

EFEK EKSTRAK ETANOL RIMPANG KUNYIT TERHADAP PARALISIS DAN KEMATIAN CACING DEWASA *Ascaris Suum Goeze* SECARA *IN VITRO*

Sanyuki Khoirunnisa, Silvy Amalia Falyani, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

Pendahuluan: Askariasis merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Salah satu herbal yang memiliki potensi antelmintik adalah kunyit. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme ekstrak etanol rimpang kunyit pada paralisis dan kematian cacing *Ascaris suum Goeze*.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* dengan sampel cacing *Ascaris suum goeze* dalam gelas beker yang dibagi pada lima konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit, yaitu 0,5%, 1%, 2%, 4%, dan 8%. Penelitian ini menggunakan kelompok kontrol negatif NaCl 0,9% dan kontrol positif pirantel pamoat 5mg/ml. Persentase jumlah populasi cacing yang mengalami paralisis dan kematian cacing dewasa diamati pada jam ke-1,2,3,4,5,6,7,8,9, dan 24. Data dianalisis secara statistik dengan regresi linier menggunakan program *Excel*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan peningkatan konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit berbanding lurus dengan aktivitas antelmintiknya. Ekstrak etanol rimpang kunyit memiliki nilai PC₅₀ sebesar 2,05%. Nilai LC₅₀ ekstrak etanol rimpang kunyit sebesar 3,96%.

Simpulan: Ekstrak etanol rimpang kunyit memiliki potensi yang lebih rendah bila dibandingkan dengan pirantel pamoat sebagai antelmintik.

Kata Kunci: *rim pang kunyit, kematian, Ascaris suum Goeze*

*Korespondensi :

Dini Sri Damayanti

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

Alamat : Jl. MT Hayono 193, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65145

e-mail: dinisridamayanti@unisma.ac.id

EFFECTS OF TURMERIC RHIZOME ETHANOLIC EXTRACT ON MUSCLE PARALYSIS AND DEATH OF *Ascaris suum Goeze* *IN VITRO*

Sanyuki Khoirunnisa, Silvy Amalia Falyani, Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang (UNISMA)

ABSTRACT

Background: Ascariasis is one of the important health problem in Indonesia. Turmeric rhizome has potential anthelmintic substance. This *in vitro* study aimed to identify whether turmeric rhizome ethanolic extract caused paralysis and death on *Ascaris suum Goeze*.

Method: This study was an *in vitro* experimental research used *Ascaris suum Goeze* in beaker glasses divided into five group concentration of turmeric rhizome ethanolic extract: 0.5%, 1%, 2%, 4%, and 8%. The control groups were given NaCl 0,9% and pyrantel pamoat 5 mg/ml, respectively. The percentage of paralysis and death of *A. suum goeze* was observed at 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th, 7th, 8th, 9th, and 24th hours of observations. Data were analyzed using linear regression using *Excel* program.

Results: The increased concentration of turmeric rhizome ethanolic extract was linear with the increase of its anthelmintic activity. The PC₅₀ value of turmeric rhizome ethanolic extract was 2,05%. The LC₅₀ value of turmeric rhizome ethanolic extract was 3,96%.

Conclusion: The turmeric rhizome ethanolic extract has a lower potential compared to pyrantel pamoat as an anthelmintic.

Keywords: *turmeric rhizome, mortality, Ascaris suum Goeze*

*Corresponding author:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address : Jl. MT Haryono 193, Malang City, East Java, Indonesian, 65145

e-mail: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Kecacingan merupakan masalah kesehatan yang masih dihadapi oleh masyarakat saat ini. WHO (2019) melaporkan terjadi sekitar 24% populasi dunia mengalami infeksi *Soil Transmitted Helminthiasis* (STH). STH merupakan infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah, salah satu contohnya adalah cacing *Ascaris lumbricoides*. Infeksi cacing ini disebut dengan askariasis¹. Tahun 2015, prevalensi kecacingan di Indonesia untuk semua umur pada beberapa provinsi adalah 40%-60%. Sedangkan anak dengan usia 1-6 tahun atau 7-12 tahun berada pada tingkat yang tinggi sebanyak 30%-90%². Efek dari infeksi ini dapat menghambat pertumbuhan, perkembangan fisik, dan kognitifnya. Umumnya gejala terinfeksi cacing adalah berbadan kurus, pertumbuhan terganggu, daya tahan tubuh rendah, lemah, dan mudah letih³.

Salah satu penanganan masalah kecacingan pada manusia dengan menggunakan pirantel pamoat 10mg/kgBB dosis tunggal⁴. Pirantel pamoat mempunyai mekanisme untuk membuat cacing mati dalam keadaan spastik dengan cara meningkatkan frekuensi impuls sehingga terjadi peningkatan depolarisasi pada otot cacing⁵. Selain itu, obat ini juga menyebabkan paralisis otot dengan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase⁶. Akan tetapi, pirantel pamoat memiliki banyak efek samping dan terbatas untuk dikonsumsi oleh beberapa orang. Selain itu, pemberian obat-obatan cacing seperti ini dapat memberikan efek resistensi meskipun kemungkinannya kecil⁷. Dari sebab tersebut, diperlukanlah sebuah obat alternatif herbal yang rendah efek samping dan menimbulkan resiko resistensi.

Kunyit adalah herbal yang diketahui mengandung senyawa saponin, flavonoid, dan tanin⁸. Saponin mempunyai mekanisme perubahan permeabilitas membran sel pada cacing. Perubahan permeabilitas ini menyebabkan vakuolisasi dan disintegrasi tegumen pada cacing⁹. Hal ini akan menyebabkan cacing mengalami paralisis *flaccid* sehingga cacing mati. Flavonoid dapat menyebabkan kematian cacing dengan cara mendegenerasi neuron dan mendenaturasi protein dalam jaringan tubuh cacing¹⁰. Tanin menyebabkan penggumpalan protein pada dinding cacing sehingga terjadi gangguan metabolisme dan homeostasis cacing¹⁰. Gangguan proses metabolisme ini akan membuat cacing kekurangan nutrisi sehingga cacing mati¹¹. Pada penelitian sebelumnya membuktikan bahwa ekstrak kunyit konsentrasi 75% mengakibatkan kematian cacing *Ascaridia galli* dewasa 5 jam lebih cepat dibandingkan dengan NaCl 0,9% secara *in vitro*¹².

Penelitian ini menggunakan cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze sebagai model untuk *Ascaris lumbricoides*. Hal ini dikarenakan secara etis tidak memungkinkan untuk mendapatkan *Ascaris lumbricoides* dalam keadaan hidup. Selain itu, cacing ini tidak ada perbedaan fisiologi dan berasal dari genus yang sama yaitu Ascaridida sehingga menunjukkan bahwa *Ascaris suum* Goeze dapat

dilakukan penelitian dengan metode *in vitro*¹³.

Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa belum ada yang meneliti tentang paralisis dan kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze pada ekstrak etanol rimpang kunyit. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antelmintik ekstrak etanol rimpang kunyit terhadap paralisis dan kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze secara *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan termasuk eksperimental dengan metode *in vitro* dan menggunakan desain *post test control only group*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret-April 2020 di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran (LPRK) FK UNISMA. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan nomor 021- KEP-UB-2020.

Sampel Penelitian

Sampel penelitian menggunakan cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze yang didapatkan dari salah satu Rumah Pemotongan Hewan di kota X. Cacing yang digunakan memenuhi kriteria inklusi yaitu cacing dewasa baik jantan maupun betina, tidak nampak cacat secara anatomi, dan aktif bergerak¹⁴. Hewan coba yang digunakan telah dideterminasi oleh Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dengan nomor surat 17/Parasit/UPVETAP/UA.FKH/III/2020.



Gambar a



Gambar b

Gambar 1. Cacing Dewasa *Ascaris* sp.

Keterangan : Gambar diatas merupakan morfologi pada cacing dewasa *Ascaris lumbricoides* dan *Ascaris suum* Goeze. Gambar a merupakan morfologi cacing dewasa *Ascaris lumbricoides*. Gambar b merupakan morfologi cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze. Dari kedua gambar diatas dapat dilihat bahwa tidak ditemukan perbedaan morfologi pada kedua cacing dewasa.

Pembuatan Simplisia Kunyit

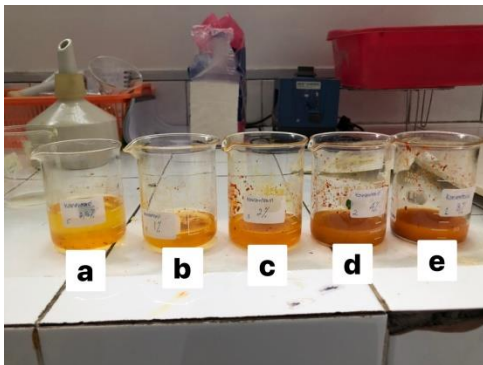
Simplisia rimpang kunyit yang digunakan dalam penelitian ini berbentuk serbuk kering. Simplisia serbuk rimpang kunyit diperoleh dan telah dideterminasi oleh Balai Materia Medika, dengan surat nomor 074/139A/ 102.7/ 2020.

Tahap Maserasi Kunyit

Serbuk rimpang kunyit diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk rimpang kunyit ditimbang sebanyak 100 gram, kemudian dimasukkan kedalam tabung erlenmeyer. Selanjutnya, ditambahkan dengan 1000 ml pelarut etanol 96%. Maserasi menggunakan *shaker waterbath* dengan suhu ruangan selama 6 jam, selanjutnya didiamkan hingga 24 jam. Maserat kemudian disaring menggunakan corong *buchner*. Maserat kemudian diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Setelah etanol tidak menetes, dilanjutkan penguapan dengan menggunakan *oven* hingga diperoleh ekstrak yang sedikit kental dan dihitung hasil rendemennya¹⁵.

Tahap Pembuatan Konsentrasi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit

Pembuatan ekstrak etanol rimpang kunyit dilakukan dengan membuat 5 konsentrasi yaitu 0,5%, 1%, 2%, 4%, dan 8%. Hasil ekstrak rimpang kunyit kental ditimbang sebanyak 8 gram, kemudian dilarutkan ke dalam aquadest sebanyak 100 ml. Selanjutnya, diambil 50 ml dari larutan tersebut dan ditambah aquadest hingga volume menjadi 100 ml. Hal ini dilakukan terus-menerus hingga mendapatkan 5 konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit.



Gambar 2. Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit

Keterangan : Gambar diatas merupakan lima konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit (a: 0,5%, b: 1%, c: 2%, d: 4%, dan e: 8%).

Pembuatan Konsentrasi Pirantel Pamoat

Pembuatan konsentrasi pirantel pamoat 5mg/ml dengan cara melarutkan 1 tablet pirantel pamoat 125mg dengan 25ml NaCl 0,9%¹⁶. Pirantel pamoat dipilih sebagai kontrol positif karena absorpsi melalui usus tidak baik dan sifat ini dapat memperkuat efek selektif pada cacing. Karena tidak diserap usus maka tidak diketahui kadarnya dalam darah. Obat ini diekskresikan di tinja dan urin dalam bentuk utuh juga metabolitnya¹⁷.

Pembuatan Na-CMC

Larutan Na-CMC 0,5% dibuat dengan cara menimbang Na-CMC sebanyak 0,5 gram yang dilarutkan dalam aquadest panas sampai didapatkan volume sebanyak 100 ml¹⁸.

Pengujian

Pengujian antelmintik ekstrak etanol rimpang kunyit dilakukan dengan cara menyiapkan gelas beker 250 ml sebanyak tujuh buah. Dua gelas beker digunakan untuk kontrol, yaitu kontrol (-) adalah NaCl 0,9% dan pirantel pamoat 5 mg/ml sebagai kontrol (+). Lima gelas beker digunakan untuk lima konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit. Masing-masing kelompok dimasukkan 4 ekor cacing dewasa¹⁹.

Pengamatan dilakukan pada jam ke-1,2,3,4,5,6,7,8,9, dan 24²⁰. Apabila tidak ada perubahan, maka pengamatan dilakukan perhari setiap 24 jam hingga seluruh cacing mati²¹. Untuk melihat apakah cacing mati, paralisis, atau masih normal, cacing digerakkan menggunakan batang pengaduk. Apabila cacing tidak bergerak selama 10 detik, cacing tersebut dipindahkan ke dalam air bersuhu 50°C. Jika cara ini cacing tetap diam, maka cacing tersebut mati, tetapi bila cacing masih bergerak cacing dikatakan paralisis²².



Gambar 3. Pengujian Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze.

Keterangan : Gambar diatas merupakan tahap pengujian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze pada lima konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit . a : Ekstrak etanol rimpang kunyit konsentrasi 8%, b: 4%, c: 2%, d: 1%, dan e: 0,5%.

Analisis data

Data yang didapatkan berupa jumlah paralisis dan kematian cacing dewasa (dalam bentuk %) pada setiap waktu pengamatan kemudian dianalisis secara statistik dengan analisis regresi linier menggunakan program *Microsoft Excel 2010 for Windows*. Analisis regresi linier adalah suatu metode yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara stimulus (konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit) dengan respons (persentase paralisis dan kematian) terhadap cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze yang dinyatakan dalam PC₅₀ (*Paralysis Concentration* 50%) dan LC₅₀ (*Lethal Concentration* 50%). Menggunakan statistik model regresi linier dengan persamaan $y = ax + b$.

