

Uji Aktivitas Antibakteri Air Perasan Buah Jeruk Lemon (*Citruslimon* (L.) Osbeck) dan Madu Hutan Terhadap *Propionibacterium Acne*

¹Yeni Indriani, ²Lanny Mulqie, ³Siti Hazar

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

e-mail: ¹yeniindriani04@yahoo.com, ²lannymulqie.26@gmail.com,

³sitihazar1009@gmail.com

Abstrak. Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas antibakteri, Konsentrasi Hambat Minimum (KHM), dan kesetaraan aktivitas antibakteri dengan klindamisin dari air perasan buah jeruk lemon (*Citrus limon* (L.) Osbeck) dan madu hutan terhadap *Propionibacterium acnes*. Pengujian dilakukan menggunakan metode difusi agar dengan sumur. Hasil menunjukkan bahwa air perasan buah jeruk lemon memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 12,5, 25, 50, 75, dan 100% sedangkan madu hutan dalam penelitian ini tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 5, 12,5, 25, 50, 75, dan 100% sehingga tidak dapat ditentukan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan kesetaraan aktivitas antibakteri dengan klindamisin. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) yang dimiliki oleh air perasan buah jeruk lemon adalah pada konsentrasi 12,5% dengan diameter hambatan sebesar 0,310 cm. Kesetaraan aktivitas antibakteri 1 mg air perasan buah jeruk lemon terhadap klindamisin adalah $2,967 \times 10^{-6}$ mg.

Kata kunci: air perasan buah jeruk lemon, madu hutan, *Citrus limon* (L.) Osbeck, antibakteri.

A. Pendahuluan

Jerawat merupakan penyakit kulit yang hampir dialami setiap orang mulai remaja hingga dewasa. Jerawat disebabkan oleh kelebihan hormon androgen yang memicu sebum dan menyumbat pori-pori kulit (Davey, 2003: 202). Bakteri *Propionibacterium acnes* menyebabkan terjadinya inflamasi pada minyak yang menggumpal tersebut. Oleh karena itu dalam mengobati jerawat diperlukan antibiotika untuk menghambat pertumbuhan bakteri penyebab jerawat. Namun, dalam penggunaan antibiotik sebagian orang memiliki riwayat ketidakcocokan pada antibiotik dari suatu golongan tertentu dan efek samping berupa alergi. Sebagai alternatif dipilih mengobati jerawat dengan cara tradisional yang lebih aman karena telah jerawat dengan cara tradisional yang relatif lebih aman, berasal dari bahan-bahan alami, dan memiliki efek samping yang relatif minimal.

Salah satu cara yang diyakini secara empiris menyembuhkan jerawat adalah dengan air perasan buah jeruk lemon dan madu. Oleh sebab itu penelitian ini dilakukan untuk membuktikan kemampuan aktivitas antibakteri dari air perasan buah jeruk lemon dan madu hutan terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Tujuan dilakukannya penelitian adalah untuk mengetahui aktivitas antibakteri air perasan dari buah jeruk lemon terhadap *Propionibacterium acnes*, untuk mengetahui aktivitas antibakteri madu hutan terhadap *Propionibacterium acnes* secara, untuk mengetahui Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) air perasan buah jeruk lemon dan madu hutan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*, dan untuk mengetahui kesetaraan aktivitas antibakterinya dengan antibiotik pembanding.

B. Landasan Teori

a. Jeruk Lemon (*Citrus limon* (L.) Osbeck)

Jeruk lemon memiliki nama latin *Citrus limon* (L.) Osbeck. Di Indonesia disebut dengan jeruk sitrun atau jeruk limun. Klasifikasi tanaman jeruk lemon berdasarkan Backer, 1965: 107, 109, dan Cronquist, 1981: xvi adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Anak Kelas : Rosidae
 Ordo : Sapindales
 Famili : Rutaceae
 Marga : *Citrus*
 Jenis : *Citrus limon* (L.) Osbeck

Jeruk merupakan tanaman asli dari Benua Asia khususnya dari India sampai Cina. Banyak spesies jeruk yang telah dibudidayakan di daerah subtropis. Jeruk memiliki berbagai macam genera, yang paling banyak dikenal adalah citrus. Salah satunya adalah *citrus limon* atau jeruk lemon. Jenis jeruk lemon ini berasal dari daerah Birma Bagian Utara dan Cina Selatan. Penyebaran jeruk lemon di Indonesia berada di Jawa dan telah dibudidayakan. Jeruk lemon dapat tumbuh baik di dataran rendah hingga ketinggian 800 meter di atas permukaan laut tapi ada juga yang di dataran yang agak tinggi seperti jenis Rough Lemon (Aak, 1994: 198).

