

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF RIMPANG
KUNYIT (*Curcuma domestica*) TERHADAP
PENGHAMBATAN ACETYLCHOLINESTERASE,
MICROTUBULIN (*BETA TUBULIN*), DAN AKTIVASI
CALCIUM CHANNEL SEBAGAI TERAPI
ANTELMINTIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**AVICENNA SHAFHAN ARFI
21601101008**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2020**



**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF RIMPANG
KUNYIT (*Curcuma domestica*) TERHADAP
PENGHAMBATAN ACETYLCHOLINESTERASE,
MICROTUBULIN (*BETA TUBULIN*), DAN AKTIVASI
CALCIUM CHANNEL SEBAGAI TERAPI
ANTELMINTIK**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

**AVICENNA SHAFHAN ARFI
21601101008**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2020**



**STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF RIMPANG
KUNYIT (*Curcuma domestica*) TERHADAP
PENGHAMBATAN ACETYLCHOLINESTERASE,
MICROTUBULIN (*BETA TUBULIN*), DAN AKTIVASI
CALCIUM CHANNEL SEBAGAI TERAPI
ANTELMINTIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**AVICENNA SHAFHAN ARFI
21601101008**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2020**

STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF RIMPANG KUNYIT (*Curcuma domestica*) TERHADAP PENGHAMBATAN ACETYLCHOLINESTERASE, MICROTUBULIN (*BETA TUBULIN*), DAN AKTIVASI CALCIUM CHANNEL SEBAGAI TERAPI ANTELMINTIK

Avicenna Shafhan Arfi, Rosaria Dian Lestari, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Cacingan merupakan masalah kesehatan yang masih dihadapi oleh masyarakat dan memiliki prevalensi tinggi di Indonesia. Rimpang Kunyit diketahui mengandung senyawa aktif golongan kurkuminoid dan minyak atsiri yang bermanfaat untuk kesehatan. Namun, mekanisme senyawa aktif tersebut sebagai terapi antelmintik belum diketahui. Oleh sebab itu, penelitian mengenai mekanisme senyawa aktif rimpang Kunyit untuk menghambat protein target *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan *Calcium Channel* dengan metode *Docking* secara *In Silico* dilakukan. Metode ini digunakan karena memiliki momentum yang signifikan dalam penemuan obat baru.

Metode: Penambatan senyawa aktif terhadap protein target *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan *Calcium Channel* di evaluasi secara *In silico* menggunakan *Docking Server* dengan Pirantel Pamoat, Mebendazole, dan Praziquantel sebagai kontrol secara berurutan.

Hasil: Senyawa aktif *Curcumin Sulfate* diidentifikasi memiliki afinitas rendah terhadap protein *Acetylcholinesterase* dengan nilai energi ikatan bebas -5,62 kcal/mol. *Cyclocurcumin* memiliki afinitas tinggi terhadap protein *Beta Tubulin* dan *Calcium Channel* dengan nilai energi ikatan bebas berturut-turut -7,39 dan -8,36 kcal/mol. Sedangkan *Dihydrocurcumin* dan *Curcumin Sulfate* dari rimpang Kunyit memiliki afinitas tinggi pada protein *Calcium Channel* dengan energi ikatan bebas berturut-turut -7,19 dan -7,41 kcal/mol.

Kesimpulan: Kandungan senyawa aktif rimpang Kunyit memiliki afinitas rendah pada penambatan protein *Acetylcholinesterase* cacing *Ascaris lumbricoides*. *Cyclocurcumin* memiliki afinitas yang tinggi terhadap penghambatan protein *Microtubulin (Beta Tubulin)* cacing *Ascaris lumbricoides* dan aktivasi protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.* Sedangkan *Dihydrocurcumin* dan *Curcumin Sulfate* memiliki afinitas yang tinggi terhadap aktivasi protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.*

Kata Kunci: Antelmintik, Rimpang Kunyit, *In silico*

IN SILICO STUDY : ACTIVE COMPOUND OF TURMERIC RHIZOME (*Curcuma domestica*) TOWARDS ACETYLCHOLINESTERASE AND MICROTUBULIN (*BETA TUBULIN*) INHIBITION, AND CALCIUM CHANNEL ACTIVATION AS AN ANTHELMINTIC THERAPY

Avicenna Shafhan Arfi, Rosaria Dian Lestari, Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Background: Helminthiasis are a pandemic and has a high prevalence in Indonesia. Turmeric rhizome contains curcuminoids and essential oils as its active compounds. However, their mechanism as an anthelmintic is unknown. Therefore, further research is needed to find out the exact mechanism of turmeric rhizome as an anthelmintic.

