

## Uji Aktivitas Antelmintik Infusa Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap Cacing Gelang Babi Dewasa dan Telur (*Ascaris suum*) secara In Vitro

Anthelmintic Activity Test of Seeds of Alpukat (*Persea americana* Mill.) on Pig Roundworm (*Ascaris suum* Goeze) In Vitro

<sup>1</sup>Rizqi Jamiatun Nururrifki, <sup>2</sup>Suwendar, <sup>3</sup>Lanny Mulqie

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: <sup>1</sup>rizqi96rifki@gmail.com, <sup>2</sup>Suwendarronnie@yahoo.com, <sup>3</sup>Lannymulqie.26@gmail.com

**Abstract.** Parasitic diseases in Indonesia are still as strong as other infectious diseases, one of them is deworming disease. Common worm infections are ascariasis, for ascariasis Treatment generally uses synthetic antelmintics but is limited to certain conditions and can not produce ovisidal effects. One of the ingredients that has antelmintic activity is avocado seed (*Persea americana* Mill.). The purpose of this study was conducted to determine the antelmintic activity of avocado seedlings to roundworms and eggs (*Ascaris suum*) in vitro. Preparation of test using 3 concentration that is 5%; 7.5; And 10% b/v were administered to each group of men and women and worm eggs. Comparisons used for adult worms are pirantel pamoat and piperazine citrate but for the egg worm that used is albendazole. The observation parameters used were paralysis and mortality for testing of adult worms and ovumidal effects on worm eggs. Test results showed that from all three concentrations of test preparations have paralysis effect of flaccid paralysis and have ovisidal effect on worm eggs.

**Keywords:** Antelmintic, Avocado seed infusion, *Persea Americana* Mill., *Ascaris suum*, spastic paralysis, flacid paralysis, ovisidal effect.

**Abstrak.** Penyakit parasit di Indonesia masih menempati posisi penting seperti juga penyakit infeksi lainnya, salah satunya yaitu infeksi cacing. Infeksi cacing yang sering terjadi adalah askariasis. Penanganan askariasis menggunakan antelmintik sintetik pada umumnya terbatas pada kondisi tertentu serta tidak dapat memberikan efek ovisidal. Salah satu bahan alam yang diduga memiliki aktivitas antelmintik adalah biji alpukat (*Persea americana* Mill.). Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas antelmintik infusa biji alpukat terhadap cacing gelang dan telur (*Ascaris suum* Goeze) secara in vitro. Sediaan uji menggunakan 3 konsentrasi yaitu 5%; 7,5; dan 10% b/v yang diberikan pada masing-masing kelompok jantan dan betina serta pada telur cacing. Perbandingan yang digunakan pada cacing dewasa yaitu pirantel pamoat dan piperazin sitrat sedangkan untuk telur cacing yaitu albendazol. Parameter pengamatan yang digunakan adalah paralisis dan kematian untuk pengujian terhadap cacing dewasa dan efek ovisidal terhadap telur cacing. Hasil pengujian menunjukkan bahwa dari ketiga konsentrasi sediaan uji tersebut memiliki efek paralisis berupa paralisis flasid dan memiliki efek ovisidal pada telur cacing.

**Kata Kunci:** Antelmintik, Infusa biji alpukat, *Persea Americana* Mill., *Ascaris suum* Goeze, paralisis spastik, paralisis flasid, efek ovisidal.

### A. Pendahuluan

Penyakit parasit di Indonesia masih menempati posisi penting seperti juga penyakit infeksi lainnya, salah satunya yaitu penyakit infeksi cacing usus. Penyebab infeksi cacing usus adalah *Ascaris lumbricoides* atau lebih dikenal dengan cacing gelang yang penularannya dengan perantara tanah ("*Soil Transmitted Helminths*") (Rasmaliah, 2007). Infeksi cacing dapat menimbulkan kerugian zat gizi berupa kalori, protein dan kehilangan darah, dengan demikian dapat menghambat perkembangan fisik, kecerdasan, produktivitas kerja serta dapat menurunkan daya tahan tubuh sehingga memudahkan terjadinya infeksi penyakit lain.

