

**EFEK PENAMBAHAN VITAMIN C TERHADAP AKTIVITAS
KLORAMFENIKOL DALAM MENGHAMBAT PERTUMBUHAN *Salmonella Typhi*
SECARA *IN VITRO***

***EFFECTS OF ADDITIONAL VITAMIN C ON ACTIVITY
CHLORAMPHENICOL IN INVOLVING THE GROWTH OF *Salmonella Typhi* IN VITRO***

Sarmadi¹, M.Nizar², Weni Permata Sari³
(^{1,2,3})Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

Diterima : 10 Oktober 2021 Direvisi : 15 November 2021 Disetujui : 05 Desember 2021

ABSTRAK

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*, biasanya ditularkan melewati makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh feses atau urin dari orang yang terinfeksi. Menurut perkiraan terbaru, sekitar 21 juta kasus dan 222.000 kematian terkait tifoid terjadi setiap tahun di seluruh dunia (WHO, 2014). Antibiotik merupakan salah satu pilihan terapi yang efektif dalam pengobatan demam tifoid. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rampengan bahwa kloramfenikol masih menjadi lini pertama pengobatan demam tifoid, namun penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan berpotensi menimbulkan resistensi dan mempercepat berkembangnya kuman penyebab infeksi. Terdapat beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa penambahan vitamin C mampu meningkatkan kerja antibiotik dalam mengeradikasi bakteri. Oleh karena itu peneliti ingin meneliti tentang efek penambahan vitamin C terhadap aktivitas kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* secara *in vitro*.

Kata kunci: Demam tifoid,*Salmonella Typhic*

ABSTRACT

*Typhoid fever is a systemic infection caused by the bacterium *Salmonella Typhi*, usually transmitted through food or drink contaminated by feces or urine from an infected person. According to the latest estimates, around 21 million cases and 222,000 typhoid related deaths occur every year worldwide (WHO, 2014). Antibiotics are one of the effective treatment options in the treatment of typhoid fever. The results of research conducted by Rampengan that chloramphenicol is still the first line of treatment for typhoid fever, but irrational use of antibiotics will potentially cause resistance and accelerate the development of infectious germs. There are several studies that state that the addition of vitamin C can increase the work of antibiotics in eradicating bacteria. Therefore the researchers wanted to examine the effect of adding vitamin C toward chloramphenicol activity in inhibiting growth of *Salmonella typhi* in vitro.*

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*, biasanya ditularkan melewati makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh feses atau urin dari orang yang terinfeksi. Penyakit infeksi akut ditandai dengan demam berkepanjangan, sakit kepala, mual, hilangnya nafsu makan, dan konstipasi atau kadang-kadang diare. Gejala-gejalanya sering non

spesifik dan secara klinis bervariasi dan kasus yang parah dapat menyebabkan komplikasi yang serius atau bahkan kematian. Hal ini terjadi terutama disebabkan oleh sanitasi yang buruk dan kurangnya air minum yang bersih.

Menurut perkiraan terbaru, sekitar 21 juta kasus dan 222.000 kematian terkait tifoid terjadi setiap tahun di seluruh dunia (WHO, 2014). Berdasarkan profil kesehatan Kota

Palembang tahun 2017, demam tifoid tercatat sebanyak 688 kasus.

Antibiotik merupakan salah satu pilihan terapi yang efektif dalam pengobatan demam tifoid, namun penggunaan antibiotik yang tidak rasional akan berpotensi menimbulkan resistensi dan mempercepat berkembangnya kuman penyebab infeksi. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rampengan (2013), kloramfenikol masih menjadi lini pertama pengobatan demam tifoid karena efikasi kloramfenikol masih baik, ketersediaan, dan harga kloramfenikol relatif lebih murah. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman dengan cara berikatan pada ribosom 50S sehingga menghambat pembentukan rantai peptida (Depkes, 2000).