Data untuk analisis probit diambil dari masing-masing data jumlah paralisis dan kematian cacing pada setiap konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit saat sudah memenuhi syarat analisis. Syarat analisis probit, yaitu presentasi paralisis dan kematian cacing minimal 5-95% dan ada 5 data valid untuk dihitung²³.

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Efek Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit sebagai Antelmintik terhadap Paralisis Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze berdasarkan Nilai PC₅₀

Hasil pengamatan jumlah cacing dewasa

Ascaris suum Goeze yang telah mengalami paralisis di tujuh kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Jumlah Paralisis Cacing *Ascaris suum* Goeze dalam Persentase (%) Populasi pada Tujuh Kelompok Perlakuan

Pengamatan Jam Ke-	Kontrol (-)	Konsentrasi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit					Kontrol (+)
	NaCl 0,9%	0,5%	1%	2%	4%	8%	PP 5mg/ml
1	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	25%
4	-	-	-	-	-	-	100%
5	-	-	-	-	-	-	75%
6	-	-	-	-	-	-	75%
7	-	-	-	-	-	-	75%
8	-	-	-	-	-	-	75%
9	-	-	-	-	-	-	75%
24	-	-	-	-	25%	100%	75%
48	-	25%	25%	75%	75%	100%	-
72	-	25%	25%	-	-	-	-
96	-	-	-	-	-	-	-
120	-	-	-	-	-	-	-

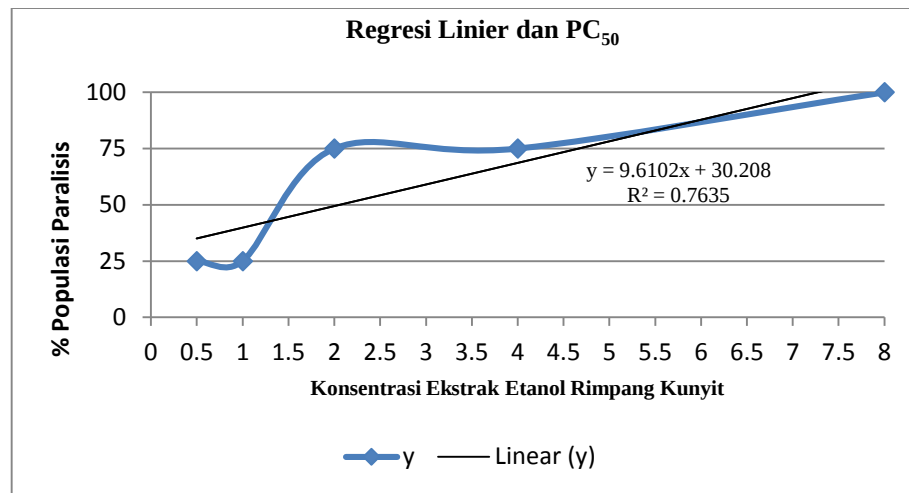
Keterangan : Pengamatan paralisis cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze dilakukan selama 120 jam. Cacing terbagi menjadi tujuh kelompok perlakuan yaitu dua kelompok kontrol dan lima kelompok ekstrak etanol rimpang kunyit. Kelompok kontrol (+) diberi Pirantel Pamoat (PP) sebesar 5mg/ml, kontrol (-) menggunakan NaCl 0,9% dan kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang kunyit konsentrasi 0,5%, 1%, 2%, 4%, dan 8%. Jumlah cacing masing-masing kelompok adalah 4 ekor cacing. Nilai persentase paralisis cacing dihitung dari jumlah cacing yang mengalami paralisis per 4 ekor cacing.

Paralisis cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze ditandai dengan gangguan saraf sehingga membuat anggota tubuh tidak bisa digerakkan. **Tabel 1** merupakan hasil pengamatan pergerakan cacing yang dilakukan pada jam ke 1,2,3,4,5,6,7,8,9, dan 24. Pengamatan tetap dilakukan setiap 24 jam sampai seluruh cacing mati. Kondisi cacing diamati dengan mengusik tubuhnya menggunakan batang pengaduk. Apabila tidak bergerak selama 10 detik, cacing dimasukkan kedalam air bersuhu 50°C. Paralisis akan diketahui bila masih terdapat pergerakan cacing pada suhu tersebut.

Pirantel pamoat 5 mg/ml sebagai kelompok kontrol positif menyebabkan 25% populasi cacing mengalami paralisis pertama pada pengamatan jam ke-3, sedangkan untuk kontrol negatif yaitu NaCl 0,9% tidak terjadi adanya paralisis pada cacing dewasa. Pada ekstrak etanol rimpang kunyit dengan

konsentrasi 4% dan 8% menyebabkan paralisis pertama pada jam ke-24 dengan jumlah masing-masing 25% dan 100% populasi. Sedangkan, ekstrak etanol rimpang kunyit konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% menunjukkan paralisis pada jam ke-48 dengan jumlah masing-masing sebanyak 25%, 25%, dan 75%.

Data yang didapat kemudian dianalisis menggunakan analisis regresi linier untuk mengetahui hubungan antara stimulus (konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit) dengan respons (persentase paralisis) pada cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze. Nilai yang dicari dinyatakan dalam nilai PC₅₀ (*Paralysis Concentration* 50%). PC₅₀ adalah pada konsentrasi berapa ekstrak dapat membuat cacing paralisis pada 50% populasi. Analisis ini dihitung dengan program *Microsoft Excel 2010 for Windows* dan didapatkan hasilnya seperti yang digambarkan pada Grafik 1.



Grafik 1. Hasil Regresi Linier pada Paralisis Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze

Keterangan : Grafik diatas menunjukkan hasil persamaan regresi linier pada paralisis cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze yaitu $y = 9,6102x + 30,208$

Grafik 1 diatas menunjukkan hasil persamaan regresi linier pada cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze adalah $y = 9,6102x + 30,208$, dengan nilai y adalah jumlah paralisis (persentase populasi) dan x merupakan konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit. Koefisien b bertanda positif memiliki makna bahwa hubungan antara x terhadap y berbanding lurus sehingga dapat disimpulkan semakin besar konsentrasi ekstrak rimpang kunyit yang digunakan maka jumlah paralisis yang terjadi di cacing dewasa akan semakin banyak.