Infeksi cacing dapat diobati dengan obat sintetik seperti albendazol, pirantel pamoat, piperazin sitrat, dll. Infeksi cacing juga dapat diobati dengan obat bahan alam. Obat tersebut berupa biji alpukat (*Persea americana* Mill.) dalam bentuk infusanya.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah infusa biji alpukat memiliki aktivitas antelmintik terhadap cacing gelang babi dewasa dan telurnya?”, “Pada konsentrasi berapa infusa biji alpukat dapat menunjukkan aktivitas antelmintik?”

Selanjutnya, tujuan dari penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sebagai berikut :

1. Membuktikan adanya aktivitas antelmintik dari infusa biji alpukat terhadap cacing gelang babi dewasa dan telurnya.
2. Mengetahui konsentrasi efektif infusa biji alpukat terhadap aktivitas antelmintik cacing gelang babi dewasa dan telur.

## B. Landasan Teori

Infeksi cacing merupakan salah satu penyakit yang paling umum tersebar dan menjangkit lebih dari 2 miliar manusia di seluruh dunia. Walaupun tersedia obat-obat baru yang lebih spesifik dengan kerja lebih efektif, pembasmian penyakit cacing masih tetap merupakan suatu masalah yang disebabkan oleh kondisi sosial ekonomi di beberapa bagian dunia. Pada umumnya cacing jarang menimbulkan penyakit serius, tetapi dapat menyebabkan gangguan kesehatan kronis merupakan suatu faktor ekonomis sangat penting. Di Negara berkembang termasuk Indonesia, penyakit cacing adalah penyakit rakyat umum yang sama pentingnya dengan misalnya malaria ataupun TBC (Tjay, T.H. dan Rahardja, K., 2007: 196).

*Persea americana* Mill. dari keluarga lauraceae umumnya dikelan sebagai Alpukat (Jawa Barat), alpukat (Jawa Timur/Jawa Tengah), boah pokat, jamboo pokat (Batak), advokat, jamboo mentega, jamboo poan, pokat (Lampung) (Materia Medika Indonesia, 1996).

Antelmintik atau obat cacing adalah obat yang memusnahkan cacing dalam tubuh manusia dan hewan. Mekanisme kerja antelmintik yaitu dengan menghambat proses penerusan impuls neuromuskuler sehingga cacing dilumpuhkan. Mekanisme lainnya dengan menghambat masuknya glukosa dan mempercepat penggunaan glikogen pada cacing. Antelmintik mencakup semua zat yang bekerja lokal menghalau cacing dari saluran pencernaan maupun obat-obat sistemis yang membasmi cacing maupun larva cacing yang berada dalam organ dan jaringan tubuh (Tjay dan Rahardja, 2008). Pemilihan pemberian obat antelmintik yang sesuai didasarkan pada jenis cacing yang menginfeksi. Obat utama yang dipilih untuk infeksi askariasis diantaranya adalah pirantel pamoat atau mebendazol dan obat alternatif yang dipilih adalah albendazol, piperazin atau levamisol (Katzhung, 2004: 260).

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada penelitian ini digunakan biji alpukat (*Persea americana* Mill.) yang didapat dari Manoko, Kecamatan Lembang, Kabupaten Bandung Barat, Bandung, Jawa Barat. Pada tahap awal dilakukan determinasi untuk tanaman uji dilakukan di Herbarium Bandungense Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung serta untuk determinasi objek penelitian dilakukan di Museum Zoologi Institut Teknologi Bandung. Dari hasil determinasi yang didapat, dinyatakan bahwa benar tanaman yang digunakan adalah biji alpukat yang termasuk famili *Lauraceae*, dan objek penelitian yang digunakan adalah cacing gelang babi yang termasuk famili *Ascaridae*. Tanaman uji biji alpukat diolah menjadi simplisia yang dilakukan selama 7 hari serta sebanyak 1 Kg biji alpukat menghasilkan 182,58 gram simplisia kering yang telah dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C sampai 50°C selama 3 hari. Tujuan pengeringan adalah untuk mencegah terjadinya penurunan mutu atau perusakan simplisia sehingga