Pada kebanyakan kasus infeksi, pemberian terapi farmakologis tambahan tidak jarang pula diberikan. Salah satu terapi yang dipakai adalah pemberian vitamin C. Vitamin C merupakan suplemen harian masyarakat Indonesia yang memiliki kandungan antioksidan tinggi. Menurut hasil penelitian Bagus Dwi Kurniawan (2015), vitamin C terbukti berperan dalam meningkatkan aktivitas antibakteri klindamisin dalam menghambat pertumbuhan *S. pneumoniae* secara *in vitro*. Menurut hasil penelitian Kardiana Izza Eli Milla (2015), penambahan vitamin C memiliki efek meningkatkan aktivitas ciprofloxacin dalam penghambatan pertumbuhan *P. aeruginosa* secara *in vitro*. Hal ini disebabkan karena vitamin C memiliki sifat antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas. Tetapi pada kasus infeksi oleh bakteri dan pada dosis tertentu vitamin C juga mampu bersifat prooksidan. Sifat dari prooksidan vitamin C ditandai dengan pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*). *Hydroxyl radical* (OH \cdot) yang merupakan bagian dari ROS mampu menyebabkan DNA-damage pada bakteri. Mekanisme pembentukan *hidroxyl radical* melalui kombinasi dari siklus Haber-Weiss dan reaksi Fenton (Vilcheze *et al.*, 2013). Oleh karena itu peneliti ingin meneliti tentang efek penambahan vitamin C terhadap aktivitas kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* secara *in vitro*.

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental, karena penelitian ini memberikan perlakuan terhadap obyek yang dapat mengendalikan variabel dan secara tegas menyatakan ada hubungan sebab akibat Jenis penelitian eksperimental yang digunakan adalah *quasi experimental*.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret – April 2019 di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang.

C. Objek Penelitian

Objek penelitian ini adalah Kloramfenikol dan Vitamin C yang dibeli di suatu Apotek di Kota Palembang.

D. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca, autoklaf, sterilisator, vortex, inkubator, cawan petri, vial, tabung reaksi, mortar, ose, kapas lidi, spuit, kertas label, korek, gunting, kapas, *paper holer*.

2. Bahan

Nutrient agar, Kloramfenikol 500 mg, Vitamin C 50 mg, *muller hinton agar* (MHA), *nutrient agar*, *aquabidest*, *whatman filter paper*.

E. Alat Pengumpulan Data

Data tersebut diambil dengan melakukan prosedur kerja sebagai berikut:

1. Persiapan Alat

Cakram kosong dibuat dari *Whatmann filter paper* yang dibentuk dengan pelubang kertas sehingga membentuk kertas cakram berukuran 5mm. Alat-alat yang akan digunakan dan cakram kosong disterilkan dalam sterilisator panas kering selama 15 menit dengan suhu 110°C.

2. Pembuatan Media *Nutrient Agar* dan Peremajaan Bakteri

Media yang digunakan dalam bentuk serbuk yang telah tersedia dalam kemasan, selanjutnya ditimbang sesuai kebutuhan. Serbuk dilarutkan dalam aquades dan cara pembuatannya disesuaikan dengan

petunjuk pada kemasan. Kemudian disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121° C selama 20 menit. Setelah 20 menit dinginkan sampai suhu 60° C. Selanjutnya media dituangkan tadi ke dalam cawan petri. Peremajaan bakteri *Salmonella typhi* dilakukan dengan cara menumbuhkan bakteri tersebut pada *nutrient agar*.

3. Pembuatan Media *Mueller hinton agar*

Media *Mueller hinton agar* (MHA) yang digunakan dalam bentuk serbuk yang telah tersedia dalam kemasan. Jumlah serbuk yang ditimbang disesuaikan dengan kebutuhan. Serbuk ditimbang seberat 34 gram kemudian dicampur dengan aquades sebanyak 1 liter. Larutan tersebut disterilkan dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Selanjutnya larutan yang telah steril dituangkan dalam cawan petri dan didiamkan pada suhu kamar hingga padat.