Hasil persamaan regresi linier diatas kemudian ditentukan nilai PC₅₀ dengan mencari nilai x. Nilai y diganti dengan 50 karena kita mencari 50% populasi. Untuk memperjelas penghitungannya dapat dilihat sebagai berikut :

$$\begin{aligned} y &= 9,6102x + 30,208 \\ 50 &= 9,6102x + 30,208 \\ x &= \frac{50 - 30,208}{9,6102} \\ x &= 2,05\% \end{aligned}$$

Dari perhitungan diatas didapatkan nilai PC₅₀ sebesar 2,05%. Nilai ini bermakna bahwa dibutuhkan konsentrasi sebesar 2,05% untuk menyebabkan paralisis pada 50% total populasi cacing *Ascaris suum* Goeze.

Pada **Tabel 1** dapat dilihat bahwa pirantel pamoat 5mg/ml sebagai kontrol (+) dapat menyebabkan cacing paralisis lebih cepat bila dibandingkan dengan lima kelompok ekstrak etanol rimpang kunyit. Hal ini menunjukkan bahwa efektifitas ekstrak etanol rimpang kunyit lebih rendah bila dibandingkan dengan pirantel pamoat.

Efek Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit sebagai Antelmintik terhadap Kematian Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze berdasarkan nilai LC₅₀.

Kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze ditunjukkan dengan tidak ditemukan pergerakan cacing meskipun sudah dipindahkan ke dalam air bersuhu 50°C. Data jumlah cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze yang telah mati dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Data Jumlah Kematian Cacing *Ascaris suum* Goeze dalam Persentase Populasi pada Tujuh Kelompok Perlakuan

Pengamatan	Kontrol (-)	Konsentrasi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit					Kontrol (+)
Jam Ke-	NaCl 0,9%	0,5%	1%	2%	4%	8%	PP 5mg/ml
1	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
48	-	25%	50%	75%	25%	50%	75%
72	-	75%	75%	-	100%	100%	100%
96	-	100%	100%	-	-	-	-
120	100%	-	-	-	-	-	-

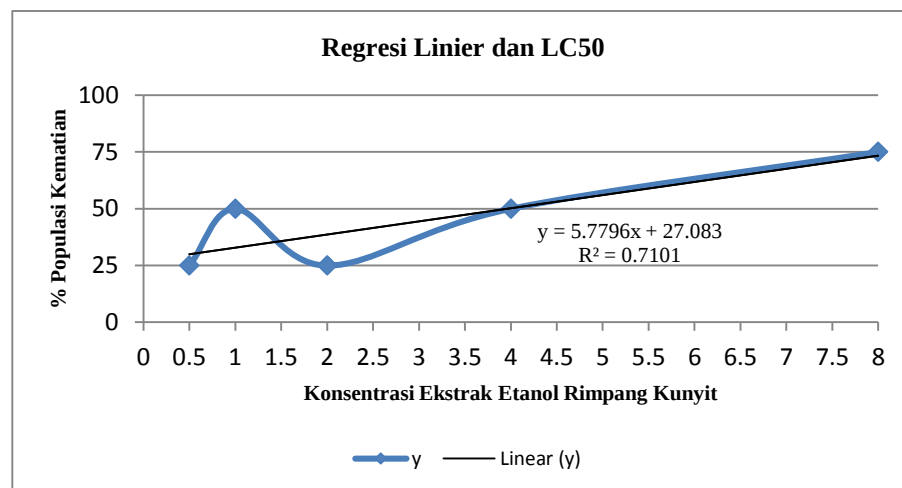
Keterangan : Pengamatan kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze dilakukan selama 120 jam hingga seluruh sampel cacing mati. Cacing terbagi menjadi tujuh kelompok perlakuan yaitu dua kelompok kontrol dan lima kelompok ekstrak etanol rimpang kunyit. Kelompok kontrol (+) diberi Pirantel Pamoat (PP) sebesar 5mg/ml, kontrol (-) menggunakan NaCl 0,9% dan kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang kunyit konsentrasi 0,5%, 1%, 2%, 4%, 8%. Jumlah cacing masing-masing kelompok adalah 4 ekor cacing, nilai persentase kematian cacing dihitung dari jumlah cacing yang mengalami kematian per 4 ekor cacing.

Tabel 2 menunjukkan bahwa yang terjadi pada kelompok pirantel pamoat 5 mg/ml sebagai kontrol (+) terjadi kematian cacing dewasa pada jam ke-5 dengan jumlah 25% populasi, sedangkan NaCl 0,9% sebagai kontrol (-) menyebabkan kematian pada pengamatan jam ke-120 dengan jumlah 100% populasi. Hasil kontrol (-) menggambarkan kemampuan hidup cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze di luar tubuh babi dan digunakan sebagai waktu maksimal penelitian.

Seluruh konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit menyebabkan kematian cacing pada jam ke-48 dengan jumlah hasil yang berbeda setiap konsentrasinya. Ekstrak etanol rimpang kunyit dengan konsentrasi terkecil yaitu 0,5% dan 2% menyebabkan kematian pada jam ke-48 dengan jumlah 25% populasi. Sedangkan, ekstrak etanol

rim pang kunyit dengan konsentrasi terbesar yaitu 8% menyebabkan kematian pada jam ke-48 dengan jumlah yang paling banyak yaitu 75% populasi.

Data yang didapat kemudian dianalisis menggunakan analisis regresi linier untuk mengetahui hubungan antara stimulus (konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit) dengan respons (persentase kematian) pada cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze. Nilai yang dicari dinyatakan dalam LC_{50} (*Lethal Concentration 50%*). LC_{50} adalah pada konsentrasi berapa ekstrak dapat membuat cacing mati pada 50% populasi. Data yang digunakan yaitu menggunakan data pada jam ke-48, karena pada jam tersebut telah memenuhi syarat perhitungan analisis. Analisis ini dihitung dengan program *Microsoft Excel 2010 for Windows* dan hasilnya digambarkan pada **Grafik 2**.



Grafik 2. Hasil Regresi Linier pada Kematian Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze

Keterangan : Grafik diatas menunjukkan hasil persamaan regresi linier pada kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze yaitu $y = 5,7796x + 27,083$.

Grafik 2 diatas menunjukkan hasil persamaan regresi linier pada cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze adalah $y = 5,7796x + 27,083$, dengan nilai y adalah jumlah kematian (persentase populasi) dan x merupakan konsentrasi ekstrak etanol rimpang kunyit. Koefisien b bertanda positif memiliki makna bahwa hubungan antara X terhadap Y berbanding lurus sehingga dapat disimpulkan semakin besar konsentrasi ekstrak rimpang kunyit yang digunakan maka jumlah kematian semakin banyak.

Hasil persamaan regresi linier diatas kemudian ditentukan nilai LC_{50} dengan mencari nilai x. Nilai y diganti dengan 50 karena mencari nilai dari 50% populasi. Untuk memperjelas penghitungannya dapat dilihat sebagai berikut:

$$y = 5,7796x + 27,083$$

$$50 = 5,7796x + 27,083$$

$$x = \frac{50 - 27,083}{5,779}$$

$$x = 3,96 \%$$

Dari perhitungan diatas didapatkan nilai LC_{50} sebesar 3,96%. Hal ini bermakna bahwa dibutuhkan konsentrasi sebanyak 3,96% untuk menyebabkan 50% total populasi cacing mati.