Tanaman lemon merupakan perdu atau pohon, daunnya berbentuk oval, sayap daun sempit/marginal, warna bunga kemerahan disertai dengan stamens yang banyak, buahnya berwarna kuning dengan bentuk membulat (panjang 8-9 cm), kulitnya kasar, dan rasanya asam, bijinya kecil dengan bentuk ovoid (banyaknya rata-rata 10-15), permukaan biji halus. Jeruk lemon berbuah sedang tapi pada waktu proses pembungaan berlangsung tidak diganggu oleh angin dan hujan, hasil buahnya akan lebat. Bagian batang kurang tahan terhadap penyakit tertentu (Martasari dkk., 2008: 8 & Aak, 1994: 198).

Jeruk lemon memiliki kandungan vitamin C yang tinggi dibandingkan jeruk nipis serta sebagai sumber vitamin A, B1, B2, fosfor, kalsium, pektin, minyak atsiri 70% limonene, felandren, kumarins bioflavonoid, geranil asetat, asam sitrat, linalil asetat, kalsium, dan serat. Lemon memiliki berbagai macam penggunaan. Buah lemon terkenal sebagai bahan untuk diperas dan diambil sari buahnya sebagai pembuatan minuman. Dalam pengobatan tradisional air perasan lemon dapat ditambahkan ke dalam teh untuk mengurangi demam, asam lambung, radang sendi, membasmi kuman pada luka, dan menyembuhkan sariawan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Tomotake *et al.* (2005: 157), zat yang memiliki kemampuan sebagai antibakteri dalam buah jeruk lemon adalah asam sitrat yang merupakan asam organik utama yang terkandung dalam air perasan lemon. Selain itu menurut Zu *et al.* (2010: 3204) kandungan minyak atsiri (monoterpen dan sesquiterpen) seperti limonene memiliki aktivitas antibakteri dimana pada buah jeruk lemon juga memiliki kandungan minyak atsiri berupa limonene. Menurut Noghata *et al.* (2006: 178), tanaman jeruk mengandung komponen flavonoid dimana menurut Cushnie *et al.* (2005: 344) flavonoid memiliki aktivitas antibakteri

b. Madu

Madu adalah cairan manis alami yang berasal dari nektar tumbuhan yang diproduksi oleh lebah madu. Nektar adalah senyawa kompleks yang dihasilkan oleh kelenjar nektarifer yang ada dalam bunga bentuknya cair, rasa manis alami, aromanya lembut, memiliki kandungan air (50-90%), glukosa, fruktosa, sukrosa, protein, asam amino, karoten, vitamin, minyak, dan mineral esensial.

Menurut Krell, (1996: 5-11) karakteristik fisik madu adalah sebagai berikut kekentalan tergantung kandungan air pada madu, kepadatannya menggambarkan berat jenis dimana semakin tinggi kandungan air (kepadatan kurang) maka akan mengendap, bersifat higroskopik sehingga akan menyerap kelembapan udara sekitarnya, memiliki tegangan permukaan yang rendah dan kekentalan yang tinggi sehingga khas membentuk busa, memiliki sifat menghantarkan panas, memiliki warna yang beragam dari transparan dan tidak berwarna (seperti air) ke kuning gelap atau hitam tetapi pada umumnya bernuansa kuning, memiliki sifat mengkristal pada saat penyimpanan di suhu kamar akibat terbentuknya kristal glukosa. Selain itu menurut White, (1975: 224) madu memiliki kemampuan untuk memutar bidang optis.

