

UJI ANTI JAMUR EKSTRAK BIJI JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP *Candida albicans*

ANTIFUNGAL EFFECT OF BLACK CUMIN SEED EXTRACT (*Nigella sativa* L.) AGAINST *Candida albicans*

S.T. Dharma^{1*}, Subaryanti¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Institut Sains dan Teknologi Nasional-Jakarta

*Email: subaryanti29@gmail.com

ABSTRAK

Telah dilakukan uji anti jamur ekstrak biji jintan hitam terhadap *Candida albicans*. Penggunaan obat sintesis memiliki banyak kekurangan terutama dari segi toksisitasnya. Biji jintan hitam memiliki kandungan utama senyawa kuinon (*thymoquinone* dan *thymohydroquinone*) dan senyawa monoterpen fenol (*thymol*) yang bersifat fungisida. Biji jintan hitam diekstrak secara soxhletasi menggunakan pelarut petroleum eter. Ekstrak biji jintan hitam diencerkan menjadi 5 konsentrasi yang berbeda, yaitu 20%, 30%, 40%, 50% dan 60% lalu diuji Diameter Daerah Hambat (DDH) dengan metode difusi cakram. Proses pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan dengan metode dilusi agar menggunakan ekstrak biji jintan hitam konsentrasi 30%, 32%, 34%, 36%, 38% dan 40%. *Candida albicans* diencerkan hingga diperoleh konsentrasi $1,5 \times 10^7$ CFU/ml. Inokulasi *Candida albicans* dilakukan dengan menggunakan medium *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA). Proses inkubasi berlangsung selama 3 sampai 7 hari pada suhu 25°C. Hasil yang diperoleh dari uji DDH adalah terbentuknya zona hambat pada konsentrasi 40%, 50% dan 60%, sedangkan hasil dari pengujian KHM adalah 32% yang ditandai dengan tidak adanya pertumbuhan *Candida albicans* pada medium SDA.

Kata Kunci: biji jintan hitam, *Candida albicans*, DDH, KHM

PENDAHULUAN

Jamur merupakan ragi (*yeast*) dan kapang (*mold*). Jamur memiliki inti sel dan dikelilingi dinding sel yang kaku (Elizabeth & Corwin, 2007). Di alam bebas terdapat lebih dari 100.000 spesies jamur dan kurang dari 500 spesies diduga dapat menyebabkan penyakit pada manusia dan hewan. Jamur biasanya tidak menyebabkan penyakit pada orang sehat dan sebagian jamur dianggap sebagai flora normal pada manusia. Berdasarkan sifatnya, infeksi jamur pada manusia dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu: *infeksi superfisial* dan *infeksi oportunistik*. Sebagian besar infeksi jamur bersifat *superfisial*, yaitu infeksi jamur yang mengenai lapisan permukaan kulit seperti stratum korneum, rambut dan kuku. Sebagian infeksi terletak lebih ke dalam dan menyebabkan infeksi diberbagai organ dan jaringan vital. *Infeksi oportunistik* merupakan infeksi yang disebabkan karena perubahan sifat jamur dari bentuk komensal ke bentuk patogen (Jawetz *et al.* 1996) *Candida albicans* adalah suatu ragi lonjong, bertunas yang menghasilkan pseudomiselium baik dalam biakan maupun dalam eksudat dan jaringan. Ragi ini adalah anggota flora normal selaput mukosa saluran pernafasan, saluran pencernaan dan genitalia wanita. *Candida albicans* merupakan salah satu spesies jamur penyebab infeksi pada manusia sehat maupun pada penderita dengan penurunan sistem kekebalan tubuh (Mulyati *et al.*, 2014).