simplisia dapat disimpan dalam jangka waktu yang cukup lama. Lalu masing-masing 25 gram serbuk biji alpukat ditambahkan 250 ml aquadest, kemudian dipanaskan/direbus selama kurang lebih 15 menit hingga mendidih dengan suhu 90°C sambil sesekali diaduk. Kemudian infusa tersebut disaring menggunakan kain blacu dan dibuat beberapa seri konsentrasi 5%; 7,5% ; dan 10% b/v dengan cara pengenceran bertingkat. Pelarut yang digunakan dalam penelitian adalah air. Metode ekstraksi yang digunakan adalah metode infusa. Infusa adalah ekstraksi dengan menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, dengan temperatur 90°C) selama 15 menit (Depkes RI., 1995, 10-11). Metode infusa yang dipilih karena mengikuti metode yang dilakukan secara empiris (rebusan yang prinsip metodenya sama seperti infusa), dimasyarakat pada penggunaan biji alpukat sebagai obat cacing (Santoso, 2002). Pada penelitian ini menggunakan pembanding piperazin sitrat dan pirantel pamoat. Kelompok percobaan terdiri dari larutan uji, pembanding dan kontrol. Kelompok larutan uji terdiri dari infusa biji alpukat segar dengan konsentrasi 5%; 7,5%; dan 10% b/v. Kelompok kontrol (Hank salin dan aquadest) dan pembanding (pirantel pamoat 2%, piperazine sitrat 4% dan albendazol 0,25%). Pengamatan yang dilakukan dengan mengamati waktu awal terjadinya paralisis dan kematian tertinggi pada seluruh cacing uji.

#### **Hasil Pengujian Aktivitas Antelmintik Infusa Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Segar terhadap Persentase Paralisis dan Kematian pada Cacing Gelang Betina Dewasa (*Ascaris suum* Goeze)**

Berdasarkan pada hasil uji penelitian menunjukkan bahwa yang paling cepat menyebabkan timbulnya paralisis dan kematian pada pembanding kontrol positif yaitu pirantel pamoat dengan konsentrasi 0,2% sudah dapat menyebabkan awal paralisis pada menit ke-45 sebesar 25% dan menyebabkan puncak paralisis pada menit ke-135 sebesar 75% serta dapat menyebabkan kematian pada menit ke-180 sebesar 50%. Dan piperazin sitrat dengan konsentrasi 4%, menyebabkan awal paralisis pada menit ke-60 sebesar 25%, lalu puncak paralisis terjadi pada menit ke-180 sebesar 100% sehingga pada pembanding piperazin sitrat hanya dapat menyebabkan paralisis flasid, dan tidak dapat menyebabkan kematian pada cacing gelang babi betina dewasa. Pada sediaan uji infusa biji alpukat segar yang paling cepat menimbulkan paralisis pada cacing gelang babi betina dewasa adalah pada konsentrasi 10%. Dari hasil data penelitian bahwa pada sediaan uji infusa biji alpukat pada konsentrasi 10% sudah dapat menyebabkan awal paralisis pada menit ke-150 dengan presentase yaitu 50%, dan puncak paralisis terjadi pada menit ke-165 dengan presentase yaitu 100% serta pada sediaan uji infusa segar dapat menyebabkan kematian dengan presentase yaitu 25% (1 ekor cacing gelang babi betina dewasa terjadi kematian). Pada sediaan uji dengan konsentrasi 7,5% menyebabkan awal paralisis pada menit ke-150 sebesar 25% dan puncak paralisis terjadi pada menit terakhir yaitu menit ke-180 serta tidak terdapat kematian. Lalu sediaan uji dengan konsentrasi 5% dapat menimbulkan paralisis pada menit terakhir yaitu pada menit ke-180 dengan jumlah presentasi 25% (1 ekor cacing gelang babi betina dewasa mengalami paralisis flasid).