Komposisi terbesar madu adalah gula fruktosa dan glukosa 85-95% dari total gula. Komposisi gula yang dikandung madu ditentukan oleh sumber nektar. Air merupakan komposisi terbesar kedua setelah gula dimana kadar air kurang dari 18% yang dapat disimpan. Madu sebagai sumber energi yang merupakan nutrisi alami dimana satu kilogram madu mengandung 3280 kalori. Madu memiliki banyak enzim yang berasal dari tumbuhan dan kelenjar ludah lebah. Madu mengandung asam amino seperti proline, tirosin, fenilalanin, glutamin, dan asam aspartat. Madu juga mengandung vitamin A, B kompleks, C, D, E, dan K. Selain itu mengandung mineral berupa kalsium, magnesium, yodium, besi fosfor, dan seng.

Dalam kecantikan madu banyak dibuat produk kecantikan untuk perawatan kulit seperti sabun, krim, dan lotion yang dikenal sebagai zat yang dapat membuat kulit menjadi halus, menutrisi kulit, menjaga kelembapan kulit dan juga untuk perawatan rambut. Madu juga dapat dikonsumsi secara langsung ataupun ditambahkan kedalam makanan dan minuman sebagai penambah cita rasa. Madu juga sangat berguna untuk kesehatan seperti perawatan luka bakar, antibiotik, mengobati sakit mag, diare, meredakan alergi, flu, batuk, sakit mata, anemia, thalasemia, dan lain sebagainya. Selain itu juga madu sebagai sumber nutrisi, energi, vitamin, dan mineral serta sebagai antioksidan.

c. Jerawat (akne vulgaris)

Akne vulgaris merupakan gangguan kronis pada duktus pilosebacea dengan peningkatan produksi sebum, hiperkornifikasi duktus, hubungan simbiosis dengan mikroorganisme *Propionibacterium acnes* yang merupakan bakteri gram positif (Deglin dan Vallerand, 1996: 1096), dan inflamasi kulit. Produksi sebum yang meningkat merupakan kelainan yang paling mendasar (Davey, 2003: 202). Faktor lain pemicu jerawat seperti makanan berlemak, pemakaian kosmetika, polutan, stres (emosional), dan sedikit kasus akibat masalah iklim. Pada wanita produksi hormon androgen meningkat menjelang menstruasi dan bagi pengguna kontrasepsi hormonal (Dwikarya, 2003: 31). Berikut adalah patogenesis akne (Rubenstein, 2007: 344-345):

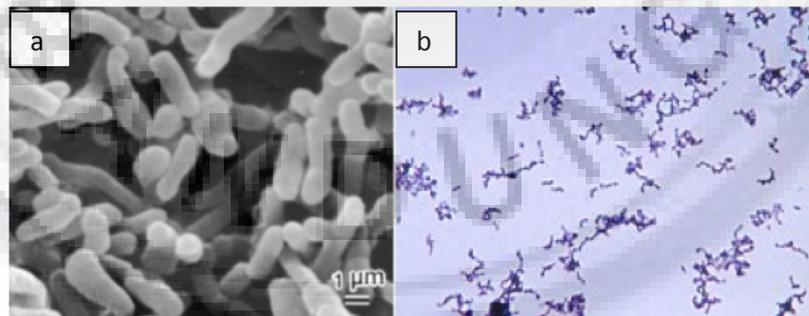
- a. Meningkatnya aktivitas kelenjar sebacea menghasilkan sebum oleh androgen (seharusnya ada dalam kadar normal).
- b. Tersumbatnya folikel rambut yang mengandung kelenjar sebacea besar (di wajah, leher, dada, punggung) oleh keratin yang mengalami hiperkeratosis.

- c. Menimbulkan komedo tertutup karena retensi sebum.
- d. Dalam folikel rambut ini, bakteri *Propionibacterium acnes* berproliferasi.
- e. *Propionibacterium acnes* bereaksi dengan sebum mengeluarkan zat-zat kimia dan menimbulkan peradangan.
- f. Zat kimia-kimia tersebut bocor ke dermis dan sekitarnya
- g. Tubuh memberikan respon berupa peradangan akut yang intensif sehingga terbentuk papula, postula atau nodula.