Candida albicans merupakan flora normal di saluran pencernaan, saluran pernafasan dan daerah genital wanita. Karena penurunan imunitas tubuh, *Candida albicans* dapat berubah menjadi khamir yang bersifat patogen terhadap manusia dan menyebabkan infeksi oportunistik seperti sariawan dan keputihan pada wanita (Pelczar *et al.*, 2008) Nystatin merupakan obat antifungal yang paling banyak digunakan. Nystatin memiliki aktivitas sebagai antifungi (anti jamur), yaitu dengan mengikat sterol (terutama ergosterol) dalam membran sel fungi. Hasil dari ikatan ini membuat membran sel fungi tidak dapat berfungsi lagi sebagai rintangan yang selektif (selective barrier), dan kalium serta komponen sel yang lainnya akan hilang (Carlille&Watkinson,1994). Obat antifungal sistemik digunakan pada pasien yang resisten terhadap obat antifungal topikal dan pada pasien dengan resiko tinggi menderita infeksi sistemik. Berhubungan dengan toksisitasnya, nystatin tidak digunakan secara parenteral (Tjaj *et al.*, 2002). Hal ini memicu adanya kebutuhan untuk mencari agen-agen pengobatan yang baru dengan aktivitas yang lebih baik dan toksisitas yang lebih rendah. Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai macam penyakit. Kandungan senyawa kimia monoterpen "*thymol*" dan senyawa kimia golongan kuinon "*thymoquinone* dan *thymohydroquinone*" di dalam biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) mempunyai

aktivitas terhadap *Candida albicans* (Utami *et al.*, 2013). Kesimpangsiuran mengenai aktivitas dari biji jantan hitam ini pun seringkali dijumpai dalam beberapa penelitian (Widiarta&Ronny, 2008), (Rahmawati *et al.*, 2012), (Hardaningtyas, 2011). Hal ini menjadi salah satu alasan dilakukan penelitian untuk memastikan aktivitas biji jantan hitam terhadap *Candida albicans*.

METODOLOGI PENELITIAN

Sampel Penelitian

Sampel penelitian berupa isolat *Candida albicans* ATCC 10231 diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi BBLK Jakarta dan biji jantan hitam yang diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik (BALITTRO), Bogor, Jawa Barat. Biji jantan hitam dideterminasi di Herbarium Bogoriense Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Cibinong, Bogor, Jawa Barat.

Proses Pengolahan Biji Jantan Hitam.

Biji jantan hitam disortasi, dicuci dan dikeringkan dengan oven pada suhu 40 – 50°C. Proses penghalusan biji jantan hitam dilakukan dengan cara diblender hingga diperoleh derajat kehalusan 4/18.

Pengujian Kandungan Senyawa Kimia.

Serbuk biji jantan hitam dilakukan pengujian kandungan senyawa kimia yang meliputi pengujian alkaloida, flavonoida, saponin, kuinon, tanin, terpen/sterol.

Ekstraksi Biji Jantan Hitam.

Serbuk biji jantan hitam disokhletasi dengan pelarut petroleum eter pada suhu 40 – 60°C. Ekstrak dalam petroleum eter dipekatkan dengan alat *rotary evaporator* pada suhu 40°C.

Persiapan Jamur Uji.

Pada penyiapan suspensi *Candida albicans*, diambil beberapa mata ose dari isolat *Candida albicans* ATCC 10231 ke dalam tabung reaksi berisi NaCl 0,90%, homogenkan. Suspensi *Candida albicans* disetarakan kekeruhannya dengan Mc. Farland 0,5 yang mengandung konsentrasi $1,5 \times 10^8$ CFU/ml dengan alat *nephelometer*. Untuk pengujian antijamur, konsentrasi *Candida albicans* yang digunakan adalah $1,5 \times 10^7$ CFU/ml, sehingga perlu dilakukan pengenceran dengan cara melarutkan 1 ml suspensi *Candida albicans* $1,5 \times 10^8$ CFU/ml ke dalam 9 ml NaCl 0,90%, homogenkan.

Persiapan Kontrol Positif Nystatin.

Serbuk Nystatin murni dibuat larutan stok dengan cara melarutkan 25 mg serbuk Nystatin ke dalam 25 ml pelarut DMSO (*dimethyl sulfoxide*), sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1 mg/ml. Larutkan sebanyak 0,10 ml larutan stok ke dalam pelarut DMSO sehingga diperoleh larutan Nystatin dengan konsentrasi 5 µg/ml.

