

**STUDI IN SILICO: POTENSI ANTHELMINTIK SENYAWA  
AKTIF BAWANG PUTIH (*Allium sativum L.*) DALAM  
MENGHAMBAT PROTEIN TARGET  
*ACETYLCHOLINESTERASE, BETA TUBULIN* DAN AKTIVASI  
*VOLTAGE DEPENDENT L TYPE CALCIUM CHANNEL***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh**

**SITA AZ ZAHRA MUBARIKA  
21601101018**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2020**

## RINGKASAN

**Mubarika, Sita Az Zahra.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 24 Juli 2020. Studi In Silico: Potensi Anthelmintik Senyawa Aktif Bawang putih (*Allium sativum L*) dalam Menghambat Protein Target *Acetylcholinesterase*, *Beta tubulin* dan Aktivasi *Voltage dependent L type Calcium Channel*. Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. Pembimbing 2: Ariani Ratri Dewi

**Pendahuluan:** Infeksi cacing merupakan permasalahan kesehatan di Indonesia. Tatalaksana *helminthiasis* selama ini menggunakan anti helminth seperti pirantel pamoat dan derivat benzamidazol. Penggunaan anthelmintik yang terlalu sering dan tidak memperhatikan dosis memiliki resiko timbulnya kasus resistensi Hal tersebut mendorong upaya pencarian anthelmintik tradisional agar pengobatan dapat optimal. Umbi Bawang putih mengandung berbagai macam senyawa organosulfur yang memiliki efek anthelmintik. Namun mekanisme senyawa tersebut belum diketahui. Oleh sebab itu, penelitian mengenai mekanismenya secara *in silico* perlu untuk dilakukan

**Metode:** Penambatan senyawa aktif umbi bawang putih terhadap protein target *Acetylcholinesterase*, *Beta tubulin* dan *Voltage dependent L type Calcium Channel* dievaluasi secara *in silico* menggunakan *docking server* dengan kontrol Pirantel pamoat, Mebendazole dan Praziquantel

**Hasil:** Senyawa umbi bawang putih yang diidentifikasi memiliki afinitas yang rendah dengan nilai dibawah kontrol Pirantel pamoat, Mebendazole dan Praziquantel. Senyawa dengan nilai energi ikatan bebas terbaik yaitu *S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin)* pada protein target *Acetylcholinesterase*, *beta tubulin* dan *Calcium Channel* berturut turut sebesar -4,84 kcal/mol, -5,89 kcal/mol dan 6,50 kcal/mol

**Kesimpulan:** Senyawa aktif umbi Bawang putih (*Allium sativum L*) diprediksi memiliki potensi yang rendah sebagai antihelmintik pada protein target *Acetylcholinesterase*, *beta tubulin* dan *Voltage dependent L type Calcium Channel*.

**Kata Kunci:** Anthelmintik, *Allium sativum L*, *in silico*.



## SUMMARY

**Mubarika, Sita Az Zahra.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 24 July 2020. In Silico Study: Anthelmintic Potential of Garlic's Active Compound (*Allium sativum L*) by inhibiting *Acetylcholinesterase*, *Beta tubulin* and activate *Voltage dependent L type Calcium Channel*. Supervisor 1: Dini Sri Damayanti. Supervisor 2: Ariani Ratri Dewi

**Introduction:** Worm infection is a health problem in Indonesia. The management of helminthiasis has been using anti-helminths such as pyrantel pamoate and benzamidazole derivatives. The use of anthelmintic that is too frequent and does not pay attention to the dose has a risk of resistance cases. This encourages the search for traditional anthelmintic so that treatment can be optimal. Garlic bulbs contain a variety of organosulfur compounds which have anthelmintic effects. But the mechanism of the compound is unknown. Therefore, research on the mechanism in silico needs to be done

**Method:** The potency of garlic active compounds to inhibit *acetylcholinesterase*, *beta tubulin* and to activate *voltage dependent L type calcium channel* were evaluated by *molecular docking*, compared with pirantel pamoat, mebendazole and praziquantel.

**Result:** Garlic's active compound, *S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin)* has the best affinity to target protein acetylcholinesterase, beta tubulin and calcium channel with free binding energy of -4.84 kcal / mol, -5.89 kcal / mol and 6.50 kcal / mol respectively under control values. Active compounds of bawang putih tuber have lower affinity values compared to controls of pyrantel pamoate, mebendazole and praziquantel

**Conclusion:** Active compounds of garlic (*Allium sativum L*) have low antihelminthic potential through target protein *acetylcholinesterase*, *beta tubulin* and *voltage dependent L type calcium channel*.