Method: The effectivity of turmeric rhizome's active compounds against *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, and *Calcium Channel* was evaluated by *Docking Server* with Pirantel Pamoat, Mebendazole, and Praziquantel as sequential control.

Results: *Curcumin Sulfate* was identified as having a low affinity for *Acetylcholinesterase* with -5,62 kcal/mol free bond energy. *Cyclocurcumin* has a high affinity for *Beta Tubulin* and *Calcium Channel* with -7,39 and -8,36 kcal/mol free bond energy sequentially. Meanwhile *Dihydrocurcumin* and *Curcumin Sulfate* have a high affinity for *Calcium Channel* with -7,19 and -7,41 kcal/mol free bond energy sequentially.

Conclusion: The active compound of turmeric rhizome has a low affinity for the inhibition of *Acetylcholinesterase* in *Ascaris lumbricoides*. *Cyclocurcumin* has a high affinity for the inhibition of *Microtubulin (Beta Tubulin)* and *Calcium Channel* in *Ascaris lumbricoides*. Meanwhile *Dihydrocurcumin* and *Curcumin Sulfate* have a high affinity for the activation of *Calcium Channel* in *Schistosoma sp.*

Keywords: Anthelmintic, Turmeric Rhizome, *In silico*

*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: MT. Haryono Street no 193, Malang City, East Java, Indonesia, 65145

e-mail: dinisridamayanti@unisma.ac.id

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cacingan merupakan masalah kesehatan yang dihadapi oleh masyarakat diseluruh dunia hingga saat ini. Pada tahun 2019, WHO melaporkan sekitar 24% populasi dunia mengalami infeksi cacing yang ditularkan melalui tanah, salah satunya adalah *Ascaris lumbricoides* (*A. lumbricoides*) penyebab penyakit *Ascariasis*. Prevalensi *Ascariasis* ditemukan tinggi di beberapa pulau di Indonesia, yaitu di pulau Sumatera (78%), Kalimantan (79%), Sulawesi (88%), Nusa Tenggara Barat (92%), dan Jawa Barat (90%) (Sutanto, 2008). Selain itu, penyakit tropis lain yang juga terabaikan adalah *Schistosomiasis*. *Schistosomiasis* yang juga dikenal sebagai *bilharziasis* mempengaruhi lebih dari 700 juta orang yang tinggal di daerah endemik dan hampir 240 juta orang di seluruh dunia. Sebagian besar infeksi pada manusia akan disebabkan oleh *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, dan *S. japonicum* (Khairunnisa, 2018).

Infeksi kedua cacing ini dapat terjadi pada semua usia, namun terutama menyerang anak-anak yang mudah berkontak langsung dengan tanah, masyarakat dengan perilaku sanitasi yang memadai dan daerah dengan persediaan air minum yang kurang. Infeksi cacing pada anak dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak, melalui saluran pencernaan cacing dewasa akan menyerap sari-sari makanan di tubuh sehingga dapat menyebabkan defisiensi zat gizi. Umumnya gejala yang di derita anak adalah berbadan kurus, daya tahan tubuh rendah, sering sakit, lemah dan mudah letih. Persentase anak dengan *stunting* yang menderita cacingan sebesar 36,7% (Shang, 2010).

Penanganan utama masalah cacingan adalah menggunakan obat cacing atau dikenal sebagai Antelmintik, seperti Pirantel Pamoat, Praziquantel, dan golongan Benzimidazol. Pirantel Pamoat merupakan agen penghambat neuromuskular yang bersifat mendepolarisasi, sehingga terjadi penghambatan *Acetylcholinesterase* yang dapat menyebabkan cacing mati dalam keadaan spastik (Sukarban dan Santoso, 1995). Praziquantel efektif menyebabkan kerusakan pada tegumental cacing dan menyebabkan paralisis otot cacing akibat terganggunya kanal kalsium. Ketidakstabilan pada integument ini dapat menyebabkan cacing rentan terhadap sistem imun hospes (Elsheikha et al, 2011). Sedangkan golongan Benzimidazol memiliki mekanisme kerja menghambat pembentukan sitoskeleton dengan berinteraksi secara selektif dengan *beta tubulin*, sehingga cacing mati karena tidak mampu menghasilkan ATP dan bereproduksi (Syarif dan Elysabeth, 2011).