Prosedur Pengujian Diameter Daerah Hambat (DDH)

1. Dipersiapkan 8 tabung reaksi steril, 5 tabung reaksi steril digunakan untuk ekstrak biji jantan hitam, 1 tabung sebagai kontrol positif (Nystatin) dan 2 tabung sebagai kontrol negatif (minyak sawit dan *dimethyl sulfoxide*).

2. Pengenceran ekstrak biji jantan hitam dilakukan dengan cara memipet ekstrak biji jantan hitam sebanyak:

Tabung 1 : 0,20 ml Tabung 4 : 0,50 ml

Tabung 2 : 0,30 ml Tabung 5 : 0,60 ml

Tabung 3 : 0,40 ml

Kemudian dilarutkan dengan minyak sawit sebanyak :

Tabung 1 : 0,80 ml Tabung 4 : 0,50 ml

Tabung 2 : 0,70 ml Tabung 5 : 0,40 ml

Tabung 3 : 0,60 ml

Sehingga diperoleh konsentrasi :

Tabung 1 : 20% Tabung 4 : 50%

Tabung 2 : 30% Tabung 5 : 60%

Tabung 3 : 40%

3. Inokulasi *Candida albicans* dibuat sebanyak 7 inokulum, dilakukan dengan cara melarutkan 0,1 ml suspensi *Candida albicans* $1,5 \times 10^7$ CFU/ml ke dalam 10 ml media SDA (*Sabouraud Dextrose Agar*), homogenkan, kemudian dituang ke dalam cawan petri steril hingga memadat.

4. Dipersiapkan 8 *blank disc* berdiameter 6 mm. Sebanyak 5 *blank disc* masing-masing direndam ke dalam 5 konsentrasi ekstrak biji jantan hitam, 1 *blank disc* direndam ke dalam kontrol positif Nystatin 5 µg/ml, 2 *blank disc* masing-masing direndam ke dalam kontrol negatif (minyak sawit dan *dimethyl sulfoxide*) diamkan selama 30 menit, lalu tiriskan.

5. Pengujian Diameter Daya Hambat dilakukan dengan cara meletakkan ke lima *disc* berisi 5 konsentrasi ekstrak yang berbeda-beda diatas masing-masing inokulum, 1 *disc* kontrol positif

di letakan di atas 1 inokulum dan 2 *disc* berisi kontrol negatif diletakkan di atas 1 inokulum.

6. Inkubasi dilakukan selama 3 – 7 hari pada suhu 25°C.

7. Pada hari ke tiga, amati dan ukur zona hambat yang terbentuk di daerah sekitar *disc* hingga hari ke tujuh.

Prosedur Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

1. Dipersiapkan 6 tabung reaksi steril yang ditujukan untuk 6 konsentrasi ekstrak biji jantan hitam yang berbeda-beda.

2. Pengenceran ekstrak biji jantan hitam dilakukan dengan cara memipet ekstrak biji jantan hitam sebanyak:

Tabung 1 : 0,30 ml Tabung 4 : 0,36 ml

Tabung 2 : 0,32 ml Tabung 5 : 0,38 ml

Tabung 3 : 0,34 ml Tabung 6 : 0,40 ml

Kemudian dilarutkan dengan minyak sawit sebanyak :

Tabung 1 : 0,70 ml Tabung 4 : 0,64 ml

Tabung 2 : 0,68 ml Tabung 5 : 0,62 ml

Tabung 3 : 0,66 ml Tabung 6 : 0,60 ml

Sehingga diperoleh konsentrasi :

Tabung 1 : 30% Tabung 4 : 36%

Tabung 2 : 32% Tabung 5 : 38%

Tabung 3 : 34% Tabung 6 : 40%

3. Inokulasi *Candida albicans* dibuat sebanyak 6 inokulum, dilakukan dengan cara melarutkan 0,1 ml suspensi *Candida albicans* $1,5 \times 10^7$ CFU/ml ke dalam

10 ml media SDA (*Sabouraud Dextrose Agar*), lalu di tambahkan keenam ekstrak biji jantan hitam ke dalam masing-masing inokulum yang masih cair, lalu homogenkan dan biarkan memadat.