**Keyword:** *Anthelmintik, Allium sativum L, in silico*

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Infeksi cacing satu dari beberapa permasalahan kesehatan di Negara dengan daerah yang tropis dan subtropis, termasuk Indonesia. Iklim tersebut menjadikan Indonesia sebagai tempat endemik berbagai macam penyakit, termasuk kecacingan. Infeksi cacing sendiri merupakan salah satu dalam 11 dari 20 jenis *Neglected Tropical Disease* (NTD) atau penyakit tropis diabaikan yang berada di Indonesia (Soedarto, 2010). Menurut survei Departemen Kesehatan Republik Indonesia di beberapa provinsi di Indonesia menunjukkan prevalensi kecacingan untuk semua umur di Indonesia berkisar antara 40%-60%. Sedangkan untuk prevalensi kecacingan pada anak di seluruh Indonesia pada usia 1-6 tahun atau usia 7-12 tahun yaitu berada pada tingkat yang tinggi, yakni 30 % hingga 90% (Depkes RI, 2015).

Efek dari kecacingan yaitu mempengaruhi tumbuh kembang dari anak – anak, salah satunya dapat menghambat pertumbuhan serta perkembangan fisik dan kognitifnya. Umumnya gejala-gejala kecacingan adalah berbadan kurus dan pertumbuhan terganggu, daya tahan tubuh rendah, sering sakit, lemah dan mudah letih. Persentase anak dengan stunting yang menderita infeksi cacing sebesar 36,7% (Shang, 2010). Pengobatan utama masalah cacingan adalah dengan penggunaan obat cacing atau anti helminth yang banyak dijual di apotek seperti Pirantel pamoat dan Derivat benzamidazol. Pirantel pamoat bekerja pada dinding membran cacing dengan membuat

turun tegangan permukaan (*surface tension*) serta menghambat kerja dari enzim asetilkolinesterase sehingga cacing mengalami paralisis otot lalu berakhir dengan kematian cacing. Sedangkan kerja dari Derivat benzamidazol yakni dengan melakukan *block* dalam pembentukan protein mikrotubuler sehingga terjadi penurunan mikrotubulin sitoplasma dan tidak dapat mengambil glukosa serta mengeluarkan asetilkolinesterase sehingga didalam sel terjadi kekurangan glikogen dan penimbunan esterase (Departemen Parasitologi UI, 2008). Pirantel pamoat dan derivat benzamidazol sendiri memiliki banyak efek samping salah satunya menyebabkan mual, muntah dan diare. Obat-obatan sintetik juga tidak boleh dikonsumsi oleh beberapa orang seperti orang dengan kelainan hati dan ginjal juga dikontraindikasikan dalam mengonsumsi obat ini, dikarenakan obat ini dimetabolisme tubuh pada organ hati dan diekskresikan melalui organ ginjal (Parasitologi UI, 2008; Katzung, 2004).

Kejadian resistensi anthelmintik telah banyak dilaporkan di seluruh dunia (Prichard, 2012). Kejadian resistensi anthelmintik menyebabkan pengobatan infeksi cacing parasit menjadi tidak efektif, maka diperlukan upaya pencarian anthelmintik untuk memberikan pengobatan yang optimal. Di negara-negara sedang berkembang seperti Indonesia, meskipun pelayanan kesehatan dan kedokteran didasarkan pada sistem kedokteran modern, tetapi pemakaian obat-obat alam (khususnya obat tradisional) masih luas dalam masyarakat (Depkes, 1984) Karena umumnya khasiat obat-obat tradisional sampai saat ini hanya didasarkan pada pengalaman empiris saja, maka diperlukan pendekatan ilmiah untuk membawa obat tradisional tersebut ke dalam praktek kedokteran dan pelayanan kesehatan formal. (Depkes, 1985)

Salah satu tumbuhan obat yang pernah dan masih digunakan secara tradisional sebagai obat anti cacing adalah bawang putih (*Allium sativum L*) yang sudah banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengobati cacingan, bisa dengan cara dimakan mentah, dibuat perasan, dimasak, atau dicampurkan dengan makanan lain (Syamsiyah, 2004). Bawang putih dapat digunakan sebagai obat karena berbagai kandungan kimianya yang berkhasiat anthelmintik yaitu allicin. (Siswandono dan Soekardjo B, 2000). Allicin mengganggu jalur glikolisis glukosa pada cacing sehingga pembentukan ATP pada cacing tidak terbentuk (Notoatmojo, 2005). Juga Dialil diisulfida yang bekerja dengan cara melisiskan membran lipid dari cacing. Senyawa kimia yang lainnya seperti saponin dan flavonoid dimana senyawa tersebut juga dapat berperan sebagai anthelmintik (Rahmawati, 2011; Wijayakusuma, 2007). Pada penelitian sebelumnya terkait tentang bawang putih (*Allium sativum*) menunjukkan bahwa ekstrak etanol Bawang putih mampu membunuh cacing *Ascaridia galli* dalam rentang waktu kurang dari 18 jam tergantung konsentrasinya (Yusmira dan Isti'ana, 2015). Penelitian *in vitro* terkait dengan pengaruh umbi bawang putih terhadap anthelmintik masih belum banyak yang melakukan