Pada **Tabel 2** dapat dilihat bahwa pirantel pamoat 5mg/ml sebagai kontrol (+) dapat menyebabkan cacing paralisis lebih cepat bila dibandingkan dengan lima kelompok ekstrak etanol rimpang kunyit. Hal tersebut menunjukkan bahwa efektivitas ekstrak etanol rimpang kunyit lebih rendah bila dibandingkan dengan pirantel pamoat.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Sampel cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze lebih dipilih sebagai model untuk cacing *Ascaris lumbricoides* karena cacing ini memiliki banyak kesamaan, mulai dari morfologi, siklus hidup, dan gejala klinis yang ditimbulkan bagi manusia yang terinfeksi cacing ini. Selain itu, menurut Alba et al (2009) kedua cacing ini memiliki kemiripan genetik dikarenakan memiliki pola ikatan molekul protein yang sama²⁴. Cacing yang digunakan selama penelitian menggunakan cacing jantan dan betina. Sebelum cacing dilakukan pengujian, dilakukan pengamatan terhadap pergerakan cacing. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah cacing yang bergerak aktif.

Efek Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit sebagai Antelmintik terhadap Paralisis Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze berdasarkan Nilai PC₅₀

Hasil pengamatan jumlah paralisis cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze dapat dilihat pada **Tabel 1**. Tabel tersebut menunjukkan bahwa pirantel pamoat sebagai kontrol (+) menyebabkan paralisis di jam ke-4 sebanyak 100% populasi dan ekstrak etanol rimpang kunyit konsentrasi 8% menyebabkan 100% populasi di jam ke-24. Pada kelompok kontrol (-) yaitu NaCl 0,9% tidak menunjukkan paralisis sama sekali seperti penelitian yang dilakukan oleh Lasut et al tahun 2012. Kelompok kontrol (-) yaitu NaCl 0,9% tidak menunjukkan paralisis karena larutan ini mengandung ion-ion yang memang dibutuhkan cacing untuk proses fisiologisnya. Selain itu, larutan ini merupakan nutrisi untuk tubuh cacing *Ascaris suum* Goeze, sehingga tidak merusak membran sel tubuh cacing²⁵. Dapat disimpulkan bahwa baik pada pirantel pamoat dan ekstrak etanol rimpang kunyit memiliki potensi sebagai antelmintik yang lebih baik apabila dibandingkan dengan NaCl 0,9%.

Paralisis yang terjadi diantara kelompok pirantel pamoat dan ekstrak etanol rimpang kunyit memiliki kesamaan tanda sesuai dengan pernyataan Nasai et al tahun 2018. Pada penelitian ini ditunjukkan dengan cacing yang tidak bergerak saat diusik menggunakan batang pengaduk selama 10 detik, kemudian cacing dimasukkan ke dalam air 50°C. Dikatakan paralisis apabila cacing bergerak dalam air tersebut²². Namun, mekanisme paralisis yang terjadi diantara keduanya berbeda.

Paralisis otot pada kelompok pirantel pamoat yaitu termasuk paralisis spastik yang diakibatkan karena dua mekanisme. Pertama, meningkatkan frekuensi impuls sehingga terjadi peningkatan depolarisasi pada otot cacing⁵. Kedua, menghambat kerja dari enzim asetilkolinesterase⁶. Kedua hal ini akan menyebabkan asetilkolin semakin banyak di celah sinaps sehingga menimbulkan kontraksi terus-menerus hingga cacing mengalami paralisis spastik.

Berbeda halnya dengan kelompok ekstrak

etanol rimpang kunyit yang menyebabkan paralisis *flaccid*. Paralisis *flaccid* adalah kondisi lumpuh yang diakibatkan karena kehilangan kontraksi otot²⁶. Paralisis *flaccid* terjadi akibat adanya kandungan senyawa saponin yang ada di dalam rimpang kunyit. Senyawa saponin diduga menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel pada cacing. Perubahan permeabilitas ini menyebabkan vakuolisasi dan disintegrasi tegumen pada cacing²⁷. Kelompok otot yang terjadi tidak hanya berpengaruh pada pergerakan cacing, namun dalam kurun waktu yang lama juga mempengaruhi pencernaan cacing. Apabila otot – otot pada sistem pencernaan cacing tidak berfungsi, cacing tidak dapat melakukan aktivitasnya dalam mencerna makanan²⁸.

Efek Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit sebagai Antelmintik terhadap Kematian Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goeze berdasarkan Nilai LC₅₀

Pada **Tabel 2** menunjukkan jumlah kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze pada tujuh kelompok perlakuan. Dapat dilihat pada tabel tersebut bahwa pirantel pamoat sebagai kontrol (+) menyebabkan paralisis cacing sebanyak 100% populasi pada jam ke-4 dan kematian 100% populasi pada jam ke-48. Pirantel pamoat memiliki mekanisme meningkatkan frekuensi impuls sehingga terjadi depolarisasi pada otot cacing cacing. Selain itu, obat ini juga mempunyai efek dalam menghambat enzim asetilkolinesterase, hal ini akan menyebabkan asetilkolin menumpuk di celah pasca sinaps dan terjadi kontraksi yang terus menerus sehingga akan membunuh cacing dalam keadaan spastik²⁹. Hal ini bermakna bahwa kontak yang lama dengan pirantel pamoat menyebabkan reseptor pada cacing yang terpapar obat semakin banyak. Sehingga paralisis spastik yang berlangsung lama akan menghabiskan energi (ATP). Energi (ATP) dibutuhkan pada saat kontraksi yaitu terjadinya mekanisme *sliding* antara aktin dan miosin. Selain itu, ATP juga dibutuhkan untuk relaksasi otot saat melepaskan ikatan antara aktin dan miosin. Kontraksi terus menerus tanpa diikuti oleh relaksasi menyebabkan ketersediaan ATP untuk relaksasi otot berkurang. Untuk memenuhi kebutuhan ATP maka sel akan beradaptasi dengan meningkatkan metabolisme anaerob. Keadaan ini akan menyebabkan gangguan kanal NaK ATPase sebagai transport aktif, sehingga mengakibatkan sel tidak mampu memompa ion Na⁺ keluar sehingga menyebabkan konsentrasi ion Na⁺ di dalam sel naik. Hal ini akan berpengaruh pada osmosis yang menyebabkan influx air ke dalam sel sehingga sel menjadi membengkak seperti vakuola dan nukleus yang membesar³⁰. Metabolisme anerob menghasilkan ATP dengan hasil sampingnya adalah pembentukan asam laktat, hal ini akan menyebabkan penurunan pH³¹. Penurunan pH menyebabkan tingkat keasaman meningkat yang disebut dengan asidosis. Metabolisme anaerob yang berlebihan menyebabkan kalsium ekstrasel akan masuk dan

diikuti dengan pelepasan kalsium dari deposit intrasel. Hal Peningkatan kalsium sitosol akan mengaktifasi fosfolipase (pencetus kerusakan membran), aktivasi enzim protease (kataboliser protein membran dan struktural), ATPase (mempercepat deplesi ATP), dan endonuklease (pemecah materi genetik)³⁰. Hal ini akan menyebabkan kematian sel secara apoptosis atau nekrosis.

