesar -0.686 dengan nilai signifikan 0.000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya hubungan bermakna, namun arah korelasinya negatif dimana peningkatan konsentrasi ekstrak daun sirih merah menurunkan jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae* per cawan.

Pada penelitian didapatkan KHM pada konsentrasi 6,25% yang ditandai dengan adanya kejernihan pada tabung dan KBM pada konsentrasi 12,5% yang ditandai dengan adanya penurunan jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae* pada media BAP sebesar 99,9% dari jumlah koloni kontrol kuman. Hal ini disebabkan karena pada bakteri *Streptococcus pneumoniae* yang usianya semakin bertambah akan cepat berubah menjadi gram negatif dan cenderung mengalami lisis secara spontan (Jawetz, et al, 2008).

Hasil uji *one way* ANOVA untuk jumlah koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae* pada media BAP diperoleh nilai signifikansi 0.000 ($p < 0,05$), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae* per cawan akibat pengaruh perlakuan dari ke-8 konsentrasi ekstrak daun sirih merah yang diberikan. Pengaruh tersebut disebabkan kandungan daun sirih merah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri yaitu, *flavonoid*, minyak atsiri, *tanin*, dan *alkaloid* (Juliantina, 2008).

Flavonoid berfungsi dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein ekstraseluler yang mengganggu integritas membran sel. (Juliantina, 2008; Soemiati, 2002). Senyawa fenolik dapat membunuh sel bakteri dengan mengadakan denaturasi protein dan merusak dinding sel yang juga akan mempengaruhi membran sel dengan cara menyerang lapisan batas sel dan merusak semipermeabilitas membran sel, sehingga sel menjadi permeabel dan mengakibatkan plasmolisis. Kemudian keluarnya cairan sitoplasma bersama bahan penting lainnya dapat mengakibatkan kematian mikroba (Harbrone, 1987; Sunartyo, 2000).

Minyak atsiri berperan sebagai antibakteri dengan cara mengganggu proses terbentuknya membran atau dinding sel sehingga tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna (Juliantina, 2008; Yuharmen, 2002). Efek *tanin* antara lain melalui: reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan destruksi atau inaktivasi fungsi materi genetik (Juliantina, 2008). *Tanin* juga diduga dapat mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel sehingga mengerutkan dinding sel dan membran sel yang berakibat pada terganggunya permeabilitas sel itu sendiri. Akibat terganggunya permeabilitas, sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhannya terhambat atau bahkan mati (Juliantina, 2008).

Alkaloid mempunyai kemampuan sebagai antibakteri. Mekanisme yang diduga adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Juliantina, 2008).

Pada uji regresi diperoleh nilai R square sebesar 47,1% dengan $p = 0.000$ ($P < 0,05$), yang berarti jumlah koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae* dipengaruhi oleh ekstrak daun sirih merah, sedangkan sisanya diduga karena faktor lain misalnya, kesalahan pada prosedur penelitian, *Streptococcus pneumoniae*, dan sirih merah sendiri. Kesalahan pada prosedur penelitian misalnya, sterilisasi alat yang kurang baik dan kontaminasi oleh bahan lain seperti fenol, HgCl₂, kalium permanganat, dan antiseptikum lainnya (Rikasih, dkk, 2010).

Streptococcus pneumoniae cepat menjadi gram negatif dan cenderung mengalami lisis secara spontan. *Streptococcus pneumoniae* yang berubah menjadi gram negatif akan lebih mudah terjadi gangguan pada dinding sel. Hal ini dikarenakan dinding sel pada bakteri gram negatif terdiri dari 3 lapisan peptidoglikan yang tipis sehingga lebih mudah ekstrak daun sirih merah untuk merusak dinding sel daripada merusak dinding sel bakteri gram positif yang mempunyai 2 lapisan dinding sel yang tebal (Juliantina, 2008). Umur daun sirih merah yang baik adalah 1 bulan dengan usia tanaman berusia 4 bulan, pemetikan dilakukan sebaiknya

pada pagi hari karena intensitas matahari dapat mengurangi aroma daun, dan daun yang sudah di petik disimpan dalam kamar tertutup dengan menaikkan suhu sedikit, kadar fenol akan naik dan kualitas daun menjadi lebih baik (Nurswida, 2002).