Untuk membuktikan mekanisme kerja dalam anthelmintik oleh herbal Bawang putih (*Allium sativum L*) tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini akan dilakukan dengan pendekatan *in silico*, yaitu penambatan antara ligan senyawa zat aktif ekstrak Bawang putih (*Allium sativum L*) dengan protein target (enzim *Asetilcolinesterase*, *Voltage dependent L type Calcium Channel*. dan *Beta tubulin*). Pemilihan protein target *Asetilcolinesterase* dan *Beta tubulin* dipilih karena protein tersebut merupakan *active site* dari terapi first line *ascariasis* yaitu obat *Pirantel*

pamoat dan mebendazole sedangkan protein target *Voltage dependent L type Calcium Channel* merupakan *active site* dari obat cacing *Praziquantel*. Dengan itu, diharapkan dapat menjelaskan mekanisme kerja Bawang putih (*Allium sativum L*) sebagai agen anthelmintik

## 1.2 Rumusan masalah

1. Bagaimanakah afinitas senyawa aktif Bawang putih (*Allium sativum L*): *Diallyl thiosulfonate (allicin)*, *diallyl sulfide (DAS)*, *diallyl disulfide (DADS)*, *diallyl trisulfide (DATS)*, *S-allyl-cysteine (SAC)*, *S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin.)*, *Allyl Propil Disulfida* dan *Vinyldithiine* terhadap protein *Asetilkolinesterase* pada cacing *Ascaris lumbricoides* dengan studi *In Silico*?
2. Bagaimanakah afinitas senyawa aktif Bawang putih (*Allium sativum L*): *Diallyl thiosulfonate (allicin)*, *diallyl sulfide (DAS)*, *diallyl disulfide (DADS)*, *diallyl trisulfide (DATS)*, *S-allyl-cysteine (SAC)*, *S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin.)*, *Allyl Propil Disulfida* dan *Vinyldithiine* terhadap protein *Voltage dependent L type Calcium Channel* pada cacing *Ascariasis lumbricoides* dengan studi *In Silico*?
3. Bagaimanakah afinitas senyawa aktif Bawang putih (*Allium sativum L*): *Diallyl thiosulfonate (allicin)*, *diallyl sulfide (DAS)*, *diallyl disulfide (DADS)*, *diallyl trisulfide (DATS)*, *S-allyl-cysteine (SAC)*, *S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin.)*, *Allyl Propil Disulfida* dan *Vinyldithiine* terhadap *Beta tubulin* pada cacing *Ascaris lumbricoides* dengan studi *In Silico*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengukur afinitas dan memprediksi mekanisme kerja dari zat aktif Bawang putih (*Allium sativum L*) terhadap protein *Asetilkolinesterase* pada cacing *Ascaris lumbricoides* dengan studi *In Silico*
2. Mengukur afinitas dan memprediksi mekanisme kerja dari zat aktif Bawang putih (*Allium sativum L*) terhadap protein *Voltage dependent L type Calcium Channel* pada cacing *Ascaris lumbricoides* dengan studi *In Silico*
3. Mengukur afinitas dan memprediksi mekanisme kerja dari zat aktif Bawang putih (*Allium sativum L*) terhadap *beta tubulin* pada cacing *Ascaris lumbricoides* dengan studi *In Silico*

### 1.4 Manfaat penelitian

#### 1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah mekanisme anthelmintik dari penggunaan ekstrak Bawang putih (*Allium sativum L.*)
2. Menginformasikan bahwa zat aktif ekstrak Bawang putih (*Allium sativum L* var. solo garlic) dapat berikatan dengan protein target *Asetilcolinesterase*, *Voltage dependent L type Calcium Channel* dan *beta tubulin* melalui studi *in silico*

#### 1.4.2 Manfaat praktis

1. Menjadi landasan ilmiah digunakannya ekstrak Bawang putih (*Allium sativum L*) sebagai obat anthelmintik





2. Menjadi landasan teori untuk modifikasi ligan yang dapat mengikat protein *Asetilcolinesterase*, *Voltage dependent L type Calcium Channel* dan *beta tubulin*)



## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

1. Senyawa aktif umbi Bawang Putih (*Allium sativum L.*) memiliki nilai afinitas terhadap *Acetylcholinesterase* yang rendah dibandingkan kontrol pirantel pamoat
2. Senyawa aktif umbi Bawang Putih (*Allium sativum L.*) memiliki nilai afinitas terhadap *beta tubulin* yang rendah dibandingkan kontrol mebendazole
3. Senyawa aktif umbi Bawang Putih (*Allium sativum L.*) memiliki nilai afinitas terhadap *voltage dependent L type calcium channel* yang rendah dibandingkan kontrol praziquantel

#### 7.2 Saran

Peneliti menyarankan hal – hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan.