Penelitian yang dilakukan oleh Arfi tahun 2020 (*Unpublished*) dengan metode *in silico* menyatakan bahwa nilai Konstanta Inhibisi (Ki) pada pirantel pamoat yaitu sebesar 54,75 μM ³². Konstanta Inhibisi (Ki) berhubungan dengan energi ikatan. Semakin kecil nilai konstanta inhibisi maka semakin kecil energi ikatan. Semakin kecil energi ikatan, maka interaksi antara ligan dengan protein target semakin disukai³³. Nilai Ki merupakan analog dari nilai LC_{50} . Hal ini menunjukkan bahwa pirantel pamoat dalam dosis rendah sudah memiliki efek yang cukup besar³⁴.

Pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit telah menyebabkan 100% populasi cacing mati pada konsentrasi 2%, 4%, dan 8% pada jam ke-72. Ekstrak etanol rimpang kunyit memiliki nilai LC_{50} sebesar 3,96%. Nilai ini menunjukkan bahwa diperlukan konsentrasi sebanyak 3,96% untuk menyebabkan 50% populasi cacing mati. Nilai ini adalah konsentrasi optimum suatu ekstrak yang mampu membunuh hewan uji³⁵. Konsentrasi optimum terjadi saat seluruh reseptor telah diduduki oleh senyawa aktif herbal³⁶. Penambahan konsentrasi tidak meningkatkan efek karena sudah tidak ada reseptor bebas yang belum terikat oleh senyawa aktif herbal. Selain itu, semakin banyak senyawa atau obat, reseptor akan mengalami penurunan jumlah (regulasi menurun) sebagai bentuk adaptasi fisiologis sel terhadap perubahan lingkungannya³⁷. Konsentrasi yang menyebabkan kematian 50% lebih dipilih dibandingkan kematian 100% karena pemberian konsentrasi yang berlebihan akan menyebabkan efek toksik, sedangkan jika terlalu kecil, obat tidak akan efektif³⁸. Selain itu, kandungan senyawa aktif yang ada di tanaman kunyit berpotensi sebagai antioksidan dan bersifat toksik bagi cacing sesuai dengan pernyataan Kareundang et al tahun 2019³⁹.

Pada penelitian ini membuktikan perbedaan bentuk tubuh cacing yang mati pada kelompok perlakuan ekstrak etanol rimpang kunyit dengan pirantel pamoat. Hal ini sesuai dengan penelitian ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.) terhadap cacing dewasa *Ascaris suum* yang juga didapatkan perubahan cacing berupa tubuh yang semakin lunak dan warna tubuh lebih pucat dan lebih transparan sehingga organ dalam cacing lebih terlihat jelas. Berubahnya kutikula ini dapat terjadi dimungkinkan karena terdegradasinya protein sehingga pada kutikula hanya terdapat serabut kolagen dan lapisan keratin²⁸. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme kematian cacing pada ekstrak etanol rimpang kunyit dan pirantel pamoat berbeda.

Mekanisme pada ekstrak etanol rimpang

kunyit diduga karena herbal ini mengandung senyawa saponin, flavonoid, dan tanin⁸. Saponin dalam rimpang kunyit menyebabkan paralisis *flaccid* yang akan berakhir pada kematian cacing. Senyawa saponin diduga menyebabkan perubahan permeabilitas membran sel pada cacing. Perubahan permeabilitas ini menyebabkan vakuolisasi dan disintegrasi tegument pada cacing²⁷. Menurut Robinson tahun 1995, saponin termasuk senyawa glikosida kompleks yaitu senyawa hasil kondensasi suatu gula dengan suatu hidroksil organik yang apabila dihidrolisis akan menghasilkan gula (glikon) dan non-gula (aglikon)⁴⁰. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam kunyit diketahui mempunyai mekanisme dalam mendenaturasi protein dan mendegenerasi neuron pada tubuh cacing²⁵. Kandungan senyawa tanin yang masuk kedalam saluran pencernaan cacing, kemudian akan mengganggu muatan ion negatif menjadi ion positif (protonisasi) yang kemudian ion-ion positif ini akan menarik protein (menggumpalkan protein) pada tubuh cacing sehingga menyebabkan gangguan metabolisme dan homeostasis cacing¹⁰. Senyawa tanin juga mengganggu proses metabolisme pencernaan sehingga cacing akan mengalami kekurangan nutrisi yang akhirnya menyebabkan kematian cacing¹¹.

Saponin, flavonoid, dan tanin adalah senyawa yang larut dalam air maupun etanol, sehingga memerlukan waktu yang lebih lama untuk dapat melewati membran sel dan berpengaruh terhadap sel dan organ sasaran. Menurut Shargel and Yu tahun 1988, obat memerlukan waktu untuk mencapai sasaran organ yang dituju dan melewati membran sel. Selain itu, terdapat faktor yang mempengaruhi lama reaksi obat atau zat aktif adalah kemampuannya dalam melewati membran sel. Obat yang larut dalam lemak lebih mudah melewati membran sel daripada obat yang kurang larut dalam lemak (larut dalam air)⁴¹. Hal inilah yang menyebabkan waktu kematian cacing lebih lama bila dibandingkan dengan pirantel pamoat.