Akne dapat digolongkan menjadi tiga golongan besar yaitu ringan, sedang, dan berat. Akne ringan hanya terdapat komedo yang terdiri dari dua tipe yaitu tertutup (papula sangat kecil dengan titik-titik atau penonjolan di tengah paling banyak di dahi dan pipi) dan terbuka (adanya folikel rambut yang tertutup dan melebar meninggalkan bintik hitam terutama pada bahu dan tubuh bagian atas) dan atau lesi papulopustular (bintik-bintik kecil berwarna merah dengan dasar yang kemerahan dengan kepala berupa titik-titik putih atau kuning di tengah yang berisi sel darah putih) yang hanya ada beberapa dan terbatas pada wajah (Brown *et al.*, 2005: 62). Akne sedang terdapat lesi papulapustular lebih banyak yang terdapat di wajah atau pada daerah yang lebih luas kadang disertai nodul (radang berupa benjolan). Akne berat terjadi akibat akne sedang yang gagal diobati setelah dilakukan pengobatan selama 6 bulan dan terdapat lesi papulopustular dan atau lesi nodulokistik dan atau disertai gejala-gejala sistemik yang sangat tersebar luas (Brown *et al.*, 2005: 62).

d. *Propionibacterium acnes*

Propionibacterium acnes merupakan stimulus terjadinya inflamasi pada jerawat. Bakteri ini merupakan bakteri gram positif, fakultatif anaerob (memiliki kemampuan tumbuh dengan atau tanpa oksigen), bakteri mikroaerob yang merupakan bagian dari flora normal kulit dari lahir hingga meninggal (Webster, 2008: 183). Bentuk selnya batang dan non motil. Bakteri ini memiliki ukuran yang kecil dengan lebar 0,5µm dan panjang 1,5µm (Abate, 2013: 1). Pada pewarnaan gram, spesies ini sangat pleomorfik, menunjukkan ujung yang melengkung, berbentuk runcing, bentuk panjang dengan pewarnaan yang tidak rata seperti manik-manik, dan terkadang berbentuk kokoid atau sferis (Brook, 2012: 288) (**Gambar 1**).



Gambar 1 Gambar a- *Propionibacterium acnes* berbentuk batang dengan panjang 1µm yang dilihat dengan mikroskop elektron. Gambar b- *Propionibacterium acnes* yang diwarnai kristal violet dengan perbesaran objek 100x (Abate, 2013: 1).

Propionibacterium acnes dianggap sebagai patogen oportunistik, menyebabkan penyakit akne vulgaris dan berhubungan dengan kondisi inflamasi. Bakteri ini menghasilkan lipase yang membebaskan asam lemak bebas dari lemak yang ada di kulit sehingga menyebabkan terjadinya jerawat (Brook, 2012: 288). Selain itu juga cara lain *Propionibacterium acnes* menyebabkan jerawat dengan peningkatan jumlah protein yang dihasilkan tubuh ketika stres dan produksi porfirin (Webster, 2008: 183). *Propionibacterium acnes* bersifat fotosensitif yang dapat bereaksi terhadap cahaya

dengan menyerap foton (partikel cahaya) dari panjang gelombang tertentu dan mentransmisi energi yang diserap ke molekul disekitarnya (Abate, 2013: 1).

e. Antibiotik Untuk Jerawat

Beberapa pengobatan jerawat memiliki berbagai kemampuan yaitu sebagai antiinflamasi saja dengan cara mereduksi *Propionibacterium acnes*, sebagai antibakteri saja, bahkan ada yang keduanya (Webster, 2008: 183). Salah satu antibiotik yang sering digunakan adalah klindamisin yang termasuk antibiotik golongan linkosamid, memiliki mekanisme kerja dengan penghambatan sintesis protein bakteri dengan mengikat 50S subunit ribosom (susunan ikatan peptida) dan mempunyai efek kerja bakteriostatik dan bakterisidal tergantung dosis obatnya (American Society of Health System Pharmacists, 2005: 3341).

Klindamisin banyak digunakan topikal pada jerawat dengan efek menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* di permukaan kulit dan mengurangi konsentrasi asam lemak bebas di sebum. Mengurangi konsentrasi asam lemak bebas mungkin merupakan hasil yang diperoleh dari kerja klindamisin secara tidak langsung dengan menghambat produksi lipase dari *Propionibacterium acnes* yang sebanding dengan trigliserida pada asam lemak bebas atau hasil secara langsung dari mengganggu produksi lipase *Propionibacterium acnes*. Klindamisin menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* dengan komedon terbuka dan mekanisme lain dengan menghambat kemotaksis leukosit dimana secara *in vivo* dapat menekan inflamasi pada akne vulgaris (American Society of Health System Pharmacists, 2005: 3341). Dosis oral klindamisin 4 dd 150-450 mg, anak-anak 8-20 mg/kg/hari minimal 3 dd 37,5 mg. Pada akne lotion 1% klindamisin (Dalacin-T) dalam larutan alkohol dilutur dan 10% propilenglikol (Tjay *et al.*, 2007: 84). Selain itu juga terdapat klindamisin fosfat dalam bentuk gel yang setara dengan klindamisin 10 mg/gram gel (Hadjosaputra dkk., 2008: 853).