1. Diperlukan penelitian GCMS dan LCMS untuk memastikan secara pasti jumlah kadar yang terkandung dalam Bawang putih (*Allium sativum L.*)
2. Pada penelitian lebih lanjut disarankan melakukan penambatan dengan protein target dan ligan senyawa aktif yang lebih banyak
3. Meskipun senyawa Umbi Bawang putih (*Allium sativum L.*) diprediksi memiliki potensi yang rendah terhadap anthelmintik tapi tidak menutup



kemungkinan memiliki kemampuan anthelmintik dengan mekanisme yang lain. Maka perlu penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme homeostasis, farmakodinamik, farmakokinetik serta interaksi agonis antar senyawa aktif.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, & Natadisastra. 2009. PARASITOLOGI KEDOKTERAN. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. 2001. Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr.*;131(3s):955S-62S. doi:10.1093/jn/131.3.955S
- Amagase, H., Petesch, B. L., Matsuura, H., Kasuga, S., & Itakura, Y. (2001). Intake of garlic and its bioactive components. *The Journal of nutrition*, 131(3s), 955S–62S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.955S>
- Amudha M, Rani S. 2016. In Silico Molecular Docking Studies on the Phytoconstituents of *Cadaba Fruticosa* (L.) Druce for Its Fertility Activity. *Asian J Pharm Clin Res.*; 9 (2): 48-50.
- Augusti, K. T., & Benaim, M. E. (1975). Effect of essential oil of onion (allyl propyl disulphide) on blood glucose, free fatty acid and insulin levels of normal subjects. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 60(1), 121–123. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(75\)90190-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(75)90190-4)
- Banerjee SK, Mauli K. 2016. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J*, 1:4 Availabel from: [www.nutritionj.com/content/1/1/4](http://www.nutritionj.com/content/1/1/4)
- Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. 2014. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 4(1):1–14

- Bikadi, Z. and Hazai, E. 2009. "Application of the PM6 semiempirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock". *Journal of Cheminformatics*. 1(15)
- Bintari, Y.R. 2015. studi in silico potensi ekstrak lipida tetraselmis chuii sebagai antioksidan. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang Jurnal Ketahanan Pangan Ke Volume 2, Nomor 1, Juni 2018, hlm 76-81
- Block E. 2010. The Royal Society of Chemistry; Cambridge, Garlic and Other Alliums. UK: The Lore and the Science.
- Block, Erick. 2018. Organosulphur compound. Encyclopedia Britannica inc (access June, 08 2020) <https://www.britannica.com/science/organosulfur-compound>
- Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke M, Nwachukwu I, Slusarenko A. 2014. Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules*; 19(8):12591–618.
- Brown, Wiliam H. 1994. Study Guide for Introduction to Organic Chemistry. Jakarta: EGC
- Budiyanti RT, Murkati, Qadrijati I. 2016. Efek anthelmintik infusa herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap *Ascaris suum* secara in vitro. *Bioteknologi* 13(2), 73-82
- Burhanuddin, Dewi & Bahtiar, Fachrul & Najib, Ahmad. (2013). In Silico Screening of Chemical Compounds from Roselle (*Hibiscus Sabdariffa*) as Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitor Used PyRx Program. *ARNP Journal of Science and Technology*. 3. 1145-1147.



- CDC. 2009. Ascariasis: biology, atlanta: center for disease control and prevention. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/biology.html> [Diakses 20 januari 2020]
- Cens T, Rousset M, Leyris JP, Fesquet P, Charnet P. 2006. "Voltage- and calcium-dependent inactivation in high voltage-gated Ca(2+) channels". *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 90 (1–3): 104–17
- Chaaban S, Brouhard GJ (2017). "A microtubule bestiary: structural diversity in tubulin polymers". *Molecular Biology of the Cell*. 28 (22): 2924–31
- Chung S. Yang, Saranjit K. Chhabra, Jun-Yan Hong, Theresa J. Smith. 2001. Mechanisms of Inhibition of Chemical Toxicity and Carcinogenesis by Diallyl Sulfide (DAS) and Related Compounds from Garlic, *The Journal of Nutrition*, Volume 131, Issue 3, Pages 1041S–1045S, <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.1041S>
- Colín-González, A.L., Santana, R.A., Silva-Islas, C.A., Chánez-Cárdenas, M.E., Santamaría, A. and Maldonado, P.D., 2012. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract-and S-allylcysteine-induced protection. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012.
- Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. 2013 "*Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology*". *Current Neuropharmacology*. Bentham Science Publishers Ltd. 11 (3): 315–35.
- Cooper, Geoffrey M. 2000. *A Molecular Approach The Cell*, 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates. ISBN-10: 0-87893-106-6

Coppi, A., Cabinian, M., Mirelman, D., & Sinnis, P. (2006). Antimalarial activity of allicin, a biologically active compound from garlic cloves. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(5), 1731–1737. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.5.1731-1737.2006>

D.J. Sheehan A.A. Marchiondo, 2016 in *Pyrantel Parasiticide Therapy in Humans and Domestic Animals*

Damayanti DS, Utomo DH, Kusuma C. 2017. Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extractas FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment throughcomputational study.*In Silico Pharmacol*;5(3):1-7

Damayanti, D. S., Nurdiana, Kusuma, H. M. S. C. And Soeadmadji, D. W. (2019) “The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating Glp-1r, Inhibiting Dpp4 And Foxo1 Protein Based On In Silico Analysis”, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(6), pp. 72-79. doi: 10.22159/ijap.2019.v11s6.33549.