Sehingga kesimpulan untuk pengujian cacing gelang babi betina yang dapat menimbulkan efek paralisis tercepat pada pembanding yaitu pirantel pamoat, serta piperazin sitrat, tetapi dilihat dari hasil data pengujian bahwa sediaan uji pada konsentrasi 10% sudah dapat menyebabkan paralisis yang pada menit awal paralisis sebanyak 50% yang menandakan efek yang terjadi pun baik hanya saja onset yang ditimbulkan lebih lambat dibandingkan dengan pirantel pamoat ataupun piperazin sitrat hal tersebut terjadi karena pada pembanding memiliki zat aktif yang spesifik sehingga

efek yang ditimbulkan pun cepat, sedangkan pada sediaan uji infusa masih dalam bentuk zat aktif yang kompleks sehingga mekanisme kerja yang dihasilkan pun akan lambat. Sediaan uji infusa biji alpukat menyebabkan cacing gelang babi betina dewasa menghasilkan efek paralisis flasid yang ditandai dengan cacing yang lemas sehingga dapat disimpulkan bahwa jenis paralisis sediaan uji infusa pada cacing gelang babi betina dewasa sama dengan kontrol positif yaitu piperazin sitrat yang sama-sama dapat menyebabkan paralisis flasid. Pada sediaan uji dengan konsentrasi 10% dapat menyebabkan kematian sedangkan pada sediaan uji lainnya hanya dapat menimbulkan paralisis saja. Hal tersebut dikarenakan konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan uji lainnya. Lalu sediaan uji dengan konsentrasi 10% memiliki efek mematikan sama seperti piperazin sitrat hanya saja jumlah dari kematian yang dihasilkan lebih besar pada sediaan pembanding dibandingkan dengan sediaan uji infusa biji alpukat pada konsentrasi 10% yaitu sebanyak 25% lalu pada sediaan pembanding pirantel pamoat sebanyak 50%. Pada sediaan uji infusa biji alpukat dengan konsentrasi 5% sama halnya dengan kontrol positif piperazin sitrat yang hanya dapat menimbulkan efek paralisis flasid terhadap cacing gelang babi betina dewasa hanya saja onset yang ditimbulkan itu lebih cepat pada sediaan piperazin sitrat dibandingkan sediaan uji.

#### **Hasil Pengujian Aktivitas Antelmintik Infusa Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Segar terhadap Persentase Paralisis dan Kematian pada Cacing Gelang Jantan Dewasa (*Ascaris Suum* Goeze)**

Berdasarkan pengujian cacing gelang babi jantan yang dapat menimbulkan efek paralisis tercepat pada pembanding yaitu pirantel pamoat, serta piperazine sitrat, tetapi jika dilihat dari hasil data pengujian bahwa sediaan uji pada konsentrasi 10% dan 7,5% sudah dapat menyebabkan paralisis yang pada menit awal paralisis sebanyak 25% yang menandakan efek yang terjadi pun baik hanya saja onset yang ditimbulkan lebih lambat dibandingkan dengan pirantel pamoat ataupun piperazin sitrat hal tersebut terjadi karena pada pembanding memiliki zat aktif yang spesifik sehingga efek yang ditimbulkan pun cepat, sedangkan pada sediaan uji infusa masih dalam bentuk zat aktif yang kompleks sehingga mekanisme kerja yang dihasilkan pun akan lambat. Sediaan uji infusa biji alpukat menyebabkan cacing gelang babi jantan dewasa menghasilkan efek paralisis spastik yang ditandai dengan cacing yang lemas sehingga dapat disimpulkan bahwa jenis paralisis sediaan uji infusa pada cacing gelang babi betina dewasa sama dengan kontrol positif yaitu piperazin sitrat yang sama-sama dapat menyebabkan paralisis flasid (lemas). Pada sediaan uji dengan konsentrasi 10% dan 7,5% dapat menyebabkan kematian sedangkan pada sediaan uji dengan konsentrasi 5% hanya dapat menimbulkan paralisis saja, hal tersebut dikarenakan konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan sediaan uji lainnya. Lalu sediaan uji dengan konsentrasi 10% dan 7,5% memiliki efek mematikan sama seperti pirantel pamoat dan piperazin sitrat jumlah kematian pada cacing babi jantan dewasa sebesar 25%.