Kunyit juga diketahui mengandung 2 kelompok senyawa kimia yaitu kurkuminoid dan minyak atsiri. Kurkuminoid memiliki berbagai khasiat, seperti antihepatotoksik, antelmik, dan analgesik⁴². Penelitian yang dilakukan oleh Arfi tahun 2020 (*Unpublished*) menyatakan bahwa nilai konstanta inhibisi (KI) dari senyawa-senyawa aktif pada rimpang kunyit memiliki nilai yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol pirantel pamoat. Nilai Ki senyawa kurkuminoid seperti *Curcumin Sulfate* dan *Cyclocurcumin* masing-masing memiliki nilai Ki sebesar 76,53 μM dan 110,11 μM ³². Dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif kurkuminoid pada kunyit tidak memiliki potensi yang lebih kuat bila dibandingkan dengan pirantel pamoat sebagai terapi askariasis.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Arfi, 2020 (*Unpublished*) juga menunjukkan bahwa kandungan senyawa aktif rimpang kunyit golongan minyak atsiri yaitu sesquiterpen (*Curlone*) tidak

memiliki potensi terhadap *Acetylcholinesterase* pada cacing *Ascaris lumbricoides*. Namun, senyawa aktif golongan kurkuminoid yaitu *Cyclocurcumin* memiliki potensi yang lebih baik dalam menghambat protein *Beta Tubulin*³². Hal ini dibuktikan dari nilai energi bebas yang lebih tinggi dibandingkan kontrol Mebendazole, dimana obat ini merupakan salah satu obat golongan benzimidazole berspektrum luas yang tepat untuk penanganan askariasis. Mebendazole bekerja dengan menghambat pembentukan sitoskeleton sitoplasma, dimana sitoskeleton tersusun atas mikrotubulus, mikrofilamen, dan filamen intermediet⁴³. Hal ini juga diperkuat dari penelitian Ullah et al tahun 2017, yang menjelaskan bahwa kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit mempunyai mekanisme sebagai antelmintik dengan merusak tegumental pada struktur tubuh cacing. Kurkumin akan mempengaruhi molekul β -tubulin dan transport Na-K sehingga akan mengganggu proses metabolisme dalam sel⁴⁴. Dapat disimpulkan bahwa etanol rimpang kunyit memiliki potensi sebagai antelmintik bila dibandingkan dengan kontrol obat mebendazol.

Dari penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit tidak memiliki efek antelmintik bila dibandingkan dengan pirantel pamoat, namun masih memiliki potensi dan diperlukan penelitian lebih lanjut apabila dibandingkan obat mebendazol sebagai kontrol (+). Pencarian obat alternatif antelmintik diperlukan karena efek samping penggunaan obat antelmintik yaitu gangguan pencernaan, seperti mual, muntah, diare, ruam kulit, dan demam¹⁷. Penggunaan pirantel pamoat juga harus berhati-hati pada penderita dengan riwayat penyakit hati⁴. Menurut Waller pada tahun 1990, pemberian obat - obatan cacing dapat memberikan efek resistensi meskipun kemungkinannya kecil⁷. Mungkin beberapa hal tersebut tidak ditemukan pada penggunaan ekstrak etanol rimpang kunyit sebagai obat cacing.

Pada penelitian ini terdapat beberapa kekurangan dan kelemahan. Pertama, selama penelitian cacing tidak diberikan makan sehingga cacing bisa saja mati bukan karena herbal, namun juga kekurangan nutrisi karena tidak diberi makan. Kedua, pengamatan cacing akan lebih baik dilakukan perjam, apabila tidak memungkinkan bisa dipasang dengan kamera untuk melihat pergerakan cacing. Ketiga, pemilihan yang kurang selektif terhadap jenis kelamin cacing dan ukuran cacing, sehingga memungkinkan terjadinya bias dalam penelitian. Keempat, tidak dilakukan penggandaan kelompok cacing pada penelitian ini, sehingga menjadi kelemahan dalam penelitian.

KESIMPULAN

1. Efek ekstrak etanol rimpang kunyit terhadap paralisis cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze memiliki nilai PC_{50} (*Paralysis Concentration* 50%) sebesar 2,05%.

2. Efek ekstrak etanol rimpang kunyit terhadap kematian cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze memiliki nilai LC_{50} (*Lethal Concentration* 50%) sebesar 3,96%.
3. Ekstrak etanol rimpang kunyit memiliki waktu paralisis dan kematian yang lebih lama dibandingkan dengan pirantel pamoat pada cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini untuk selanjutnya disarankan untuk :

1. Melakukan penelitian ekstrak etanol rimpang kunyit dengan menggunakan konsentrasi yang lebih tinggi.
2. Penggunaan kontrol obat lain seperti mebendazol juga perlu dipertimbangkan sebagai kontrol positif dalam mencari waktu kematian cacing *Ascaris suum* Goeze secara *in vitro*.
3. Pemberian makan pada cacing.
4. Melakukan pengamatan pada pergerakan cacing setiap jam hingga cacing mati. Jika tidak memungkinkan, bisa dipasang kamera untuk merekam aktivitas pergerakan cacing.
5. Melakukan penelitian dengan menggunakan jenis kelamin dan ukuran panjang cacing yang sama.
6. Melakukan penggandaan kelompok pada penelitian agar bias dapat diperkecil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada IOM Fakultas Kedokteran UNISMA.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Soil transmitted helminth infections. Geneva: WHO. 2020.
2. Departemen Kesehatan RI [Internet]. Sistem Kesehatan Nasional. 2015. [Cited 1 September 2019]. Available from : <http://www.depkes.go.id>.
3. Sanchez, AL. Gabrie, JA. Usuanlele, M. et al. Soil-Transmitted Helminth Infections and Nutritional Status in School-age Children from Rural Communities in Honduras. **Public Library of Science**. 2013;7(8).
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pirantel Pamoat. Jakarta. 2015,
5. Sukarban, S. dan Santoso S.O. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Ganiswarna SG. Jakarta. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1995. Hal.533-4.
6. Departemen Parasitologi UI. Parasitologi Kedokteran. Edisi Keempat. Jakarta. Badan Penerbit FKUI. 2007.
7. Waller PJ. Resistance in nematode parasites of Livestock to The Benzimidazole Anthelmintics. **Parasitol**. 1990. p. 127-9.