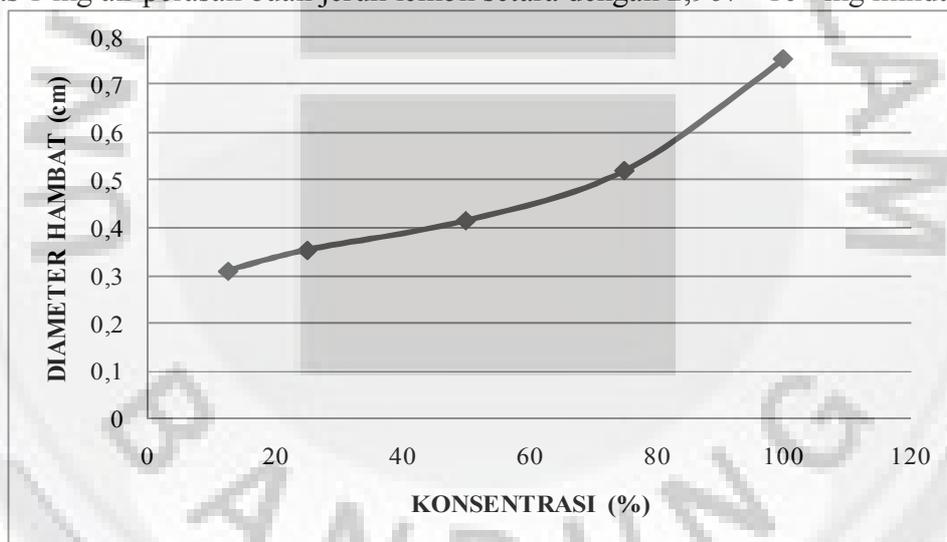
C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil uji aktivitas antibakteri air perasan buah jeruk lemon menunjukkan bahwa diameter hambat yang dimiliki oleh air perasan buah jeruk lemon memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 12,5, 25, 50, 75, dan 100% dimana semakin besar konsentrasi air perasan jeruk lemon maka semakin besar pula diameter hambatnya yang dapat dilihat pada **Gambar 2**. Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan untuk menentukan konsentrasi terendah yang dapat efektif aktivitasnya menghambat pertumbuhan dari *Propionibacterium acnes*. Dari penelitian menunjukkan bahwa KHM yang dimiliki oleh air perasan buah jeruk lemon sebesar 12,5% dengan diameter hambat sebesar 0,310 cm.

Hasil uji aktivitas antibakteri dari madu hutan dalam penelitian ini pada konsentrasi 5, 12,5, 50, 75, dan 100% terlihat bahwa madu hutan tidak menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes*. Hal ini mungkin terjadi disebabkan karena mungkin tidak semua jenis madu memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan dari bakteri *Propionibacterium acnes* karena menurut Mandal *et al.* (2011: 158) geografis, iklim, pemanenan, pengolahan dan kondisi penyimpanan dapat mempengaruhi potensi antibakteri antar madu yang berbeda. Padahal penelitian mengenai madu yang telah menguji aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif (Komara, 2002: 55) dan aktivitas antibakteri yang berperan tersebut dipengaruhi karena kandungan senyawa flavonoid (Komara, 2002: 55). Selain itu juga menurut Mandal *et al.* (2011: 154), kemampuan antibakteri pada madu dipengaruhi oleh

hidrogen peroksida yang memiliki kontributor utama, selain itu juga komponen fenolat, keasaman/pH 3,2-4,5, osmolaritas yang tinggi yang diakibatkan oleh kandungan gula yang tinggi, dan komponen non peroksida seperti komponen fitokimia seperti metilglioksal/MGO dan metilsiringat yang mungkin saja pada madu dalam penelitian ini dari faktor tersebut ada yang tidak bekerja baik secara tunggal ataupun bersamaan sehingga tidak menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes*. Pada madu hutan ini tidak dapat ditetapkan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) karena tidak ada aktivitas antibakteri.