4. Pembuatan larutan antibiotik Kloramfenikol dan vitamin C

a. Pembuatan larutan Kloramfenikol dibutuhkan *etanol* sebagai pelarut. Kloramfenikol 500 mg dilarutkan dengan cara digerus halus dan dilarutkan dalam 10 ml *etanol* selanjutnya dilarutkan serial hingga mendapat konsentrasi 1mg/ml. Konsentrasi tersebut diambil 5µl menggunakan mikropipet sehingga potensi yang didapatkan 5µg/5µl.

b. Pembuatan larutan vitamin C dibutuhkan pelarut *aquabidest*. Vitamin C disiapkan dalam bentuk serbuk 200 mg dari 4 tablet vitamin C 50 mg. Selanjutnya diencerkan dengan *aquabidest* 100ml, lalu dibuat seri pengenceran hingga memperoleh konsentrasi sebagai berikut: 2,5 mg/ml, 5mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml dan 40 mg/ml. kemudian 1 ml larutan vitamin C dicampur dengan Kloramfenikol 1mg/ml.

5. Pembuatan cakram berisi larutan

a. Cakram kontrol positif dibuat dari cakram kosong yang ditetesi kloramfenikol 5µg/5µl hingga kering.

b. Cakram perlakuan dibuat dari campuran kloramfenikol dan vitamin C berbagai konsentrasi yang diambil

sebanyak 10 µl. Larutan tersebut diteteskan pada cakram hingga kering.

c. Cakram kontrol negatif dibuat dari *aquabidest* 10µl yang diteteskan pada cakram hingga kering.

6. Pembuatan Suspensi Bakteri

Koloni dipindahkan dengan menggunakan ose dari media *nutrient agar* ke *aquabidest* steril. Densitas dari suspensi bakteri tersebut harus sesuai dengan 0.5 *Mc Farland standard*. Jika tidak sesuai maka diatur dengan menambahkan aquades atau menambahkan koloni bakteri, kemudian divortex agar sama dengan larutan standar 0.5 *Mc Farland*. Penyesuaian larutan standar 0.5 *Mc Farland* dan suspensi bakteri dilakukan dengan cara membandingkan kekeruhannya dengan pada kertas berlatar belakang putih dan memiliki garis hitam.

7. Inokulasi bakteri

Bakteri dioleskan pada media *Mueller hinton agar* dalam cawan petri menggunakan kapas lidi steril sebanyak 4 kali.

8.. Inkubasi Cakram ditempelkan secara kuat pada permukaan media MHA yang telah diolesi bakteri *Salmonella Typhi*. Selanjutnya diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 18-20 jam.

9. Pengamatan

Tahap pengamatan antimikroba ini dilakukan dengan menghitung zona hambat pertumbuhan masing-masing zona hambat yang tumbuh disekitar cakram. Perhitungan dilakukan dengan cara mengukur diameter zona hambat pertumbuhan *Salmonella thypi* pada media MHA dengan menggunakan jangka sorong.

F. Variabel

1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah konsentrasi vitamin C dengan berbagai konsentrasi.

2. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah penghambatan pertumbuhan *Salmonella Typhi* pada media *Mueller Hinton Agar*

(MHA) yang dihitung dari diameter zona hambat bakteri.

3. Variabel terkendali

Variabel kendali penelitian ini meliputi:

- a. Bakteri *Salmonella Typhi*.
- b. Penghitungan konsentrasi obat.
- c. Lama inkubasi dan suhu inkubator.
- d. Cara perhitungan zona hambat.
- e. Konsentrasi kloramfenikol

G. Pengolahan dan analisis data

Data penelitian yang diperoleh dari pengukuran diameter zona hambat pada media. Data yang diperoleh diuji dengan uji regresi logaritmik untuk mengetahui perkiraan konsentrasi minimal vitamin C yang ditambahkan untuk meningkatkan sensitivitas dari kloramfenikol.

HASIL PENELITIAN

A. Hasil

Tabel 1. Data Sampel Dari Kemasan

No.	Sample	Batch	Tanggal Kadaluarsa	Kode Reg. BPOM
1	Kloramfenikol kapsul	1807010	Sept 2023	GKL9420906501A1
2	Vit C (Cipi) tablet	100618	Sept 2020	POM SD. 141546241

Tabel 2. Hasil Pengukuran Diameter Zona Hambat Kloramfenikol dengan Penambahan Vitamin C Berbagai Konsentrasi

No.	Konsentrasi	Daya Hambat 1	Daya Hambat 2
1	Kloramfenikol + Vit C 2,5mg/ml	27mm	27mm
2	Kloramfenikol + Vit C 5 mg/ml	28mm	28mm
3	Kloramfenikol + Vit C 10 mg/ml	28mm	28mm
4	Kloramfenikol + Vit C 20 mg/ml	30mm	30mm