Departemen Kesehatan RI. 1984. *Himpunan sambutan menteri kesehatan Republik Indonesia dan direktur jenderal pengawasan obat dan makanan dalam bidang obat tradisional*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI

Departemen Kesehatan RI. 2015. *Sistem Kesehatan Nasional*. [http:// www.depkes.go.id](http://www.depkes.go.id). Accessed at 20 Jan 2020

Dias, Raquel & De Azevedo Jr, Walter. (2009). *Molecular Docking Algorithms*. *Current drug targets*. 9. 1040-7. 10.2174/138945008786949432.

- Doenhoff, M.J.; Cioli, D.; Utzinger, J., 2008. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Current opinion in infectious diseases*, 21, (6), 659-667.
- Dold, C. and Holland, C.V., 2011. *Ascaris* and ascariasis. *Microbes and Infection*, 13(7), pp.632-637.
- Ehrlich, SD. 2011. Garlic. Diakses tanggal 16 Maret 2016. Tersedia dari: <https://umm.edu/health/medical/altmed/herb/garlic>
- Ferri, N., Yokoyama, K., Sadilek, M., Paoletti, R., Apitz-Castro, R., Gelb, M. H., & Corsini, A. (2003). Ajoene, a garlic compound, inhibits protein prenylation and arterial smooth muscle cell proliferation. *British journal of pharmacology*, 138(5), 811–818. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705126>
- Fikri MZ. 2020. Unpublished Efek Ekstrak Bawang putih (*Allium sativum L*) terhadap Konsentrasi dan Waktu Paralisis serta Kematian Cacing dewasa *Ascaris suum* Goeze. Fakultas kedokteran islam malang
- Gallwitz, H., Bonse, S., Martinez-Cruz, A., Schlichting, I., Schumacher, K. and Krauth-Siegel, R.L., 1999. Ajoene is an inhibitor and subversive substrate of human glutathione reductase and *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase: crystallographic, kinetic, and spectroscopic studies. *Journal of medicinal chemistry*, 42(3), pp.364-372.



- Germain, E; Chevalier, J; Siess, M.-H; Teyssier, C (2008). "Hepatic metabolism of diallyl disulphide in rat and man". *Xenobiotica*. 33 (12): 1185–1199. doi:10.1080/00498250310001636840. PMID 14742141
- Greenberg, R.M., 2005. Are Ca<sup>2+</sup> channels targets of praziquantel action? *International journal for parasitology*, 35, (1), 1-9
- Hall JE. 2011. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology with Student Consult Online Access (PDF) (12th ed.)*. Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 64. ISBN 978-1-4160-4574-8. Retrieved 2011-03-22.
- Hardjono S., 2013, Sintesis dan uji aktivitas anti kanker senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea, *berkala ilmiah kimia farmasi*, 2(1), 1.
- Haryanti, E. 1993. *Helmitologi Kedokteran*. Medan: Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran USU.
- Helen, A., Krishnakumar, K., Vijayammal, P. L., & Augusti, K. T. (2003). A comparative study of antioxidants S-allyl cysteine sulfoxide and vitamin E on the damages induced by nicotine in rats. *Pharmacology*, 67(3), 113–117. <https://doi.org/10.1159/000067796>
- Hu, X. and Singh, S.V., 1997. Glutathione S-Transferases of Female A/J Mouse Lung and Their Induction by Anticarcinogenic Organosulfides from Garlic. *Archives of biochemistry and biophysics*, 340(2), pp.279-286.

- Irianto, Koes. 2009. Panduan Praktikum Parasitologi Dasar untuk Paramedis dan Non Paramedis. Bandung: Yrama Widya
- Jackson F, Coop R. 2000. The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Parasitology*. 120(07);95-107
- Joyce J. Diwan. 1999. *Biochemistry and Metabolism Cell Biology*. Course index page for students at Rensselaer
- Kalamida, D., Poulas, K., Avramapoulou, V., Fostieri, E., Lagoumintzis, G., Lazaridis, K., Sideri, A., Zouridakis, M., and Tzartos, SJ. 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptor: structure, function and pathogenicity. *FEBS J*. 274, 3799-384
- Kalesaraj, R., 1975. Screening of some indigenous plants for anthelmintic action against human *Ascaris lumbricoides*. Part II. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 19: 47-9.
- Keophipath, M., Priem, F., Jacquemond-Collet, I., Clément, K. and Lacasa, D., 2009. 1, 2-vinyldithiin from garlic inhibits differentiation and inflammation of human preadipocytes. *The Journal of nutrition*, 139(11), pp.2055-2060.
- Kim Sang kyu, Sang-Kyu PARK. 2017. Supplementation Of S-Allyl Cysteine Improves Health Span In *Caenorhabditis elegans*.. *Biosci. J.*, Uberlândia, v. 33, n. 2, p. 411-421, Mar./Apr. 2017
- Kodai, S., Takemura, S., Minamiyama, Y., Hai, S., Yamamoto, S., Kubo, S., Yoshida, Y., Niki, E., Okada, S., Hirohashi, K. and Suehiro, S., 2007. S-allyl cysteine prevents CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in rats. *Free radical research*, 41(4), pp.489-497.