Hasil uji aktivitas antibakteri dari klindamisin dari pada konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, dan 12 ppm, mulai konsentrasi terkecil yaitu 2 ppm hingga konsentrasi terbesar yaitu 12 ppm memiliki aktivitas yang baik dimana terlihat bahwa diameter hambat yang dimiliki dari konsentrasi terkecil hingga konsentrasi terbesar semakin besar. Sehingga dapat ditentukan bahwa KHM klindamisin sebesar 2 ppm. Hasil ini pun sesuai berdasarkan penelitian Linuma *et al.* (2011: 164) yang menyebutkan bahwa KHM dari klindamisin terhadap *Propionibacterium acnes* adalah 2 ppm. Dalam menentukan kesetaraan aktivitas antibakteri air perasan jeruk lemon dengan antibiotik pembanding diperlukan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva aktivitas antibakteri klindamisin sebagai antibiotik pembanding (**Gambar 3**), hasil dapat dilihat pada **Tabel 1**. Berdasarkan data yang diperoleh tersebut maka dapat diketahui bahwa nilai banding aktivitas 1 mg air perasan buah jeruk lemon setara dengan $2,967 \times 10^{-6}$ mg klindamisin.



Gambar 2 Kurva uji aktivitas antibakteri air perasan buah jeruk lemon terhadap *Propionibacterium acnes*.

Tabel 1 Persamaan regresi linier antara log konsentrasi pembanding dengan diameter hambat terhadap *Propionibacterium acnes*.

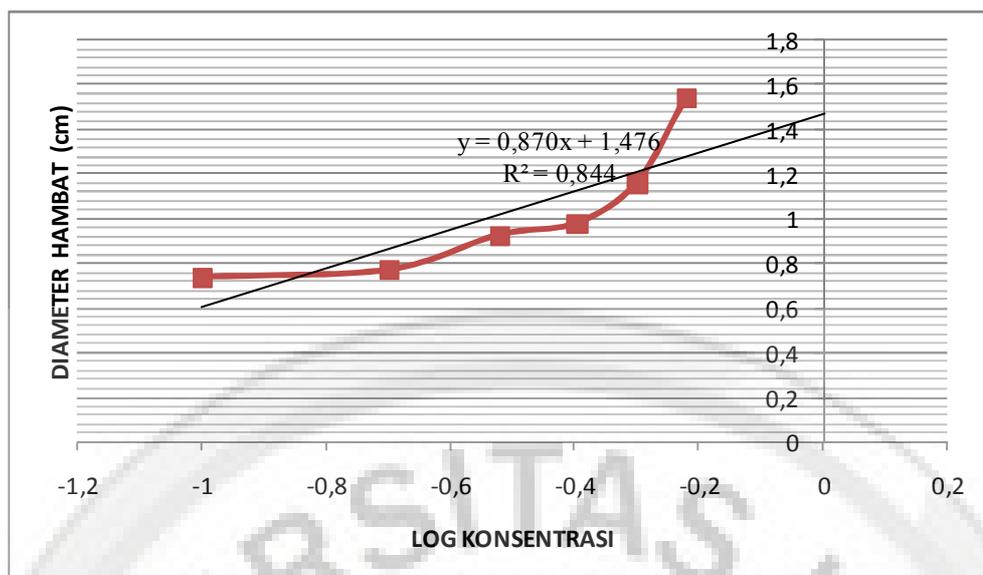
Bakteri Uji	Antibiotik Pembanding	Persamaan Regresi Linier	R ²
<i>Propionibacterium acnes</i>	Klindamisin	$y = 0,870x + 1,476$	0,844

Keterangan:

y = diameter hambat

x = log konsentrasi

R² = koefisien relasi



Gambar 3 Kurva aktivitas antibakteri klindamisin terhadap *Propionibacterium acnes*

D. Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa air perasan buah jeruk lemon memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* sedangkan madu hutan dalam penelitian ini tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Konsentrasi hambat minimum (KHM) yang dimiliki oleh air perasan buah jeruk lemon adalah sebesar 12,5% dengan diameter hambat yang dihasilkan sebesar 0,310 cm. Aktivitas antibakteri 1 mg air perasan buah jeruk lemon setara dengan $2,967 \times 10^{-6}$ mg klindamisin.