4. Inkubasi dilakukan selama 3 – 7 hari pada suhu 25°C.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel Penelitian. Hasil dari proses determinasi biji jantan hitam menunjukkan bahwa biji tersebut adalah benar biji jantan hitam famili *Ranunculaceae*.

Pengujian Kandungan Senyawa Kimia. Pemeriksaan kandungan senyawa kimia biji jantan hitam dilakukan untuk mengetahui zat-zat kimia di dalam biji jantan hitam yang akan digunakan sebagai bahan uji, meliputi pemeriksaan kandungan alkaloida, flavonoida, saponin, tanin, kuinon dan terpen/sterol. Hasil penapisan menunjukkan bahwa biji jantan hitam positif mengandung senyawa alkaloida, flavonoida, saponin, tanin, kuinon dan terpen/sterol. Prinsip dari pengujian kandungan senyawa kimia biji jantan hitam adalah pengendapan, perubahan warna dan pembentukan busa. Golongan senyawa kimia yang membentuk endapan adalah alkaloida (dengan dragendorff membentuk endapan merah bata dan dengan mayer membentuk endapan putih dengan larutan gelatin). Golongan senyawa kimia yang terjadi reaksi warna adalah flavonoida (dengan HCl membentuk warna dalam amylakohol), tanin (dengan larutan FeCl₃ membentuk warna hijau violet), kuinon (dengan larutan NaOH 1 N membentuk warna merah) dan sterol/terpen (dengan reaksi Lieberman-Banchard membentuk warna merah-hijau-violet-biru). Golongan senyawa kimia yang membentuk busa adalah saponin.

Tabel 1. Hasil pengujian kandungan senyawa kimia ekstrak biji jantan hitam

No	Golongan Senyawa Kimia	Hasil
1	Alkaloida	+
2	Flavonoida	+
3	Saponin	+
4	Tanin	+
5	Kuinon	+
6	Terpen/Sterol	+

Ekstraksi Biji Jantan Hitam. Pemilihan metode soxhletasi didasarkan atas keuntungannya dibandingkan dengan proses ekstraksi yang lain. Keuntungan dari metode ini dibandingkan dengan metode ekstraksi yang lain (seperti refluks dan perkolasi) adalah bahwa zat berkhasiat obat dalam jumlah besar dapat diekstraksi dengan jumlah pelarut yang jauh lebih kecil sehingga dapat memberikan efek ekonomi yang luar biasa dalam hal waktu, energi dan input. Pada skala kecil, digunakan sebagai proses *batch* saja, tetapi menjadi jauh lebih ekonomis dan layak bila dikonversi ke dalam suatu prosedur ekstraksi kontinu pada skala menengah atau besar (Anief, 1999). Prinsip soxhletasi yang selalu menggunakan pelarut baru dapat menjadikan proses

ekstraksi bahan aktif menjadi optimal (Wahyuni, 2009). Dasar dari pemilihan pelarut petroleum eter adalah karena bahan aktif *thymol* merupakan senyawa golongan monoterpen hidrokarbon sederhana, yaitu monoterpen fenol (Sarker, 2007). Senyawa monoterpen fenol (*thymol*) yang terkandung di dalam minyak atsiri yang bersifat non polar sehingga perlu menggunakan bahan pelarut yang bersifat non polar pula untuk mengekstrak minyak atsiri tersebut. *Thymol* merupakan senyawa golongan monoterpen fenol yang sangat sukar larut dalam air namun sangat mudah larut dalam minyak esensial (Rowe, 2006). Selain itu, prinsip lain dalam pemilihan pelarut untuk metode soxhletasi adalah pelarut yang digunakan harus lebih mudah dan cepat menguap dari bahan aktif yang akan di ekstrak (Rowe, 2006). Titik didih monoterpen adalah berkisar antara 140 – 180°C dan *thymol* adalah 233°C sehingga menjadikan *thymol* dalam minyak atsiri lebih mudah diekstrak dengan petroleum eter yang mempunyai titik didih jauh di bawahnya, yaitu antara 30-90°C.(18). Ekstrak dipekatkan dengan alat *rotary evaporator* pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental berwarna kecoklatan.