Lai KC, Hsu SC, Kuo CL, Yang JS, Ma CY, Lu HF, Tang NY, Hsia TC, Ho HC, Chung JG.

Diallyl sulfide, diallyl disulfide, and diallyl trisulfide inhibit migration and invasion in human colon cancer colo 205 cells through the inhibition of matrix metalloproteinase-2, -7, and -9 expressions. *Environ Toxicol.* 2013 Sep;28(9):479-88. doi: 10.1002/tox.20737. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21695758.

Latour RA. 2014. Perspectives on the simulation of protein-surface interactions using empirical force field methods. *Colloids Surf B Biointerfaces*;1(0):25-37.

Lawson, L.D., 1998. Garlic: a review of its medicinal effects and indicated active compounds.

Lawson, L; Wang, Z; Hughes, B (2007). "Identification and HPLC Quantitation of the Sulfides and Dialk(en)yl Thiosulfinates in Commercial Garlic Products". *Planta Medica.* 57 (4): 363-370. doi:10.1055/s-2006-960119. PMID 177557

Lawson, Larry D.; Wang, Zhen Yu J.; Hughes, Bronwyn G. 1991. "Identification and HPLC quantitation of the sulfides and dialk(en)yl thiosulfinates in commercial garlic products" *Planta Medica*, vol. 57, pp. 363-70. doi:10.1055/s-2006-96011

Lehninger, Albert L. 1982. *Dasar-dasar Biokimia*. Bogor : PT Gelora Aksara Pratama.

Li WR, Shi QS, Dai HQ, Liang Q, Xie XB, Huang XM, et al. 2016. Antifungal activity, kinetics and molecular mechanism of action of garlic oil against *Candida albicans*. *Scientific Reports*; 6(1):228-05.

Lins L & Brasseur R. 1995. The hydrophobic effect in protein folding. *Faseb J.*9: 535-540.



Mardianingrum, R., Herlina, T & Supratman, U. 2015. Isolasi dan Molecular docking senyawa 6,7-dihidro17-hidroksierisotrin dari daun dadap belendung (*Erythrina poppigiana*) terhadap aktivitas sitotoksik antikanker payudara MCF-7. *Chimica et Natura Acta*. 3(3): 90–93

McCarthy J, Loukas A, Hotez PJ. Chemotherapy of helminth infection. Dalam L.L. Brunton (Ed.). 2006. *Goodman & Gillman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition (hal. 78-84). New York : McGraw- Hill

McConkey BJ, Sobolev V, Edelman M. 2002. "The performance of current methods in ligand-protein docking". *Current Science*. 83(7)

McManus DP, Loukas A. 2008. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Re.* (1):225-42. doi: 10.1128/CMR.00046-07

Mikaili, P., Maadirad, S., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S., & Sarahroodi, S. 2013. Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16(10), 1031–1048.

National center for biotechnology information. Mebendazol .Pubchem compound database.diaksesdi<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mebendazole#section=InChI-Key> diakses tanggal 20 Januari 2020

National center for biotechnology information. Pyrantel pamoat .Pubchem compound database.[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pyrantel\\_pamoate](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pyrantel_pamoate) diakses 18 jan 2020



Neeraj, S., Sushila, K., Neeraj, D., Milind, P., & Minakshi, P, 2014, Garlic: A Pungent Wonder From Nature. *International Research Journal of Pharmacy*, 5(7): 523-529

Nelwan M. L. (2019). Schistosomiasis: Life Cycle, Diagnosis, and Control. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 91, 5–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.06.001>

Noblet, J. ; Jaguelin-Peyraud, Y. ; Quemeneur, B. ; Chesneau, G., 2008. Energy value of linseed in pigs: impact of extrusion technology. *Journées Rech. Porc.*, 40: 203-208

Notoatmodjo, S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Rineka Cipta

Omar, S. H., & Al-Wabel, N. A. (2010). Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 18(1), 51–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2009.12.007>

Pedro F, Lei H (2010) A systematic review on computer-aided drug design: docking and scoring. *J Macao Politech Inst* 4:47–51

Peraturan Menteri Kesehatan. Keputusan Menteri Kesehatan, No. 15. 2017. Pedoman PengendalianKecacangan.[http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk\\_hukum/PMK\\_No.\\_15\\_ttg\\_Penanggulangan\\_Cacangan\\_.pdf](http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk_hukum/PMK_No._15_ttg_Penanggulangan_Cacangan_.pdf). Accessed Jan 18 2020