Penggunaan obat cacing ini dapat menimbulkan efek samping, misalnya hilangnya nafsu makan, mual, muntah, diare, sakit kepala, sukar tidur, dan kemerahan pada kulit. Pada obat mebendazole (golongan benzimidazol) bahkan diketahui telah memiliki efek samping *erratic migration* (Albonico et al., 2008). Penggunaan beberapa jenis obat cacing pada wanita hamil dan anak dibawah usia 2 tahun tidak dianjurkan, dan dikontraindikasikan pada penderita penyakit hati (BPOM RI, 2015). Pada saat ini, banyak ditemukan kejadian infeksi berulang meskipun telah diberikan terapi antelmintik. Hal ini terjadi karena resistensi yang terjadi akibat gangguan pada enzim yang memetabolisme obat untuk mencapai reseptornya, sehingga terjadi peningkatan *efflux*, penurunan *uptake* obat, detoksifikasi enzim metabolisme, inaktivasi antelmintik dan penurunan aktivitas

obat. Selain mekanisme secara biologis, rekurensi infeksi juga dapat terjadi akibat faktor predisposisi dan faktor lainnya (Dharma, 2015).

Melihat uraian diatas, diperlukan sebuah terapi pilihan lain yang berasal dari alam yang minim efek samping, dan diharapkan dapat dikonsumsi oleh semua usia. Obat yang berasal dari alam lebih murah dan mudah didapatkan dibandingkan dengan obat dari sintesis atau zat kimia (Endrawati dan Saputri, 2015).

Kunyit (*Curcuma domestica*) adalah herbal yang telah digunakan dalam pengobatan tradisional selama berabad-abad di berbagai belahan dunia. Rimpang kunyit memiliki kandungan senyawa kimia yang terdiri atas 2 kelompok, yaitu kurkuminoid dan minyak atsiri, dimana kurkuminoid dapat berkhasiat sebagai antelmintik (Kiso dkk., 1983). Pada penelitian yang dilakukan oleh Fisdiora dkk. (2018) telah membuktikan bahwa ekstrak Kunyit dengan konsentrasi 75% dapat membunuh cacing *Ascaridia Galii* 5 jam lebih cepat dibandingkan dengan NaCl 0,9% sebagai larutan fisiologis secara *In Vitro*. Selain itu, penelitian oleh Pandey et al., (2018) juga menyatakan bahwa kandungan ekstrak etanol dan ekstrak air pada Kunyit mampu melumpuhkan dan mematikan cacing dalam waktu 12 jam pada konsentrasi ekstrak 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL, dan 10 mg/mL dibandingkan dengan *Phosphate-buffered Saline* (PBS) sebagai kontrol negatif.

Meskipun penelitian yang dilakukan oleh dua kelompok peneliti tersebut mampu membuktikan Kunyit dapat membunuh cacing lebih baik dibandingkan dengan larutan fisiologis, namun sampai saat ini belum ada yang meneliti bagaimana mekanisme kerja senyawa aktif rimpang Kunyit dalam berikatan

dengan protein *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan *Calcium Channel* sebagai target pada terapi cacingan secara komputasi.

In Silico merupakan suatu pendekatan yang mensimulasikan kondisi atau keadaan nyata ke dalam komputer dengan program tertentu. Terminologi *in silico* analog dengan *in vitro* dan *in vivo* merujuk pada pemanfaatan komputer dalam studi penemuan obat. Teknik ini dianggap memiliki momentum yang signifikan karena dapat memprediksi suatu obat baru yang dalam proses pembuatannya membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang mahal (Geldenhuis et al, 2006).

Karena hal tersebut diatas, maka kami ingin melakukan penelitian “Studi *In Silico* Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Penghambatan *Acetylcholinesterase*, *Microtubulin (Beta Tubulin)*, dan Aktivasi *Calcium Channel* Sebagai Terapi Antelmintik” dimana akan dilakukan studi *literature* untuk mendapatkan senyawa aktif herbal. Selanjutnya akan dilakukan uji *In Silico* menggunakan metode *Molecular Docking* untuk melihat keefektifan senyawa aktif herbal dengan pembandingan Pirantel Pamoat, Praziquantel, dan Mebendazole.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah afinitas senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap penghambatan *Acetylcholinesterase* sebagai terapi Antelmintik dengan studi *In Silico*?
2. Bagaimanakah afinitas senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap penghambatan *Microtubulin (Beta Tubulin)* sebagai terapi Antelmintik dengan studi *In Silico*?