#### **Pengujian Aktivitas Antelmintik Infusa Biji Alpukat Segar terhadap Telur Cacing Gelang Babi**

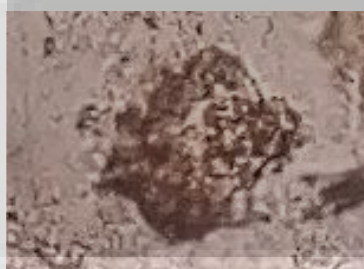
Hasil pengujian efek antelmintik terhadap perkembangan telur *Ascaris suum* Goeze menjadi telur berembrio menunjukkan bahwa masing-masing sediaan uji mempunyai kemampuan untuk menghambat perkembangan telur menjadi telur berembrio. Daya hambat yang terjadi dilihat dari pengaruh sediaan uji yang dapat menghambat perkembangan telur menjadi telur berembrio, jumlah telur berembrio selanjutnya dibandingkan dengan pertumbuhan berembrio yang ada pada kontrol dan pembanding dengan waktu inkubasi selama 20 hari.

Pada percobaan perkembangan telur menjadi telur berembrio digunakan pembanding yaitu Albendazol 0,25% b/v digunakan sebagai pembanding. Pengamatan telur dilakukan setelah masa inkubasi selesai (20 hari) dan dilihat dibawah mikroskop dengan menggunakan hemositometer adanya telur yang telah dibuahi (fertil), dan telur yang tidak dibuahi (infertil). Kondisi untuk telur fertil ditandai dengan adanya embrio yang terisi sempurna pada telur, seperti pada gambar dibawah ini :



**Gambar 1.** Telur Fertil (Perbesaran 40x10)

Telur fertil yang telah mengalami pematangan mengalami pengelupasan pada dinding telur terluar sehingga telur terlihat mulus bagian terluar dan tidak ada benjolan. Ada juga telur yang mengalami pengelupasan pada bagian albuminoid yang disebut telur dekortikasi karena mengalami proses dekortikasi, terlihat pada gambar dibawah ini :



**Gambar 2.** Telur Dekortikasi (Perbesaran 40x10)

Sedangkan untuk kondisi telur infertil ditandai dengan telur yang jika diamati dibawah mikroskop didalamnya tidak berisi embrio dan terlihat kosong, seperti gambar dibawah ini :



**Gambar 3.** Telur infertil : Tidak Berisi Embrio (Perbesaran 40x10)

Hasil pengamatan aktivitas antelmintik pada telur cacing gelang babi dapat dilihat pada **Tabel 1.** dibawah ini : Hasil Pengamatan Aktivitas Antelmintik Pada Telur Cacing Gelang Babi

**Tabel 1.** Hasil Pengamatan Aktivitas Antelmintik pada Telur Cacing Gelang Babi

Kelompok	Perlakuan Ke-	Jumlah Telur	
		Fertil	Infertil
Kontrol Hanksalin	1	1750	0
	2	1500	0
	3	1600	0
Kontrol Akuades	1	1600	0
	2	1800	0
	3	1450	0
Kontrol CMC Na	1	1500	0
	2	1650	0
	3	1750	0
Pembandng Albendazole	1	0	250
	2	0	50
	3	0	150
Larutan uji infusa 5%	1	350	200
	2	500	50
	3	250	50
Larutan uji infusa 7,5%	1	450	350
	2	550	350
	3	300	400
Larutan uji infusa 10%	1	300	650
	2	350	450
	3	600	550

Dari hasil pengamatan pada **Tabel 1.** infusa biji alpukat menunjukkan adanya efek inhibisi terhadap perkembangan telur cacing gelang babi pada saat diamati dibawah mikroskop telur cacing terlihat mengalami kerusakan atau kekosongan inti sel yang menunjukkan adanya kerja ovisidal terhadap perkembangan telur cacing. Albendazol memiliki efek ovisidal dengan mekanisme kerja berikatan dengan  $\beta$ -tubulin sehingga polimerase mikrotubul terhambat dan memblok pengambilan glukosa sehingga persediaan glikogen menurun dan pembentukan ATP berkurang dan cacing akan mati (Syarif, 2009: 544-545). Untuk hasil persentase inhibisi (kontrol positif) albedazol sebesar 100%, dan untuk hasil presentase inhibisi (kontrol negatif) hanksalin, aquadest, dan CMC Na masing-masing menghasilkan persentase sebesar 0% yang menandakan

bahwa telur cacing gelang babi berada dalam keadaan normal dan perkembangannya tidak terganggu dengan adanya sediaan tersebut, sehingga ketika diamati dibawah mikroskop menghasilkan bentuk telur yang terisi penuh oleh embrio. Persentase inhibisi infusa biji alpukat segar pada konsentrasi 5% sebesar 71,23%, dan untuk persentase inhibisi infusa biji alpukat segar pada konsentrasi 7,5% sebesar 73,30%, serta untuk persentase inhibisi infusa biji alpukat segar pada konsentrasi 10% sebesar 74,30%. Hasil persentase inhibisi infusa biji alpukat segar semakin kecil konsentrasi maka % inhibisi yang dihasilkan pun akan semakin kecil, sehingga memberikan efek inhibisi yang semakin rendah. Jika dibandingkan dengan suspensi albendazol sebagai pembanding, presentase inhibisi infusa biji alpukat segar menunjukkan persentase inhibisi yang lebih rendah. Hal ini dikarenakan terdapat perbedaan mekanisme kerja metabolit sekunder yang terdapat pada infusa biji alpukat dengan pembanding albendazol. Senyawa metabolit sekunder yang dicurigai dapat berperan aktif dalam aktivitas antelmintik yang ditandai dengan inhibisi perkembangan telur cacing gelang babi adalah tanin, flavonoid, dan polifenolat dengan mekanisme kerja yang sama pada efek antelmintik terhadap cacing gelang babi dewasa.

#### D. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa infusa biji alpukat (*Persea americana* Mill.) memiliki aktivitas antelmintik yang aktif terhadap cacing gelang babi (*Ascaris suum* Goeze) betina dan jantan dewasa dengan konsentrasi 5%; 7,5% dan 10%. Infusa biji alpukat pada konsentrasi 5% hanya dapat menimbulkan aktivitas antelmintik terhadap cacing dewasa dengan presentase paralisis cacing sebesar 25% untuk cacing betina dan jantan dewasa. Pada konsentrasi 7,5% dapat menimbulkan aktivitas antelmintik terhadap cacing dewasa dengan presentase paralisis cacing sebesar 50% untuk cacing betina dan jantan, serta pada konsentrasi tersebut dapat menimbulkan kematian pada cacing jantan dengan presentase 25%. Pada konsentrasi 10% dapat menimbulkan aktivitas antelmintik terhadap cacing dewasa dengan presentase paralisis cacing sebesar 75% untuk cacing betina dan jantan, serta pada konsentrasi tersebut dapat menimbulkan kematian pada cacing betina dan jantan dengan presentase 25% sampai akhir pengujian menit ke-180. Infusa biji alpukat memiliki aktivitas antelmintik yang aktif terhadap telur cacing gelang babi (efek ovisidal) pada konsentrasi 5%; 7,5% serta 10%.

#### E. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan aktivitas antelmintik yang lebih baik dengan cara membuat sediaan dalam bentuk lain dengan berbagai konsentrasi, dan juga diperlukan uji toksisitas untuk keamanan dalam penggunaan di masyarakat

#### Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan, Jakarta.
- Katzhung. G.B. (2004). *Farmakologi dasar dan klinik salemba medika*, Jakarta.
- Materia Medika Indonesia, (1996).
- Rasmaliah (2007). 'Askariasis sebagai penyakit cacing yang perlu diingat kembali', *InfoKesehatan Masyarakat*, Vol. 11 No. 1, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Santoso, Soegiharto (2002). *Curcubita Moschatta Duch.*

([Http://Bebas.Vlsm.Org/v12/Artikel/tentang tahan obat/ depkes/buku 1/1-092.pdf](http://Bebas.Vlsm.Org/v12/Artikel/tentang_tahan_obat_depkes/buku_1/1-092.pdf)) Di unduh pada tanggal 26 juli 2017.

- Syarif, Amir. (2009) *Farmakologi dan terapi*. Edisi kelima. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Tjay, T. H. dan Rahardja, K. (2008). *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Edisi Keenam. Jakarta : Penerbit PT. Elex Media Komputindo.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K.. (2010). *Obat-Obat Penting*, Elex Media Komputindo, Jakarta.