Pengujian Diameter Daerah Hambat (DDH). Hasil pengujian daya hambat menunjukkan bahwa ekstrak biji jantan hitam mampu menghambat pertumbuhan *Candida albicans* pada konsentrasi 40%, 50% dan 60%, sebaliknya pada konsentrasi 20% dan 30% tidak terdapat zona hambat di sekeliling cakram uji (lihat tabel 2). Pengamatan yang dilakukan pada hari ke tiga menunjukkan bahwa ekstrak pada konsentrasi 40% memberikan zona hambat dengan rata-rata 17,33 mm sedangkan pada konsentrasi 30% tidak terlihat zona hambat pada cakram uji. Hal ini dapat terjadi karena sekitar 80 sampai 90% dari dinding sel *Candida albicans* adalah karbohidrat. Tiga unsur dasar yang merupakan polisakarida utama dari dinding sel: (1) polimer glukosa bercabang yang mengandung β -1,3 dan β -1,6 linkages (β -glukan); (2) polimer tidak bercabang dari N-asetil-D-glukosamin (GlcNAc) yang mengandung β -1,4 obligasi (chitin); dan (3) polimer dari manosa (mannan) kovalen terkait dengan protein (glyco[manno] -protein). Selain itu, dinding sel mengandung protein (6-25%) dan sejumlah kecil lipid (1-7%). Polimer microfibrillar (β -glukan dan kitin) merupakan komponen struktural dinding. Mereka membentuk kerangka kaku yang memberikan sifat fisik yang kuat untuk sel (Chaffin *et al*, 1998). Sedangkan salah satu kandungan dari biji jantan hitam adalah senyawa *thymol*. *Thymol* merupakan senyawa turunan fenol (monoterpen fenol) dimana mekanisme kerja dari senyawa fenol adalah denaturasi protein sel, yakni perubahan rumus bangunnya hingga sifat khasnya hilang. Khasiatnya dikurangi oleh sabun, karena dengan alkali terbentuk fenolat inaktif (Tjay *et al*, 2002). *Thymol* memiliki aktivitas 30 kali lebih kuat daripada fenol dengan toksisitas hanya ¼ kalinya sehingga mempunyai kerja fungisida yang kuat (Mutschler, 1991).

Tabel 2. Hasil pengujian aktivitas diameter daya hambat ekstrak biji jintan hitam terhadap *Candida albicans* dalam 3 kali percobaan

No	Ekstrak Biji Jintan Hitam (%)	Diameter Zona Hambat (mm)			Rata-rata (mm)
		1	2	3	
1	20	-	-	-	-
2	30	-	-	-	-
3	40	18	17	17	17,33
4	50	19	20	19	19,33
5	60	22	22	21	21,67

Keterangan : (-) = Tidak terbentuk diameter zona hambat

Hasil dari uji daya hambat Nystatin 5 µg/ml mampu memberikan zona hambat terhadap *Candida albicans* sebesar 35 mm (lihat tabel 3). Kontrol positif digunakan untuk membandingkan aktivitas yang diberikan oleh bahan uji. Zona hambat yang terbentuk disebabkan karena Nystatin diikat oleh jamur atau ragi yang sensitif, dalam pengujian ini adalah *Candida albicans*. Sebagai antijamur, Nystatin berikatan dengan sterol pada membran sel jamur atau ragi terutama sekali ergosterol. Akibat adanya ikatan antara sterol dengan antibiotik ini akan terjadi perubahan permeabilitas membran sel sehingga sel akan kehilangan berbagai molekul kecil (Setiabudy *et al*, 2007). Untuk pengujian kontrol negatif dari DMSO dan minyak sawit dipersiapkan sesuai dengan kondisi dan konsentrasi yang digunakan untuk pengenceran. Hasil dari