5	Kloramfenikol + Vit C 40 mg/ml	31mm	31mm
6	Aquadest	0mm	0mm
7	Kloramfenikol 1mg/ml	25mm	25mm

Hasil Uji Statistik

Data diuji menggunakan Uji Regresi linear melalui aplikasi SPSS 21 dengan taraf signifikansi 0,05. Setelah dilakukan pengolahan data, tampilan Output Uji Regresi Linear dapat dilihat pada tabel 3 gambar 1.

Tabel 3. Hasil Koefisien Regresi

Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	24,267	,309		78,424	,000
	perlakuan	1,114	,079	,976	14,024	,000

a. Dependent Variable: dayahambat

persamaan regresinya dapat ditulis:

$$Y = a + bX$$

$$Y = 24,267 + 1,114X$$

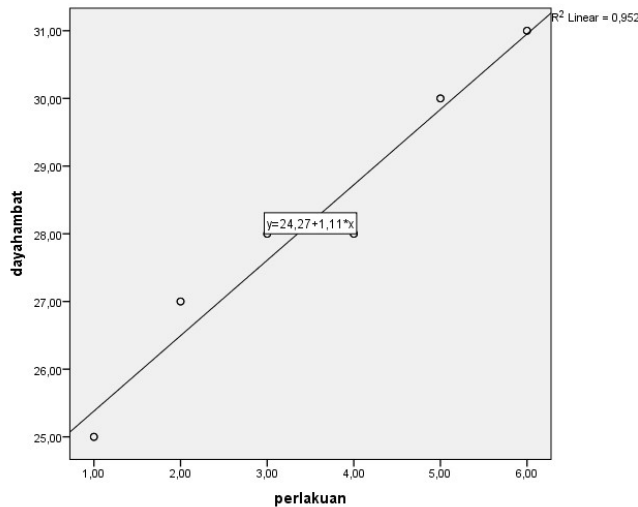
Koefisien regresi tersebut bernilai positif maka dapat dikatakan bahwa arah pengaruh variable X terhadap Y adalah positif.

Jika $Sig > 0,05$ = tidak ada pengaruh antara perlakuan terhadap daya hambat.

$Sig < 0,05$ = ada pengaruh antara perlakuan terhadap daya hambat.

Dari data output tersebut diketahui nilai Sig dari perlakuan $< 0,05$ artinya ada pengaruh antara perlakuan (kombinasi kloramfenikol dan Vit C) terhadap daya hambat.

Gambar 1. Grafik Koefisien Persamaan Regresi



Pada grafik tersebut, didapatkan persamaan

$$Y = 24,267 + 1,114X$$

Dari persamaan dimasukkan Y sebagai diameter zona hambat rata-rata kontrol positif yaitu 25mm, maka didapatkan nilai X sebesar 0,6579 mg/ml. Dari nilai X tersebut didapatkan nilai konsentrasi minimal vitamin C dalam meningkatkan sensitivitas kloramfenikol adalah sebesar 0,6579 mg/ml.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penambahan vitamin C terhadap aktivitas kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* secara *in vitro*. Penelitian ini menggunakan sampel yang dibeli di Apotek Sehat, Sekip, Palembang. Dari sampel tersebut diperoleh data berupa komposisi, nomor batch, tanggal kadaluwarsa, serta kode registrasi BPOM. Penyertaan data tersebut bertujuan agar sediaan yang digunakan memang terdaftar dan layak digunakan masyarakat. Sampel tersebut kemudian diencerkan menggunakan pelarut aquadest untuk Vitamin C dan pelarut etanol untuk Kloramfenikol. Adapun pengenceran untuk Kloramfenikol dibuat untuk konsentrasi 1mg/1ml sebanyak yang dibutuhkan (≤ 30 ml),

sedangkan pengenceran untuk Vitamin C dibuat untuk berbagai konsentrasi, yakni: 2,5 mg/ml; 5 mg/ml; 10 mg/ml; 20 mg/ml; 40 mg/ml masing-masing dibuat sebanyak 5ml.