- Peraturan Menteri Kesehatan. Keputusan Menteri Kesehatan, No. 424. 2006. Pedoman Pengendalian Kecacingan. [http://www.hukor.depkes.go.id/up\\_prod\\_kepmenkes/KMK Pedoman Pengendalian Cacingan.pdf](http://www.hukor.depkes.go.id/up_prod_kepmenkes/KMK%20Pedoman%20Pengendalian%20Cacingan.pdf). Accessed January 1, 2020
- Prichard RK, Basáñez MG, Boatman BA, McCarthy JS, García HH, et al. (2012) A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1549.
- Purnomo, Y. *et al.* 2015. "Anti Diabetic Potential of *Urena lobata* leaf Through Inhibition of DPP-IV Activity". *Asian Pac J Trop Biomed.* 5(8)
- Puspitasari, RK. *et al.* 2015. "Studi In Silico Dekokta Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)". *Jurnal Kedokteran Komunitas.* 3
- Putri, D., Ardia. Dan Rahayu, T. 2013. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Dan Black Garlic Terhadap *Escherichia Coli* Sensitif Dan Multiresisten Antibiotik. *Jurnal Biologi, Sains, Lingkungan dan Pembelajaran*
- R.J. Martin, T.G. Geary, 2016. *Pyrantel Parasiticide Therapy in Humans and Domestic Animals*
- Radic Z, Gibney G, Kawamoto S, MacPhee-Quigley K, Bongiorno C, Taylor P. 1992. Expression of recombinant acetylcholinesterase in a baculovirus system: kinetic properties of glutamate 199 mutants. *Biochemistry.* 31:9760–9767
- Rampengan, H. 2005. *Penyakit Infeksi Tropik pada Anak*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- Rao, V.S. and Srinivas, K., 2011. Modern drug discovery process: an in silico approach. *Journal of bioinformatics and sequence analysis*, 2(5), pp.89-94.



- Rarey, M., Kramer, B., & Lengauer, T. 1998. "Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms". *J. Comput. Aided Mol.* 4.
- Ridwan Y, Satrija F, Retnani E.B, Tiuria R. 2000. Haemonchus contortus Resistant to Albendazole on sheep farm in Bogor Abstrak in International Conference on Soil Transmitted Helminth Control and Workshop on Indonesian Association of Parasitic Disease Control; 2000 02 21-24. Bali, Indonesia. Bali (ID).
- Rukamana, R.1992. Budidaya bawang putih. Yogyakarta: kanisius
- Safar, R. 2010. Parasitologi Kedokteran: Protozoologi, Entomologi dan Helmintologi. Cetakan I. Bandung: Yrama Widya
- Salvador-Recatala, V.; Greenberg, R.M., Calcium channels of schistosomes: unresolved questions and unexpected answers. *Wiley interdisciplinary reviews. Membrane transport and signaling*, 2012, 1, (1), 85-93
- Saravanan, G. and Ponmurugan, P., 2012. Antidiabetic effect of S-allylcysteine: effect on thyroid hormone and circulatory antioxidant system in experimental diabetic rats. *Journal of Diabetes and its Complications*, 26(4), pp.280-285.
- Shang A, Cao SY, Xu XY, et al. 2019. Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*;8(7):246. Published 2019 Jul 5. doi:10.3390/foods8070246
- Shang et all. 2019 Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L var. solo garlic L.)
- Shanmugam, S. and Sathishkumar, T. 2009. *Enzyme Technology*. New Delhi: I.K. International Publishing House

- Siswandono dan Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal 1 Edisi 2*: Airlangga University Press, Jan 14, 2020
- Soedarto. 2010. *Parasitologi Klinik*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Soleh, R., 2013. *Modifikasi Inhibitor Enalapril untuk Menghambat Kinerja Angiotensin Converting Enzyme pada penyakit Hipertensi secara In Silico*.
- Soraya Salle Pasulu, (2018) *Deteksi Mutasi Pada Gen B Tubulin Sebagai Petanda Resistensi Benzimidazole Pada Telur Ascaris Lumbricoides Di Kabupaten Sorong*. Thesis thesis, Universitas Airlangga.
- Staf pengajar Departemen Parasitologi FKUI, 2008. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran Edisi Keempat*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Sudomo M, 2008. *Penyakit Parasitik yang Kurang Diperhatikan*. Orasi Pengukuhan Riset Bidang Entomologi dan Moluska
- Sudomo M & Sasono PM., 2007. *Pemberantasan Schistosomiasis di Indonesia*. Buletin Penelitian Kesehatan, 35(1), pp.36–45.
- Sugiarto, Bambang *et al.* 2007. *Kimia Dasar 1*. Surabaya: UNESA University Press.
- Suriana, N. 2011. *Bawang bawa untung budidaya bawang merah dan bawang putih*. Cahaya alam pustaka. Yogyakarta
- Sutanto dkk, 2008, *Parasitologi Kedokteran, Edisi Keempat*, Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. 2011. *Parasitologi kedokteran*. Edisi ke-4. Jakarta: FKUI.