8. Agustina S, Ruslan, dan Wiraningtyas A. Skrinning fitokimia tanaman obat di Kabupaten Bima. Kabupaten Bima. **Cakra Kimia**. 2016. 4(1); 71-76.
9. Wang GX. In vivo anthelmintic activity of five alkaloids from *Macleaya microcarpa*(maxim) fedde against *Dactylogynus intermedius* Carassius auratus. Vet. **Parasitol**. 2010. 171:305-313
10. Ulya N, Endharti AT, dan Setyohadi R. Uji daya antihelmintik ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon aristatus*) sebagai antihelmintik terhadap *Ascaris suum* Goeze secara *In Vitro*. Malang. **Majalah kesehatan FKUB**. 2014. 1(3); 130-136.
11. Hamzah A, Hambal M, Balqis U, Darmawi, Maryam, Rasmaidar, Athaillah F, Muttaqien, Azhar, Ismail, Rastina, Eliawardani. In vitro anthelmintic activity of *Veitchia merrillii* nuts against *Ascaridia galli*. **Traditional Medical Journal**. 2016. 21: 1-6.
12. Fisdiora Z, Balqis U, Hambal M. Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) Konsentrasi 75% terhadap Motilitas dan Mortalitas Cacing *Ascaridia galli* Secara *In Vitro*. Banda Aceh. Banda Aceh. FKH Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. 2018. 2(1);86-93
13. Brownell SA, Nelson KL. Inactivation of Single-Celled *Ascaris suum* Goeze Eggs by Low-Pressure UV Radiation. **AEM**. 2006 Mar. 72(3);2178-84.
14. Endrawati, S. Saputri, WA. Uji Daya Antelmintik Ekstrak Perasan dan Infusa Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap Cacing Gelang Ayam (*Ascaridia galli*) secara *In Vitro*. Jurnal Biologi Papua. 2015 Okt 26. 7(2);78-84.
15. Susanti Y, Astuti I, Astuti AA. Uji Efektivitas Anthelmintik Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) terhadap Cacing *Ascaridia galli* Secara *In Vitro*. **Jurnal Ilmiah Manuntung**. 2015. 1(2);187-192.
16. Rahmalia A.D. Efek Antelmintik Infusa Biji Kedelai Putih (*Glycine max* (L) Merrill) Terhadap Waktu Kematian Cacing Gelang Babi (*Ascaris suum* Goeze) *In Vitro*. Surakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. 2010.
17. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik, Diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. sixth edition. Jakarta. Penerbit Salemba Medika, Jakarta. 2004.
18. Rowe RC. et al. Handbook Of Pharmaceutical Excipients. 5thEd. London. **The Pharmaceutical Press**. 2006.
19. Simalango DM, Utami NV. In-Vitro Anthelmintic Effect of Ethanol Extract of Black Seeds (*Nigella sativa*) Against *Ascaris suum*. Bandung. Faculty of Medicine Padjajaran University. **Procedia Chemistry**. 2014.
20. Himawan VB, Endharti AT, Rahayu ID. Uji Daya Antihelmintik Dekok Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap *Ascaris suum* secara *In Vitro*. Malang. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. 2015.
21. Setya Ak, Suwarni S. Potensi Biji Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Sebagai Antelmintik terhadap *Ascaris suum*. Surakarta. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Surakarta. **Media Farmasi Indonesia**. 2018.
22. Nasai et al. In Vitro larvicidal effects of ethanolic extract of *Curcuma longa* Linn. on *Haemonchus* larval stage. Malaysia. Department of Veterinary Clinical Studies, Faculty of Veterinary Medicine, Universiti Putra Malaysia. **Veterinary World**. 2016.
23. Ummiyati SP. Analisis Probit secara Aritmatis untuk Pengujian Toksisitas Insektisida terhadap Serangga. Yogyakarta. Lab. Parasitologi Fakultas Kedokteran. Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. 1990.
24. Alba, J. C. *Ascariasis lumbricoides* and *Ascaris suum*: A Comparison of Electrophoretic Banding Patterns of Protein Extracts from the Reproductive Organs and Body Wall. **Veterinarski Arhiv**. 2009. 79(3);281-291.
25. Lasut VN, Yamlean PVY, Supriati HS. 2012. Uji efektivitas antelmintik infus daun ketepeng cina (*Casia alata* L) terhadap cacing gelang (*Ascaris suum*) secara *in vitro*. **Jurnal Ilmiah Kesehatan**. 2(2); 1-6.
26. Marx et al. Differential Diagnosis of Acute Flaccid and Its Role in Poliomyelitis Surveillance. USA. **Epidemiologic Reviews**. 2000. Vol. 22, No. 2
27. Wang GX. In vivo anthelmintic activity of five alkaloids from *Macleaya microcarpa*(maxim) fedde against *Dactylogynus intermedius* Carassius auratus. Vet. **Parasitol**. 2010. 171:305-313
28. Iman F, Waluyo J, Asyiah IN. Pengaruh Variasi Konsentrasi Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Terhadap Mortalitas Cacing *Ascaris suum* Dewasa secara *In Vitro*. Jember. Universitas Jember. 2015.
29. Ratnawati D, Supriyanti R, Ispamuji D. Aktivitas Antelmintik Ekstrak Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L) Terhadap Cacing Gelang Babi (*Ascaris suum* Goeze Goeze). Fakultas MIPA Universitas Bengkulu. Bengkulu. 2013.
30. Robbins, S. L., Cotran, R. S., dan Kumar, V. Jejas, Adaptasi, dan Kematian Sel. Dalam: Buku Ajar Patologi I, vol 1. EGC. Jakarta. 9. 2007: 26-7.
31. Sugiharto. Pembentukan Radikal Bebas Oksigen Dalam Aktivitas Fisik. Lab Jurnal Ilmu Keolahragaan dan Pendidikan Jasmani. 2000;10(1):22-32
32. Arfi AS, Lestari RD, Damayanti DS. (unpublished). Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Penghambatan *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin* (*beta tubulin*), dan Aktivasi

- Calcium Channel* sebagai Terapi Antelmintik. Malang. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2020.
33. Praselia, T. Simulasi Dinamika Molekul Kompleks Histone Deacetylase (HDAC) Kelas II Homo Sapiens dengan Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA) dan Turunannya sebagai Inhibitor Kanker Serviks. Depok. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. 2011.
 34. Dinata et al. Pengaruh Aktivitas Senyawa Flavonoid yang Terdapat dalam Madu Terhadap Reseptor H4R sebagai Antiinflamasi. Bandung. Sekolah Tinggi Farmasi Bandung. *Jurnal Farmasi Galenika*. 2014;1(2).
 35. Zuraida. Analisis Toksisitas Beberapa Tumbuhan Hutan dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Bogor. *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 2019 Nov 12.36(3);239-46.
 36. Indijah SW, Fajri P. Farmakologi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016.
 37. Harmita, Radji M. Buku Ajar Analisis Hayati, Ed. 3. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2008.
 38. Nuryati. Farmakologi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017.
 39. Kareundang GW, Simbala HE, Jayanto I. Identifikasi Fitokimia, Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), dan Toksisitas dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) dari Ekstrak Etanol Tangkai Buah Pinang Yaki (*Areca vestiaria* Giseke). Manado. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. 2019. 8(3).
 40. Robinson, Trevor. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Penerbit ITB, Bandung. 1995.
 41. Shargel, L dan Yu, A. B. C. 1988. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. diterjemahkan oleh Siti Sjamsiah. Edisi Kedua. Surabaya. *Airlangga University Press*. 1988; 85-99
 42. Kiso Y, et al. Anti-hepatotoxic Principles of *Curcuma longa* Rhizomes. *Planta Medica*. 1983. 49 : 185-187
 43. Syarif A, Elysabeth. Kemoterapi Parasit : Antelmintik. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. 2011.
 44. Ullah R, et al. Anthelmintic Potential of Thymoquinone and Curcumin on *Fasciola gigantica*. India. *Department of Biotechnology*. 2017.