Daftar Pustaka

- Aak. (1994). *Budidaya Tanaman Jeruk*, Kanisius, Yogyakarta.
- Abate, M. E. 2013. Shedding New Light on Acne: The Effects of Photodynamic Therapy on *Propionibacterium acnes*, *Student Pulse*, 5(09).
- American Society of Health System Pharmacists. (2005). *AHFS Drug Information 4*, American Society of Health System Pharmacists, Inc, Bethesda
- Backer, A., Bakhuizen Van Den Brink Jr. (1965). *Flora Of Java Vol 2*. Noordhoff N.V. Groningen, The Netherlands.
- Brook, G.F, J.S.Butel, S.A.Morse. (2012). *Mikrobiologi Kedokteran*, Edisi 25, EGC, Jakarta.
- Brown, Graham Robin, B.Tony. (2005). *Lecture Notes Dermatology*, Erlangga, Jakarta
- Cronquist.A. (1981). *An Integrated System Of Classification Of Flowering Plants*, Columbia University Press, New York.
- Davey, Patrick. (2005). *At Glance Medicine*, EGC, Jakarta.
- Dwikarya, Maria. (2003). *Merawat Kulit & Wajah*. Depok: Kawan Pustaka.

- Hadjosaputra, SL. P., L. Purwanto., T. Kemalasari., L. Kunardi., Indriyantoro, N. Indriyani. (2008). *Data Obat di Indonesia (DOI)*, Edisi 11, PT. Muliapurna Jayaterbit, Jakarta.
- Komara, Syahrul. (2002). *Kajian Aktivitas Dan Identifikasi Kelas Senyawa Antibakteri 5 Jenis Madu Indonesia [Skripsi]*, Program Studi Teknologi Pangan Dan Gizi, IPB, Bogor.
- Linuma, K., N. Noguchi., H. Nakahami., M. Sasatsu., S. Nishijima., I. Tsuboi. (2011). Susceptibility Of *Propionibacterium acnes* Isolated From Patients With Acne Vulgaris To Zinc Ascorbate and Antibiotics, *Clinical, Cometics and Investigational Dermatology*:4, P. 161-165.
- Krell, R. (1996). Value-Added Products From Beekeeping, *FAO Agricultural Service Bulletin no. 124*.
- Mandal, Manisha Deb, S.Mandal. (2011). Honey: Its Medicinal Property And Bacterial Activity, *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*.
- Martasari, C., H. Mulyanto. (2008). Teknik Identifikasi Varietas Jeruk. *Iptek Hotikultura*, No. 4.
- Nogatha, Y., S.Sakamoto., H.Shiratsuchi, T.Ishii, M.Yano, H.Ohta. (2006). Flavonoid Composition Of Fruit Tissues Of Citrus Species, *Biosc, Biotecnol, Biochem*, 70(1).
- Okwu, Donatus Ebere. (2008). Citrus Fruits: A Rich Source Of Phytochemicals And Their Roles In Human Health, *Int.J.Chem.Sci*: 6(2).
- Rubenstein, David. (2007). *Lecture Notes Kedokteran Klinis*, Edisi Keenam, Erlangga, Jakarta.
- Tomotake, H., T.Koga, M.Yamato, A.Kassu, F.Ota. (2005). Antibacterial Activity of Citrus Fruit Juices Againsts *Vibrio* Species, *Jounal Nutrition Science Vitaminol* 52.
- Webster, Guy F, E.M.Grabber. (2008). Antibiotic Treatment For Acne Vulgaris, *Seminar Cutaneous Medical and Surgery* 27.
- White, Jonathan W. (1975). Physical Characteristics of Honey, *In: Honey A Comprehensive Survey*, Ed. E. Crane, Heinemann, London.
- Zu, Y., H.Yu, L.Liang, Y.Fu, T.Efferth, X.Li, N.Wu. (2010). Activities Of Ten Essential Oil Towards *Propionibacterium acnes* And PC-3, A-549 And MCF-7 Cancer Cells, *Molecules* 15.