- Sutanto, I, Ismid, 2008, Buku Ajar Parasitologi Kedokteran, Edisi ke-4 Penerbit Buku Balai Penerbit FKUI, Jakarta
- Syahputra, G. 2014, Simulasi greenkaesarDocking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12 Lipoksigenase, Institut Pertanian Bogor: Bogor.
- Syamsiah, I.S., dan Tajudin. 2003. Khasiat dan Manfaat Bawang Putih. Jakarta : Agromedia Pustaka
- Tambunan US, Alamudi S. 2010. Designing cyclic peptide inhibitor of dengue virus NS3-NS2B protease by using molecular docking approach. *Bioinformation*. 5(6):250-254
- Thomson, M. and Ali, M., 2003. Garlic [*Allium sativum*]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. *Current cancer drug targets*, 3(1), pp.67-81.
- Tianhua Feng, Subha Kalyanamoorthy and Khaled Barakat. 2018. L-Type Calcium Channels: Structure and Functions, *Ion Channels in Health and Sickness*, Kaneez Fatima Shad, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.77305. Available from:<https://www.intechopen.com/books/ion-channels-in-health-and-sickness/l-type-calcium-channels-structure-and-functions> diakses tanggal 07 januari 2020
- Untari, Ida. 2010. “Bawang Putih Sebagai Obat Paling Mujarab Bagi Kesehatan”. *Jurnal Gaster*, Vol.7 (1). Hal: 547 – 554.
- Utami R, Anik Nuryati, Siti Nuryani., 2014. Effectivity Of The Provision Of Garlic Juice (*Allium Sativum* Linn) Single Dose Of Amount Bracelet Worm Eggs Of The Dog (*Toxocara Canis*) By In Vivo. *Health Analyst Poltekkes Kemenkes JURNAL TEKNOLOGI LABORATORIUM* Volume 3 Nomor 2 Tahun 2014: Yogyakarta

- Utami, P. dan Lina M. 2013. Ajaib tupas penyakit. Jakarta : penebar swadaya
- Utami, P., Mardiana, L., Tim Penulis PS. 2013. Umbi Ajaib Tumpas Penyakit. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Velkers, Francisca & Dieho, Kasper & Pecher, F & Vernooij, Johannes & Eck, J & Landman, W. 2011. Efficacy of allicin from garlic against *Ascaridia galli* infection in chickens. *Poultry science*. 90. 364-8. 10.3382/ps.2010-01090.
- Utomo, Didik & Widodo, Nashi & Rifa'i, Muhaimin. (2012). Identifications small molecules inhibitor of p53-mortalin complex for cancer drug using virtual screening. *Bioinformation*. 8. 426-9. 10.6026/97320630008426.
- Weisenberg RC.1972. "Microtubule formation in vitro in solutions containing low calcium concentrations". *Science*. 177 (4054): 1104-5.
- WHO. 2011. International Conference of Social Determinants of Health. [http://www.who.int/social\\_determinants/Background-paperfinal.pdf](http://www.who.int/social_determinants/Background-paperfinal.pdf)) diakses 19 januari 2020
- WHO. 2011. Worm Control. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en>) diakses 19 januari 2020
- WHO. 2014. Intestinal Worm. [http://www.who.int/intestinalworms/resources/en/ppc\\_unicef\\_finalreport.pdf](http://www.who.int/intestinalworms/resources/en/ppc_unicef_finalreport.pdf)) diakses 18 Januari 2020
- Wibowo S. 2007. Budidaya Bawang Putih, Bawang Merah, Bawang Bombay. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Wilson DP, Susnjar M, Kiss E, Sutherland C, Walsh MP. 2005. "Thromboxane A2-induced contraction of rat caudal arterial smooth muscle involves activation of Ca<sup>2+</sup> entry

and Ca<sup>2+</sup> sensitization: Rho-associated kinase-mediated phosphorylation of MYPT1 at Thr-855, but not Thr-697". *The Biochemical Journal*. 389 (Pt 3): 763–74

Wilson IB, Quan C. 1958. Acetylcholinesterase studies on molecular complementariness. *Arch. Biochem. Biophys.*

World Health Organization, 2003. *Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months: Geneva, 8-9 April 2002* (No. WHO/CDS/CPE/PVC/2002.4). Geneva: World Health Organization

Yeh, Y.Y. and Liu, L., 2001. Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. *The journal of nutrition*, 131(3), pp.989S-993S.

Yoo, D.Y.; Kim, W.; Nam, S.M.; Yoo, M.; Lee, S.; Yoon, Y.S.; Won, M.H.; Hwang, I.K.; Choi, J.H. 2014. Neuroprotective effects of Z-ajoene, an organosulfur compound derived from oil-macerated garlic, in the gerbil hippocampal CA1 region after transient forebrain ischemia. *Food Chem. Toxicol*/McManus DP, Loukas A: Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jan;21(1):225-42. doi: 10.1128/CMR.00046-07

Yuniarti I, Muchammad Yunus, Suzanita Utama, Setiawan Koesdarto, Lucia Tri Suwanti, Ngakan Made R.W. 2017. Efek Perendaman Bawang Putih Terhadap Waktu Kematian *Ascaridia galli* Effect of Garlic (*Allium sativum*) Infusion On The Time of Death of *Ascaridia galli*. Department of Basic Medicine Faculty of



Veterinary Medicine, Universitas Airlangga Journal of Parasite Science. (J. Parasite Sci.) Vol. 1, No.2, September 201

Yusmira G, Isti'ana S. 2015. Uji daya antihelminthik ekstrak etanol 70% bawang putih (*Allium sativum L var. solo garlic L.*) terhadap cacing *Ascaridia galli In Vitro*. Biomedika Volume 7 Nomor 1. Yogyakarta: Biomedika