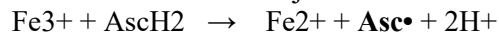
Penelitian dilaksanakan pada minggu ke-empat bulan Maret 2019 di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang. Kombinasi obat yang digunakan pada penelitian ini adalah kloramfenikol 1mg/ml yang dikombinasi dengan vitamin C dengan 5 konsentrasi yang berbeda yaitu: 2,5 mg/ml; 5 mg/ml; 10 mg/ml; 20 mg/ml; 40 mg/ml. Dalam hal ini, peneliti mencampurkan larutan yang telah diencerkan kedalam sebuah vial masing-masing larutan sebanyak 5ml (kloramfenikol 5 ml dan Vit C 5 ml). Pada kelompok kontrol positif (K+) diberikan kloramfenikol 1mg/ml, kelompok kontrol negatif (K-) diberikan *aquadest*. Penelitian ini menggunakan metode *disc diffusion* yaitu dengan cara meneteskan larutan pada cakram kosong yang selanjutnya diletakkan pada cawan berisi *Mueller Hinton Agar* yang telah diinokulasi bakteri *Salmonella typhi*.

Aktivitas kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* dilihat dari besarnya diameter daya hambat yang terbentuk disekitar cakram pada agar Mueller Hinton yang telah diinokulasi oleh bakteri *Salmonella typhi*. Semakin besar diameter zona hambat yang terbentuk, maka bakteri semakin sensitif. Kloramfenikol dikatakan sensitif jika diameter zona hambat yang terbentuk adalah lebih dari sama dengan 18 mm, dikatakan resisten jika diameternya kurang dari sama dengan 12 mm dan dikatakan intermediate jika diameternya 13 s/d 17 mm (CLSI).

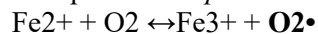
Diameter zona hambat tiap konsentrasi berturut-turut 2,5 mg/ml; 5 mg/ml; 10 mg/ml; 20 mg/ml; 40 mg/ml jika dirata-ratakan adalah 27;28;28;30;31 mm sedangkan kontrol positif menghasilkan diameter zona hambat 25 mm yang menunjukkan terapi yang digunakan masih sensitif (≥ 18 mm) terhadap *Salmonella typhi*. Peningkatan diameter zona hambat pada kelompok perlakuan menandakan bahwa vitamin C meningkatkan aktivitas antibakteri kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi*. Hal ini disebabkan karena vitamin C memiliki sifat antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas. Tetapi pada kasus infeksi oleh bakteri dan pada dosis

tertentu vitamin C juga mampu bersifat prooksidan. Sifat dari prooksidan vitamin C ditandai dengan pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif yang terdiri atas kelompok radikal bebas dan kelompok nonradikal. Kelompok radikal bebas meliputi *superoxide anion* (O_2^-), *hydroxyl radicals* ($OH\cdot$), dan *peroxyl radicals* ($RO_2\cdot$). Kelompok nonradikal meliputi *hydrogen peroxide* (H_2O_2) dan *organic peroxides* ($ROOH\cdot$). *Hydroxyl radical* ($OH\cdot$) yang merupakan bagian dari ROS mampu menyebabkan DNA-damage pada bakteri. Mekanisme pembentukan *hidroxyl radical* melalui kombinasi dari siklus Haber-Weiss dan reaksi Fenton (Vilcheze *et al.*, 2013).

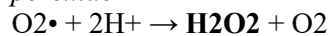
a. Vitamin C (asam askorbat, $AscH_2$) akan mereduksi ion ferri menjadi ion ferro



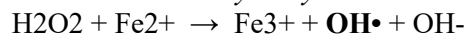
b. Ion Ferro akan bereaksi dengan oksigen untuk memproduksi *superoxide*



c. Dismutase *superoxide* menjadi *hydrogen peroxide*



d. *Hydrogen peroxide* akan bereaksi dengan ion ferro membentuk *hydroxyl radicals*



Radikal hidroksil merupakan salah satu ROS yang sangat reaktif, lebih toksik dibandingkan dengan radikal lain dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid, dan molekul lain untuk mengubah struktur molekul-molekul tersebut sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Murray *et al.*, 2009). Radikal hidroksil (OH) paling sering berasal dari reaksi fenton dimana $Fe(II)$ mereduksi H_2O_2 sehingga elektron diberikan kepada hidroksil radikal. Radikal hidroksil bereaksi langsung dengan asam nukleat dari DNA dengan membentuk 8-hydroxyguanosine, senyawa yang berperan dalam kerusakan DNA. Radikal hidroksil tersebut memutus salah satu untai DNA sehingga menyebabkan kerusakan oksidatif DNA. Radikal hidroksil memecah protein, terutama pada prolin dan histidin, sehingga memicu kerusakan dan degradasi prematur protein.

Beberapa kelemahan dalam penelitian ini antara lain penelitian ini sebatas *in vitro* sehingga tidak

dapat mengetahui secara pasti apakah terjadi peningkatan ROS ketika ditambahkan vitamin C. Selain itu, terkadang terjadi penumpukan zona hambat yang terbentuk karena penempelan cakram kertas yang terlalu berdekatan. Adapun kekurangan lain dalam penelitian ini yaitu peneliti tidak mengujikan etanol sebagai kontrol negatif tambahan selain aquadest, dimana fungsi etanol tersebut sebagai pelarut dari kloramfenikol yang semestinya dijadikan sebagai kelompok kontrol negatif pula. Penguji juga tidak mengujikan Vitamin C kedalam kelompok perlakuan.

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan Uji regresi logaritmik dengan memasukkan data kelompok perlakuan dan daya hambat, sehingga didapatkan persamaan regresi $Y = 24,267 + 1,114X$. Dari persamaan tersebut diketahui bahwa perkiraan konsentrasi minimal vitamin C sebesar 0,6579 mg/ml yang ditambahkan pada kloramfenikol 1mg/1ml mulai mampu menambah penghambatan pertumbuhan *Salmonella typhi* pada media MHA. Peningkatan daya hambat kloramfenikol jika dibandingkan dengan kombinasi antara kloramfenikol 1mg/ml dengan Vitamin C berturut-turut 2,5 mg/ml; 5 mg/ml; 10 mg/ml; 20 mg/ml; 40 mg/ml adalah sebesar 2mm, 3mm, 3mm, 5mm, dan 6mm.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian efek penambahan vitamin C terhadap aktivitas kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* secara *in vitro*, maka didapatkan kesimpulan bahwa:

1. Penambahan vitamin C memiliki efek meningkatkan aktivitas kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* secara *in vitro*.
2. Peningkatan daya hambat kloramfenikol jika dibandingkan dengan kombinasi antara kloramfenikol 1mg/ml dengan Vitamin C berturut-turut 2,5 mg/ml; 5 mg/ml; 10 mg/ml; 20 mg/ml; 40 mg/ml adalah sebesar 2mm, 3mm, 3mm, 5mm, dan 6mm.
3. Perkiraan konsentrasi minimal vitamin C sebesar 0,6579 mg/ml yang ditambahkan pada kloramfenikol 1mg/1ml mulai mampu

menambah penghambatan pertumbuhan *Salmonella typhi* pada media MHA.

B. SARAN

1. Penulis menyarankan agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek penambahan Vit C terhadap antibiotik lain yang belum pernah diteliti sebelumnya dengan menggunakan metode yang berbeda.
2. Disarankan pada peneliti untuk lebih memerhatikan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan lebih teliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Kurniawan, B.D. *Efek Penambahan Vitamin C terhadap Aktivitas Klindamisin dalam Menghambat Pertumbuhan Streptococcus pneumoniae secara In Vitro*. Jember: FKUNEJ
- Milla, K.I.E. 2015. *Efek Penambahan Vitamin C terhadap Aktivitas Ciprofloxacin pada Pertumbuhan Pseudomonas aeruginosa secara in vitro*. Jember:FKUNEJ
- Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Jakarta: EGC; 2009.
- Rampengan, N. H. 2013. *Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa Komplikasi pada Anak*. Manado: *Sari Pediatri*. Vol. 14 (5): 271.
- Vilcheze C, Hartman T, Weinrick B, Jacob WR. *Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily Sensitive to Killing by a Vitamin C-Induced Fenton Reaction*. New York: NIH; 2013.