3. Bagaimanakah afinitas senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap aktivasi *Calcium Channel* sebagai terapi Antelmintik dengan studi *In Silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Memprediksi afinitas dan mekanisme kerja senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap penghambatan *Acetylcholinesterase* dengan studi *In Silico*.
2. Memprediksi afinitas dan mekanisme kerja senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap penghambatan *Microtubulin (Beta Tubulin)* dengan studi *In Silico*.
3. Memprediksi afinitas dan mekanisme kerja senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap aktivasi *Calcium Channel* dengan studi *In Silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi dasar dalam penelitian eksperimental atau penelitian lebih lanjut senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) sebagai terapi antelmintik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Pemanfaatan herbal rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) menjadi fitofarmaka dan salah satu terapi pilihan pada penyakit cacingan.

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa :

1. Kandungan senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) memiliki afinitas rendah terhadap penghambatan protein *Acetylcholinesterase* cacing *A. lumbricoides*.
2. *Cyclocurcumin* memiliki afinitas tinggi terhadap penghambatan protein *Microtubulin (Beta Tubulin)* cacing *A. lumbricoides*.
3. *Cyclocurcumin*, *Dihydrocurcumin*, dan *Curcumin Sulfate* memiliki afinitas tinggi terhadap aktivasi protein *Calcium Channel* cacing *Schistosoma sp.*

7.2 Saran

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

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang efek senyawa aktif rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) sebagai terapi antelmintik secara *in vivo* dan *in vitro*.

Pada penelitian lebih lanjut disarankan untuk melakukan penambatan senyawa aktif lain pada protein target yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, & Harikumar. (2009). Potential Therapeutic Effects of Curcumin, The Anti-Inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases. NCBI, 1.
- Albonico M, Allen H, Chitsulo L, Engels D, Gabrielli A-F, et al. 2008. Controlling Soil-Transmitted Helminthiasis in Pre-School-Age Children through Preventive Chemotherapy. *PLoS Negl Trop Dis* 2(3): e126. doi:10.1371 /journal.pntd. 0000126
- Almaraj et al. 2016. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives. *J Tradit Complement Med.* 7(2); 205-233.
- Ariwati, Ni Luh. 2017. Infeksi *Ascaris l.*. Denpasar. Bagian Parasitologi. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Arwansyah, et al. 2014. Stimulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry.* 1(1):11-19
- Asai and T. Miyazawa. 2002. Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sci* 67, 2785-2793
- Atkinson, Simon. 2006. Cellular Organization and Function of Microtubule. *Eukaryotic Cell Biology.*
- Budyanti R.T.,2010. Efek antihelminik infusa herba sambiloto (*andrographis paniculata*, nees) terhadap *ascaris suum* secara in vitro. FK Kedokteran, Universitas Sebelas Maret. Surakarta
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2015. Pirantel Pamoat. Jakarta.
- Berman et al. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research.* 28(1):235-242
- Bikadi Z, Hazai E, Demko L. 2009. Docking Server. Virtua Drug Ltd., Budapest, Hungary.
- Bintari YR. 2018. Studi In Silico Potensi Ekstrak Lipida *Tetraselmis chuii* sebagai Antioksidan. Malang. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2(1);76-81.

- Bourne, HR and Zastrow, MV. 2007. Reseptor Obat dan Farmakodinamik. Basic & Clinical Pharmacology 10th Edition. Nugroho et al (alih bahasa). 2007. Farmakologi Dasar & Klinik edisi 10/Bertram G Katzung. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Campbell, N.A., Reece J.B., & Mitchell, L. G. 2002. Biologi Jilid 1. Edisi Kelima. Alih Bahasa : Wasmen. Jakarta : Penerbit Erlangga.
- Cas and Ghidoni. 2019. Dietary Curcumin : Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 11(9): 2147.
- Chang, R. 2003. Kimia Dasar Konsep-Konsep Inti Edisi Ketiga Jilid 2. Penerbit Erlangga PT. Gelora Aksara Pratama. Jakarta
- CDC. 2015. Parasites-ascariasis [diakses 13 januari 2020]. Tersedia dari : <http://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/biology.html>.
- CDC. 2019. Parasites-Schistosomiasis [diakses 20 Mei 2020]. Tersedia dari : <http://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>.
- Chen FF, et al. Correlation between molecular features and electrochemical properties using an artificial neural network. *Materials and Design*. 2016. pp. 410-8.
- Cherian, et al. 2011. Inhibitory potential of ginger extracts against enzymes linked to type 2 diabetes, inflammation and induced oxidative stress. [*International Journal of Food Sciences and Nutrition* 62\(2\):106-10](#)
- Damayanti DS, Utomo DH, Kusuma C. 2017. Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO₁ inhibitor for Diabetes Mellitus Treatment through Computational study. *Malang. In Silico Pharmacol*. 5(3).
- Departemen Kesehatan RI. 2015. Sistem Kesehatan Nasional. <http://www.depkes.go.id>. Diakses pada 1 September 2019.
- Departemen Kesehatan RI. 2017. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 15 Tahun 2017 tentang Penanggulangan Cacingan. Jakarta : Kemenkes RI.
- Dharma YP. 2015. Resistensi Anti Helminth pada Infeksi Soil Transmitted Helminth. Lampung. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. 2(2):161-4.
- Dias, R. And W.F. de Azevedo Jr., 2008. Molecular docking algorithms, *Current Drug Targets*. Vol. 9. Bentham Science Publishers Ltd., Brazil.

- Docking Server. 2015. About Docking Server, Feature, and Referensi. <http://www.dockingserver.com/web>. 18 Juni 2015
- Elsheikha, H.M., McOrist, S., dan Geary, T.G. 2011. *Antiparasitic Drugs: Mechanisms of Action and Resistance*. Dalam: Elsheikha, H.M. dan Khan, N.A., (eds). *Essential of Veterinary Parasitology*. UK, Caisher Academic Press. 194.
- Endrawati dan Saputri. 2015. Uji Daya Antelmintik Ekstrak Perasan dan Infusa Daun Srikaya (*Annona squamosal* L.) terhadap Cacing Gelang Ayam (*Ascaridia galli*) Secara In Vitro. Sukoharjo. Universitas Cenderawasih, Sukoharjo, Jawa Tengah.
- Ferreira, et al. 2005. Male fertility is dependent on dipeptidase activity of testis ACE. *Nature Med.* 11:1140-1142
- Fisdiora, Zena., Balqis, Ummu., Hambal, Muhammad. 2018. Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) Konsentrasi 75% terhadap Motilitas dan Mortalitas Cacing *Ascaridia galli* Secara In Vitro. Banda Aceh. FKH Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Fukunishi, Y and Nakamura, H. 2012. Integration of Ligand-Based Drug Screening with Structure-Based Drug Screening by Combining Maximum Volume Overlapping Score with Ligand Docking. *Pharmaceuticals.* 5:1332-1345
- Gartner, L.P., Hiatt, J. L., Strum, J.M., 2011. *Cell Biology and Histology Sixth Edition*. Philadelphia : Lippincot Williams & Wilkins.
- Geldenhuys, W.J., Baasch Kevin E, Watson M., Allen David., and Van Ven Schyf Cornelis J. 2006. *Optimizing the Use of Open-Source Software Applications in Drug Discovery*. DDT
- Gherzi, Dario and Sanchez, Roberto. 2009. Improving Accuracy and Efficiency of Blind Protein-Ligand Docking by Focusing on Predicted Binding Sites Proteins. 74:4170424
- Grumezescu, Alexandru Miha. 2017. Nano- and Microscale Drug Delivery Systems. Design and Fabrication.
- Guala and Doring. 2019. Integrated Taxonomic Information System (IT IS). National Museum of Naturan History, Smithsonian Institution.
- Guyton A.C. and J. E. Hall. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 9. Jakarta:EGC.

- Hardjono S. 2013. Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi) urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi) urea. Berkala Ilmiah Kimia Farmasi.
- Heath, Dennis et al. 2005. Tetrahydrocurcumin in plasma and urine : Quantitation by high performance liquid Chromatography. Journal of Chromatography.
- Hirsch EC, Hunot S. 2009. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? Lancet Neurol, 8:382–397.
- Ikawati, Z., 2014, Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Ireson, C. R., Jones, D. J. L., Orr, S., Coughtrie, M. W. H., Boocock, D. J., Williams, M. L., Farmer, P. B., Steward, W. P., and Gescher, A. J., 2002, Metabolisme of the cancer chemopreventive agent curumin in human and rat intestine, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 11, 105-111.
- Irianto, Koes. 2013. Parasitologi Medis. Bandung. Alfabeta
- Jefrey HC. 1983. Atlas helmintologi & protozologi kedokteran. Jakarta: EGC.
- Jorgensen, WL. 1991. Rusting of the Lock and Key Model for Protein-Ligand Binding. Sci 254(5034):954-955
- Kasim, Fauzi, dkk. 2009. ISO Indonesia. Volume 44. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Jakarta.
- Khairunnisa AC, Nugroho YT, Faradila S, et al. 2018. Schistosomiasis yang disebabkan oleh Schistosoma mansoni. Jember. Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Khoirunnisa, S. Damayanti, DS, Falyani, SA. (Unpublished). Efek Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit terhadap Paralisis dan Kematian Cacing Dewasa *Ascaris suum* Goetze Secara In Vitro. Malang. Fakultas Kedokteran UNISMA. 2020.
- Kim et al., 2017. Cyclocurcumin, an Antivasoconstrictive Constituent of *Curcuma longa* (Turmeric). The American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy.
- Kiso, Y., Y. Suzuki., N. Watanabe., T. Oshima, dan H. Hikino. 1983. Antihepatotoxic Principles of *Curcuma longa* Rhizomes. Planta Medica.
- Kortner et al. 2011. Molecular ontogenesis of digestive capability and associated endocrine control in Atlantic cod (*Gadus morhua*) larvae. ELSEVIER. Vol. 160; 190-9

- Kroemer, Romano T. 2007. Structure-Based Drug Design: Docking and Scoring. Current Protein and Peptide Science.
- Krovat E.M, Steindl T & Langer T. 2005. Recent Advance in Docking and Scoring. Current Computer – Aided Drug Design.
- Lin, J. & Lin-Shiau, S. 2001 Mechanisms of cancer chemoprevention by curcumin. Proc Natl Sci Coun ROC(B).25:59-66.
- Lins L, Brasseur R. 1995. The hydrophobic effect in protein folding. Faseb J. 9:535-40.
- Mathai et al. 2018. Antiarthritic Effects of Turmeric and Curcumin in Polyphenols : Prevention and Treatment of Human Disease (Second Edition. Pages 247-52.
- Mukesh, B and Rakesh, K. 2011. Molecular Docking : A Review. International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy. 2(6): 1746-1751
- Mowafy, Nawras M. et al. 2015. Schistosomiasis with special references to the mechanism of evasion. Egypt. Department of Medical Parasitology, Faculty of Medicine. Journal of Coastal Life Medicine. 3(11):914-23
- Nair et al. 2019. Non-Curcuminoids from Turmeric and Their Potential in Cancer Therapy and Anticancer Drug Delivery Formulations. Biomolecules 9(1);13
- Narita, Vanny et al. 2012. Analisis Bioinformatika Berbasis WEB untuk Eksplorasi Enzim Kitosanase Berdasarkan Kemiripan Sekuens. Jurnal Al-Azhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi.
- Natadisastra D, Ridad Agoes. 2012. Parasitologi Kedokteran. Jakarta : EGC.
- Neal, M. J., 2005, Medical Pharmacology at a Glance, Edisi Kelima, 46-47, Erlangga, Jakarta.
- Nidianti, Ersalina et al. 2014. Studi Interaksi Molekul Komponen Minyak Nilam dengan Reseptor Olfaktori sebagai Repellent Nyamuk *Culex Sp.* Secara *In Silico* dan *In Vitro*. *Kimia Student Journal*.
- Pandey, Jyoti., Mishra, Suman., Jaiswal, Kamal. 2018. *In Vitro Evaluation of The Anthelmintic Activity of Rhizome Extracts of Curcuma Longa (Linn.)*. Uttar Pradesh. Department of Zoology, Babasaheb Bhimrao Ambedkar University, Lucknow, Uttar Pradesh, India.

- Prijanto, Teguh Budi. 2009. Analisis Faktor Resiko Keracunan Pestisida Organo-Fosfat pada Keluarga Hortikultura di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. Tesis. Universitas Diponegoro.
- Purnomo, et al. 2015. Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam Mengikat PfATP6 dan Menghambat *Lactate Dehydrogenase* : Studi In Silico. Malang. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.
- Ponnusamy et al., 2012. Discovering Bisdemethoxycurcumin from *Curcuma longa* rhizome as a potent small molecule inhibitor of human pancreatic α -amylase, a target for type-2 diabetes. ELSEVIER. Vol. 135. Pages 2638-42.
- Prodić K, Molčanov. The Nature of Hydrogen Bond : New linsights Into Old Theories. Croatia. 2008. 55:692-708.
- Rachmiaty, R. 2009. Gambaran Asupan Makanan Sumber Kalsium pada Atlet Remaja Cabang Olahraga Renang di Klub Renang Jakarta Selatan tahun 2009. Skripsi. