



**EFEKTIVITAS AIR PERASAN JERUK LEMON  
(*CITRUS LIMON BURM*) 25% DIBANDINGKAN  
KETOKONAZOL 2% TERHADAP PERTUMBUHAN  
*MALASSEZIA SP.* PADA KETOMBE**

THE EFFECTIVENESS OF 25% LEMON JUICE (*CITRUS LIMON BURM*) IN  
COMPARED WITH 2% KETOCONAZOLE AGAINST THE GROWTH OF  
*MALASSEZIA SP.* IN DANDRUFF

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**AGUSTINA NURUL HIDAYAH  
G2A 006 009**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

**EFEKTIVITAS AIR PERASAN JERUK LEMON  
(*CITRUS LIMON BURM.*) 25% DIBANDINGKAN KETOKONAZOL 2%  
TERHADAP PERTUMBUHAN *MALASSEZIA SP.* PADA KETOMBE**

Agustina Nurul Hidayah<sup>1</sup> , Subakir<sup>2</sup>

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Ketombe adalah kelainan kulit kepala yang disebabkan 3 faktor saling berkaitan, yaitu *agent* (*Malassezia sp.*), *host*, dan *environment*. Jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) mengandung d-limonene yang bersifat antijamur. Ketokonazol merupakan terapi medikamentosa bagi penderita ketombe yang bekerja dengan menghambat sintesa ergosterol yang berperan untuk mempertahankan integritas membran sel jamur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas air perasan jeruk lemon 25% dibandingkan ketokonazol 2% terhadap pertumbuhan *Malassezia sp.* pada ketombe.

**Metode:** Metode penelitian ini menggunakan studi eksperimental. Sebagai sampel adalah biakan (+) *Malassezia sp.* pada SDA. Biakan (+) *Malassezia sp.* tersebut diencerkan sesuai dengan standar McFarland 0,5 dan diambil 0,1 cc untuk ditanamkan pada SDA air perasan jeruk lemon 25% dan SDA ketokonazol 2%. Media dimasukkan ke dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24-48 jam, kemudian diamati pertumbuhan *Malassezia sp.* Data dianalisis menggunakan uji *chi square* dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Pada 30 media SDA dengan air perasan jeruk lemon 25%, 21 dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* positif dan 9 dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* negatif. Sedangkan pada 30 media SDA dengan ketokonazol 2%, 2 dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* positif dan 28 dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* negatif. Dengan uji *chi square* didapatkan perbedaan bermakna antara efektivitas air perasan jeruk lemon 25% dan ketokonazol 2% ( $p=0,000$ ).

**Simpulan:** Air perasan jeruk lemon 25% kurang efektif dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.* secara invitro dibandingkan ketokonazol 2%

**Kata Kunci:** Ketombe, *Malassezia sp.*, air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25%, ketokonazol 2%.

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf pengajar Ilmu Mikrobiologi dan Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**THE EFFECTIVENESS OF 25% LEMON JUICE (CITRUS LIMON BURM) IN COMPARED WITH 2% KETOCONAZOLE AGAINST THE GROWTH OF MALASSEZIA SP. IN DANDRUFF**

Agustina Nurul Hidayah<sup>1</sup> , Subakir<sup>2</sup>

**ABSTRACT**

**Background:** Dandruff is a scalp disorder that caused by three interrelated factors, there are agent (*Malassezia sp.*), host, and environment. Lemon (*Citrus limon Burm*) containing d-limonene which has an antifungal. Ketoconazole is a medical therapy for people with dandruff problem that works by inhibiting ergosterol synthesis which acts to maintain the integrity of the fungal cell membrane. This study aimed to examine the effectiveness of lemon juice 25% compared with ketoconazole 2% on the growth of *Malassezia sp.* on dandruff.

**Methods:** This research was done by experimental study. The samples were 30 (+) *Malassezia sp.* inoculated in SDA. The (+) colonies of *Malassezia sp.* were diluted according to the 0,5 McFarland's standard then 0,1 cc of solution was cultivated on the SDA media supplemented with 25% lemon juice and 2% ketoconazole. After that, the media were incubated at 37°C in 24-48 hours. The difference proportion of growth was analyzed by chi square test with degree of significance of  $p < 0,05$ .

**Results:** In thirty SDA media contained of 25% lemon juice, 21 were found positive growth of *Malassezia sp.* and 9 were found negative growth of *Malassezia sp.* Meanwhile in thirty media contained of 2% ketoconazole, 2 were found positive growth of *Malassezia sp.* and 28 were found negative growth of *Malassezia sp.* With chi square test, a significant difference can be seen between the effectiveness of 25% of lemon juice and 2% of ketokonazol ( $p = 0,000$ ).

**Conclusion:** Twenty five percent of lemon juice was proved less effective in inhibiting the growth of *Malassezia sp.* invitro, compare with 2% ketoconazole.

**Keywords:** Dandruff, *Malassezia sp.*, 25% lemon juice (*Citrus limon Burm*), 2% ketoconazole.

<sup>1</sup>Student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

<sup>2</sup>Lecturer of Microbiology and Dermato-venereology Department of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

## PENDAHULUAN

Ketombe merupakan keluhan umum yang diderita 50% populasi dewasa muda.<sup>1</sup> Seringkali masalah ketombe ini menyebabkan ketidaknyamanan serta rasa tidak percaya diri. Ketombe adalah kelainan kulit kepala, dimana terjadi perubahan pada sel stratum korneum epidermis dengan ditemukannya hiperproliferasi, lipid interseluler dan intraseluler yang berlebihan, serta parakeratosis yang menimbulkan skuama halus, kering, berlapis-lapis, sering mengelupas sendiri, serta rasa gatal.<sup>2,3,4</sup>

Etiopatogenesis ketombe tidak lepas dari peranan 3 hal yang saling berkaitan, yaitu *agent (Malassezia sp.)*, *host* (kadar hormonal, sekresi kelenjar sebacea, kerentanan individu, iritasi mekanis dan kimia, stres, dan intake nutrisi), serta *environment* (suhu dan kelembaban).<sup>5</sup> *Malassezia sp.* merupakan flora normal kulit dan berjumlah 46% dari populasi, sedangkan pada penderita ketombe jumlah tersebut meningkat menjadi 74%.<sup>6,7</sup> Kejadian meningkatnya mikroba tersebut dipengaruhi oleh faktor *host* dan *environment*.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa obat antijamur terbukti dapat mengendalikan populasi *Malassezia sp.* dan memperbaiki keadaan klinis ketombe. Hal tersebut dapat diyakini mengingat adanya peran agen *Malassezia sp.* yang besar dalam menyebabkan ketombe. Obat antijamur topikal yang memberi manfaat pada penderita ketombe adalah golongan imidazol, contohnya adalah ketokonazol yang paling banyak digunakan secara luas.<sup>2,8,9</sup>

Ketokonazol merupakan antijamur yang mempunyai spektrum luas, bekerja menghambat sintesis ergosterol, suatu komponen yang penting untuk

integritas membran sel jamur.<sup>10,11</sup> Ketokonazol topikal terdapat dalam sediaan krim maupun sampo. Bentuk sampo adalah sediaan yang paling mudah dan sering digunakan oleh masyarakat. Sampo ketokonazol dengan konsentrasi 2% merupakan *medicated shampoo* yang efektif dalam pengobatan ketombe, oleh sebab itu penelitian ini menggunakan ketokonazol konsentrasi 2%.

Penatalaksanaan ketombe di masyarakat tidak hanya dilakukan secara medis, tetapi juga dapat menggunakan cara alami, salah satunya adalah dengan menggunakan air perasan jeruk lemon. Air perasan jeruk lemon sering dipakai masyarakat untuk mengobati ketombe karena diyakini berkhasiat, bahannya mudah didapat, serta mengandung bahan alami.<sup>12</sup> Martos dkk. telah meneliti bahwa kandungan d-limonene dalam jeruk lemon memiliki efek antijamur.<sup>13</sup> Sebelumnya peneliti telah melakukan uji pendahuluan dan didapatkan kadar hambat minimum (KHM) air perasan jeruk lemon terhadap *Malassezia sp.* secara *invitro* adalah pada konsentrasi 25%. Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai perbandingan efektifitas air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% dengan ketokonazol 2% secara *invitro* dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.* pada kasus ketombe, oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti permasalahan tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% terhadap pertumbuhan *Malassezia sp.* secara *invitro* pada ketombe, mengetahui efektivitas ketokonazol 2% terhadap pertumbuhan *Malassezia sp.* secara *invitro* pada ketombe, serta menguji banding efektivitas air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% dengan ketokonazol

2% terhadap pertumbuhan *Malassezia sp.* secara *invitro* pada ketombe. Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberi informasi mengenai efektivitas air perasan jeruk lemon 25% dalam mencegah pertumbuhan *Malassezia sp.* sehingga dapat diketahui apakah air perasan jeruk lemon 25% tersebut mampu menjadi salah satu alternatif terapi ketombe yang efektif dan mudah didapat.

Penelitian ini menyerupai penelitian yang telah dilakukan oleh Erien Afrinia Asri dengan judul: Perbandingan efektivitas antara rebusan daun pacar air (*Impatiens balsamina Linn*) dengan ketokonazol 2% terhadap pertumbuhan *Candida albicans* secara *invitro* pada kandidiasis vaginalis, serta penelitian yang telah dilakukan oleh Sharma N. dengan judul: Effects of *Citrus sinensis* essential oil on growth and morphogenesis of *Aspergillus niger*. Perbedaan terletak pada variabel bebas, variabel tergantung, sampel, serta tempat dan waktu.

## **METODE**

Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design* ini dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro RSUP Dr. Kariadi Semarang selama bulan April sampai Mei 2010. Penelitian ini meliputi Ilmu Mikrobiologi, Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, dan Ilmu Farmakologi. Sebagai variabel bebas adalah efektivitas air perasan jeruk lemon 25% dan efektivitas ketokonazol 2% dalam skala nominal, sedangkan variabel tergantungnya adalah pertumbuhan koloni *Malassezia sp.* secara *invitro* dalam skala nominal.

Populasi penelitian ini adalah penderita ketombe di pesantren Istiqomah yang memenuhi kriteria klinis, yaitu adanya skuama halus keabu-abuan yang mengelupas dari kulit kepala, laki-laki atau perempuan berusia antara 17-25 tahun, setuju untuk mengikuti penelitian ini dengan mematuhi peraturan yang ada, serta tidak sedang mendapatkan terapi antibiotik dan antijamur baik secara sistemik maupun topikal. Skuama kulit kepala dari penderita ketombe tersebut diambil dengan menggunakan skalpel steril, kemudian diperiksa secara mikroskopis dengan penambahan KOH 10% + tinta *parker blue black*. Dari pemeriksaan tersebut dinyatakan positif (+) bila di temukan *yeast cell*  $\geq 10$  per lapangan pandang dengan pembesaran 1000x. Kerokan kulit kepala yang dinyatakan (+) tersebut kemudian ditanam dalam media SDA *olive oil* dan diinkubasikan selama 3 hari pada suhu 37°C. Hasil biakan (+) dalam media tersebut kemudian dijadikan sampel dalam penelitian yang jumlahnya sesuai dengan rumus besar sampel untuk 2 proporsi, yaitu 30 media.<sup>14</sup>

Penanaman sampel dilakukan dengan cara mengencerkan biakan *Malassezia sp.*(+) dengan McFarland 0,5; selanjutnya diambil 0,1 cc kemudian ditanamkan pada media SDA yang mengandung ketokonazol 2%, media SDA yang mengandung air perasan jeruk lemon 25%, dan pada media SDA sebagai kontrol positif. Ketiga media ditutup dengan kapas dan diinkubasi selama 24-48 jam pada suhu 37°C.

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil penelitian yaitu tumbuh atau tidaknya koloni *Malassezia sp.* dalam media SDA *olive oil* yang mengandung air perasan jeruk lemon 25% dan media SDA *olive oil* yang mengandung

ketokonazol 2%, serta perbedaan pertumbuhan koloni *Malassezia sp.* dalam media SDA *olive oil* yang mengandung air perasan jeruk lemon 25% dengan media SDA *olive oil* yang mengandung ketokonazol 2%.

Data kemudian diedit, dikoding, ditabulasi dan data enterung. Analisa data dalam penelitian ini meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis. Uji hipotesis menggunakan uji *chi square* (uji  $x^2$ ) dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ . Data diolah dengan menggunakan program komputer *SPSS 15,00*.

## HASIL

Hasil pemeriksaan mikroskopis kerokan kulit kepala dengan KOH 10% dan tinta *parker blue black*, 30 dinyatakan ketombe (+) dan kemudian ditanam pada media SDA *olive oil*. Hasilnya 30 tabung dinyatakan biakan *Malassezia sp.* (+), sehingga jumlah yang digunakan adalah 30 sampel. Biakan *Malassezia sp.* (+) pada media SDA digunakan sebagai kontrol (+).

Pada 30 tabung dengan biakan *Malassezia sp.* (+) dalam media SDA yang mengandung air perasan jeruk lemon 25%, 21 dinyatakan *Malassezia sp.* (+) dan 9 dinyatakan *Malassezia sp.* (-). Tiga puluh tabung dengan biakan *Malassezia sp.* (+) dalam media SDA yang mengandung ketokonazol 2%, 2 dinyatakan *Malassezia sp.* (+) dan 28 dinyatakan *Malassezia sp.* (-). Uji hipotesis dalam penelitian ini menggunakan uji *chi square*, dengan syarat terpenuhi yaitu tidak terdapat nilai *expected count* kurang dari 5. Hasil tabulasi silang dapat dilihat pada Tabel 1.



**Tabel 1. Tabulasi Silang Pertumbuhan *Malassezia sp.* antara Air Perasan Jeruk Lemon (*Citrus limon Burm*) 25% dengan Ketokonazol 2% pada Media Sabouraud Dextrose Agar**

|                                   | Pertumbuhan <i>Malassezia sp.</i> |            |           |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------|
|                                   | (+)                               | (-)        | Total     |
| SDA & air perasan jeruk lemon 25% | 21 (35%)                          | 9 (15%)    | 30 (50%)  |
| SDA & ketokonazol 2%              | 2 (3,3%)                          | 28 (46,7%) | 30 (50%)  |
| Total                             | 23 (38,3%)                        | 37 (61,7%) | 60 (100%) |

$$X^2 = 25,45 \quad df = 1 \quad p = 0,000$$

Dengan uji *chi square* didapatkan hasil  $p=0,000$  yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara efektivitas air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% dengan ketokonazol 2% dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.* pada ketombe.

## PEMBAHASAN

Ketombe merupakan masalah umum yang sering menyebabkan rasa tidak percaya diri. Terdapat 3 faktor yang saling berkaitan menyebabkan ketombe, yaitu *agent* (*Malassezia sp.*), *host* (kadar hormonal, sekresi kelenjar sebacea, kerentanan individu, iritasi mekanis dan kimia, stres, dan intake nutrisi), serta *environment* (suhu dan kelembaban).<sup>5</sup>

Jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) adalah buah yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya adalah ketombe. Kandungan d-limonene dalam jeruk lemon memiliki efek antijamur, oleh sebab itu air perasan jeruk lemon sering dimanfaatkan masyarakat untuk mengobati ketombe.<sup>12,13</sup>