Pada penelitian ini didapatkan hasil uji regresi sebesar 47,1% terutama akibat faktor dari sirih merah sendiri yang tidak dapat diminimalisir kesalahan pada umur daun sirih merah saat dipetik, pemetikan yang tidak pagi hari, dan proses penyimpanan tidak tepat sehingga efek ekstrak daun sirih merah terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* kurang baik. Serta kemungkinan kemampuan *Streptococcus pneumoniae* berubah menjadi gram negatif. Uji korelasi diperoleh nilai korelasi konsentrasi ekstrak daun sirih merah terhadap jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae* per cawan sebesar -0.686 dengan nilai signifikan 0.000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya hubungan bermakna, namun arah korelasinya negatif dimana peningkatan konsentrasi ekstrak daun sirih merah menurunkan jumlah koloni *Streptococcus pneumoniae* per cawan.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dalam penelitian ini dapat ditarik kesimpulan yaitu ekstrak daun sirih merah memiliki efek atau pengaruh terhadap bakteri *Streptococcus pneumoniae*, konsentrasi minimal ekstrak daun sirih merah yang dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* adalah pada konsentrasi 6,25%, dan konsentrasi minimal ekstrak daun sirih merah yang dapat membunuh pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* adalah pada konsentrasi 12,5%.

DAFTAR PUSTAKA

(Jurnal)

- Abdat, Amali, 2010, Pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* Pada Agar Darah Manusia Dan Agar Darah Domba [online], cited 17 Oktober 2010, available from: http://eprints.undip.ac.id/230631/Amali_Abdat
- Asih, Landia, Makmuri, 2006, Pneumonia [online], cited 17 Oktober 2010, available from: <http://www.pediatrik.com/pcb/061022023132-f6vo140>.
- Baron, Peterson, Finegold, 1990, Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology 9 edition, Mosby – year book Inc, New York, Page: 168 – 187.
- Dahlan, 2009, Statistik untuk Kedokteran dan kesehatan, Edisi 4, Salemba Medika, Jakarta, Hal: 84-95, 158-162, 195-210.
- Dzen, S,M,, et al, 2003, Bakteriologi Medik, Bayumedia Publising, Malang, Hal: 105-123, 149-155.
- Gumelar, Galih, 2008, obat-obatan alami [online], cited 10 juli 2008, available from: http://obatgalihgumelar.blogspot.com/2008_06_01_archive.
- Juliantina, Farida, 2008, Manfaat Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Agen Anti Bakterial Terhadap Bakteri Gram Positif Dan Gram Negatif [online], cited 29 November 2009, available from: <http://journal.uui.ac.id/index.php/JKKI/article/viewFile/543/467>.

- Manoi, 2007, Sirih Merah Sebagai Tanaman Multi Fungsi, Warta Puslitbangbun Vol.13 (2).
- Murray, Baron, Tenover, 1999, Manual of Clinical Microbiology 7th Edition. American Society for Microbiology, ASM Press, Washington DC, Page: 1527-1536
- Paimin, Murhananto, 2006, Budidaya, Pengolahan, Perdagangan Jahe Edisi Revisi, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Pfizer, 2006, Obat Sahabat atau Musuh [online], cited 11 maret 2008, available from: [http://www.pfizerpeduli.com /article_ detail. asp?id=28](http://www.pfizerpeduli.com/article_detail.aspx?id=28).

(Buku)

- Goodman and Gillman, 2008, Dasar Farmakologi Terapi, vol 2, EGC, Jakarta, Hal: 1122-1123.
- Harborne, 1987, Metode Fitokimia, Penuntun Modern Menganalisa Tumbuhan, Terbitan Kedua, ITB, Bandung.
- Jawetz, Melnick, Adelberg, 2008, Mikrobiologi Kedokteran, edisi 23, EGC, Jakarta, Hal: 243-245.
- Lukito, 1998, Rancangan Percobaan: Suatu Pengantar, IKIP, Malang, Hal: 75.
- Mandal, Wilkins, Dunbar, et al, 2008, Penyakit Infeksi, Edisi 6, PT Gelora Aksara Pratama, Surabaya, Hal: 64-66.
- Mardiana, L, 2004, Kanker pada Wanita: Pencegahan dan Pengobatan dengan Tanaman Obat, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Shulman; Phair, and Sommers, 1994, Dasar Biologi & Klinis Penyakit Infeksi Edisi IV, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, Hal: 582
- Setyabudi R, Kunardi L, 2007, Farmakologi dan Terapi, edisi 5, Gaya Baru, Jakarta, Hal: 585-588 (Skripsi)
- Nurswida, Intan, 2002, Efektivitas Dekok Sirih Hijau dan Sirih Kuning dalam Menghambat Pertumbuhan Candida Albicans (Uji In Vitro), Karya Tulis Ilmiah, Malang, Universitas Brawijaya Malang