pengujian aktivitas kontrol negatif DMSO dan minyak sawit adalah tidak terdapat zona hambat di daerah sekitar cakram. Hal ini telah dibuktikan oleh Any Fitriani yang menggunakan DMSO sebagai kontrol negatif dan tidak menunjukkan adanya zona hambat pada bakteri *Staphylococcus aureus* di daerah sekitar cakram.(28) Pengujian aktivitas kontrol negatif minyak sawit juga pernah dilakukan oleh Siti Aisyah yang menunjukkan tidak adanya zona hambat pada bakteri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *Eschericia coli* (Aisyah, 2010). Kedua pengujian aktivitas kontrol negatif ini membuktikan bahwa zona hambat yang terbentuk pada pengujian ekstrak dan kontrol positif bukan disebabkan karena adanya aktivitas dari masing-masing pelarut.

Tabel 3. Hasil pengujian aktivitas diameter daya hambat kontrol positif dan kontrol negatif

No	Nama Kontrol	Diameter Zona Hambat (mm)			Rata-rata (mm)
		1	2	3	
1	Nystatin 5 µg/ml (Kontrol Positif)	35	35	35	35
2	Minyak Sawit (Kontrol Negatif)	-	-	-	-
3	DMSO 1% (Kontrol Negatif)	-	-	-	-

Keterangan: (-) = Tidak terbentuk diameter zona hambat

Pengujian aktivitas KHM dilakukan secara dilusi yaitu dengan mengamati kekeruhan pada konsentrasi 30%, 32%, 34%, 36%, 38% dan 40%. Hasil yang diperoleh adalah pada konsentrasi 30% masih terlihat pertumbuhan koloni *Candida albicans* pada medium yang menunjukkan bahwa KHM (-). Sedangkan pada konsentrasi 32% sudah mulai terlihat kejernihan pada medium yang menunjukkan bahwa KHM (+) (lihat tabel 4)

Tabel 4. Pertumbuhan koloni *Candida albicans*

No	Ekstrak Biji Jintan Hitam	KHM
1	30%	-
2	32%	+
3	34%	+
4	36%	+
5	38%	+
6	40%	+

Keterangan : (-) = Tidak terjadi penghambatan, (+) = Terjadi penghambatan

Hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Rony Kurnia Widiarta dengan judul “Uji Banding Efektifitas Infus Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) 100% dengan Ketoconazole 2% secara In Vitro terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*”(8) yang menyimpulkan bahwa Infus jintan hitam *Nigella sativa* L. 100% tidak efektif dalam menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Hal ini mungkin disebabkan karena cara pengujian dan cara pengolahan dari simplisia yang kurang tepat. Berbeda dengan penelitian Anita Rahmawati yang berjudul “Pengaruh Pemberian Infusa Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*” (Rahmawati *et al*, 2012) yang menyimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian infusa jintan hitam (*Nigella sativa* Linn) terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans* dengan nilai KHM 20%. Dan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dyanita Hardaningtyas dengan judul “Uji Efek Antifungi Ekstrak Petroleum Eter Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*

Secara In Vitro” (Hardaningtyas, 2011). yang menyimpulkan bahwa KHM terhadap *Candida albicans* adalah sebesar 24%. Hal ini dapat disebabkan karena sampel yang diperoleh bukan berasal dari daerah yang sama. Karena perbedaan iklim dan nutrisi tanah dapat mempengaruhi kadar bahan aktif dari simplisia.

KESIMPULAN

Ekstrak biji jintan hitam memiliki aktivitas terhadap *Candida albicans* dengan diameter daerah hambat untuk 60% adalah 21,67 mm dan nilai Konsentrasi Hambat Minimum nya adalah 32%.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, Siti. 2010. **Uji Daya Hambat Minyak Atsiri Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *Eschericia coli***. Program Studi Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional. Jakarta
- Anief, Moh. 1999. **Ilmu Meracik Obat**. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hal: 168
- Ansel, Howard C. 1989. **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. Hal: 605
- Carlille, M.J., Watkinson. 1994. **The Fungi**. Academics Press. London. Hal: 177-179
- Chaffin, W. L., Lopez, J. L., Casanova, M., Gozalbo, D. 1998. **Cell Wall and Sedreeted Proteins of *Candida albicans*: Identification, Function dan Expression Microbiology**. J. Mol. Biol. Rev. Vol 62 (1). Hal 130–180
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. **Materia Medika Indonesia**. Jilid 3. Penerbit Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hal 114–117
- Fitriani, Any. 2014. **Aktivitas Alkaloid *Ageratum conyzoides* L. terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In Vitro**. Prosiding Simposium Penelitian Bahan Obat Alami (SPBOA) XVI dan Muktamar XII PERHIPBA. Jurusan Pendidikan Biologi Fakultas MIPA Universitas Pendidikan Indonesia
- Ganiswara, S. G. 1995. **Farmakologi dan Terapi**. Edisi 4. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hal: 571–573
- Harborne, J.B. 1987. **Metode Fitokimia**. Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hal: 4
- Hardaningtyas, Dyanita. 2011. **Uji Efek Antifungi Ekstrak Petroleum Eter Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Secara In Vitro**. Program Studi Kedokteran Gigi. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- Jawetz, E., et.al. 1996. **Mikrobiologi Kedokteran**. Edisi 20. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal: 627
- J Elizabeth., Corwin. 2007. **Buku Saku Patofisiologi**. Edisi 3. EGC. Jakarta. Hal. 37
- Kobayashi, George S., Medoff, Gerald. 1983. **Fungi Pathogenic for Humans and Animals**. Part B. Marcel Dekker. New York. Hal. 357
- Mulyati., Ridhawati., Susilo, Jan. 2014. **Parasitologi Kedokteran**. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran. Universitas Indonesia. Jakarta. Hal: 307, 356
- Mutschler, Ernst. 1991. **Dinamika Obat**. Edisi 5. Penerbit Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hal 779
- Pelczar, Michael J., Chan. 2008. **Dasar-Dasar Mikrobiologi**. Penerbit Universitas Indonesia Jakarta. Hal 189
- Rahmawati, A., Al Anwary, N., Sasongkowati, R. 2012. **Pengaruh Pemberian Infusa Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans***. Analisis Kesehatan Sains. Volume 1 No. 1.
- Rowe, R. C. 2006. **Hand Book of Pharmaceutical Excipients**. Fifth Edition. American Pharmaceutical Association. The Pharmaceutical Press. London
- Sarker, S. D. 2007. **Kimia Untuk Mahasiswa Farmasi**. Pustaka Pelajar. Yogyakarta
- Setiabudy, Rianto., Bahry, Bahroelim. 2007. **Farmakologi dan Terapi**. Edisi 5. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Hal: 571–584
- Subagja, Hamid Prasetya. 2013. **Madu, Sari Kurma, Ginseng, Susu Unta dan Jintan Hitam**. Flash Books. Yogyakarta. Hal: 128-160
- Syamsuni, H.A. 2005. **Ilmu Resep**. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal: 242
- Tjay, Tan Hoan., Rahardja, Kirana. 2002. **Obat-obat Penting**. Elex Media Komputindo. Jakarta. Hal. 98
- Utami, Prapti dan Puspaningtyas, Ervira. 2013. **The Mircle of Herbs**. AgroMedia Pustaka. Jakarta. Hal: 87- 92
- Widiarta, Ronny Kurnia. 2008. **Uji Banding Efektifitas Infus Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) 100% dengan Ketoconazole 2% secara In Vitro terhadap Pertumbuhan *Candida albicans***. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Universitas Diponogoro. Semarang
- Wahyuni, Sri. **Peluang Budidaya dan Manfaat Jintan Hitam (*Nigella sativa*)**. Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri, Balitro, Vol 15 No. 1, April 2009. Hal 23.