Ketokonazol adalah senyawa sintetik turunan imidazol yang memiliki efek antijamur dengan spektrum luas. Ketokonazol berinteraksi dengan enzim P-450 sitokrom untuk menghambat demetilasi lanosterol menjadi ergosterol yang merupakan sterol penting untuk membran jamur.<sup>10,11</sup> Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas antara air perasan jeruk lemon 25% dengan ketokonazol 2% yang sama-sama memiliki efek antijamur dan digunakan sebagai pengobatan ketombe. Sebelumnya peneliti telah melakukan uji pendahuluan dan didapatkan kadar hambat minimum (KHM) air perasan jeruk lemon terhadap *Malassezia sp.* secara *invitro* adalah pada konsentrasi 25%.

Berdasarkan hasil penelitian, dari 30 tabung biakan (+) *Malassezia sp.* pada media SDA *olive oil* dengan air perasan jeruk lemon 25%, 21 tabung (70%) dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* (+) dan 9 tabung (30%) dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* (-). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas air perasan jeruk lemon 25% adalah sebesar 30%, dikarenakan ada efek dari zat d-limonene yang bersifat antijamur bekerja menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.*<sup>12,13</sup> Sedangkan dari 30 tabung biakan (+) *Malassezia sp.* pada media SDA *olive oil* dengan ketokonazol 2%, 2 tabung (6,67%) dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* (+) dan 28 tabung (93,33%) dinyatakan pertumbuhan *Malassezia sp.* (-). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas ketokonazol 2% adalah sebesar 93,33%, dikarenakan ketokonazol dapat menghambat sintesa ergosterol yang berperan untuk mempertahankan integritas membran sel jamur, sehingga jamur akan mati.<sup>10,11</sup>

Efektivitas air perasan jeruk lemon 25% yang sebesar 30% ternyata lebih rendah dibandingkan efektivitas ketokonazol 2% yang sebesar 93,33%. Hal tersebut belum dapat dimengerti sepenuhnya oleh karena terbatasnya referensi yang menerangkan.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh G. Ravichandran dkk. menyatakan bahwa sampo herbal anti ketombe yang mengandung ekstrak jeruk lemon merupakan sampo yang efektif dan aman untuk penatalaksanaan ketombe.<sup>15</sup> Hasil penelitian tersebut ternyata tidak sesuai dengan yang dilakukan peneliti, salah satunya dikarenakan adanya perbedaan sediaan jeruk lemon yang dipakai. Pada penelitian tersebut digunakan bentuk ekstrak, sedangkan pada penelitian yang dilakukan peneliti menggunakan sediaan yang sering dipakai oleh masyarakat, yaitu dalam bentuk air perasan. Selain itu, penelitian G. Ravichandran dkk. dilakukan secara *invivo*, pada 35 pasien penderita ketombe yang diminta menggunakan sampo herbal anti ketombe tersebut secara teratur 2 kali seminggu selama 6 minggu, sedangkan pada penelitian ini dilakukan secara *invitro*.

Secara statistik dengan uji *chi square* didapatkan hasil  $p=0,000$  yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara efektivitas air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% dengan ketokonazol 2% dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.* secara *invitro* pada ketombe. Air perasan jeruk lemon 25% yang sering digunakan masyarakat untuk mengatasi ketombe dinilai kurang efektif dibandingkan ketokonazol 2%. Dengan demikian, air perasan jeruk lemon 25% tidak dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif ketombe.

Penelitian ini menggunakan sediaan air perasan jeruk lemon pada konsentrasi 25%. Perlu penelitian lebih lanjut dengan bentuk sediaan jeruk lemon yang lain, seperti bentuk ekstrak atau infusa, atau dengan menambah konsentrasi air perasan jeruk lemon menjadi 50% atau 100% untuk melihat bagaimana efektivitasnya terhadap pertumbuhan *Malassezia sp.* secara *invitro* pada kasus ketombe.

## **SIMPULAN**

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% kurang efektif dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.* secara *invitro* dibandingkan ketokonazol 2%. Dengan demikian air perasan jeruk lemon (*Citrus limon Burm*) 25% tidak dapat dijadikan pengobatan alternatif untuk ketombe.

## **SARAN**

Penderita ketombe disarankan memilih ketokonazol 2% dalam bentuk sampo atau krim karena lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan *Malassezia sp.* dibandingkan menggunakan air perasan jeruk lemon 25%. Selain itu, sebaiknya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mencoba sediaan lain dari jeruk lemon, seperti bentuk ekstrak atau infusa, atau penelitian lanjutan dengan menggunakan kadar hambat minimum jeruk lemon yang lebih tinggi, yaitu pada konsentrasi 50% atau 100%. Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan penelitian selanjutnya.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Allah SWT, Rektor Universitas Diponegoro, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Dr. Soebakir Sp. MK, Sp. KK(K), Prof. Dr. Hendro, Sp.MK (K), Bapak Woeryanto, SH, M.Si dan seluruh staf laboratorium Mikrobiologi, kedua orangtua tercinta, serta rekan satu tim.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Nowicki R. Modern management of dandruff. *Pol Merkur Lekarski* [serial on the internet]. 2006 Jan 1 [cited 2010 Dec 10]; 20(115): 121-4. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/medline/pmid;16617752>.
2. Ervianti E. Seborrheic dermatitis and dandruff the usage of ketoconazole. In: new perspective of dermatitis. 2006.
3. Elewski BE. Clinical diagnosis of common scalp disorders [serial on the internet]. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec 1 [cited 2010 Dec 6]; 10(3): 190-3. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/medline/pmid;16382661>.
4. Bramono K. Pitiriasis sika/ketombe: etiopatogenesis. Dalam : Wasitaatmadja SM, Menaldi SLS, Jacob TNA, Widaty S, editor. Kesehatan dan keindahan rambut. Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia; 2002: 1-11.
5. DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, Kenneally DC, Schwartz JR, Dawson Jr TL. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity [serial on the internet]. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec 1 [cited 2010 Dec 27]; 10(3): 295-7. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/medline/pmid;16382685>.
6. Arndt KA, Bowers KE. Manual of dermatologic therapeutics with essentials of diagnosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p.192-5.
7. Ashbee HR, Evans EGV. Immunology of diseases associated with *Malassezia species* [serial on the internet]. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002 [cited 2010 Jan 2]; 15(1): 21-57. Available from: <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/15/1/21>.
8. Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2008.
9. Gupta AK, Nicol K, Brata R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: p.417-22.

10. Shepard D, Lampiris HWW. Antifungal agents. In: Katzung BG, editors. Basic and clinical pharmacology. Singapura: Mc. Graw Hill, 2004; p.796-7.
11. Setiabudy R, Bahry B. Obat jamur. Dalam: Gunawan SG, editor. Farmakologi dan terapi. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007; p.574-5.
12. Sharma R. Improve your health with lemon and Indian hog plum. Noida: The Book Factory, 2006; p.23.
13. Martos MV, Navajas YR, Lopez JF, Alvarez JP. Antifungal activity of lemon (*Citrus lemon* L.), mandarin (*Citrus reticulata* L.), grapefruit (*Citrus paradisi* L.) and orange (*Citrus sinensis* L.) essential oils. Food Control. 2008; 19(2): 1130-8.
14. Bambang Madiyono, S. Moeslichan, Sudigdo S, I. Budiman, S. Harry. Perkiraan besar sampel. In: Sudigdo S, Sofyan I, editors. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto, 2002; p.273.
15. Ravichandran G, Bharadwaj VS, Kolhapure SA. Evaluation of The Clinical Efficacy and Safety of "Anti-Dandruff Shampoo" in The Treatment of Dandruff. The Antiseptic. 2004; 201(1), 5-8.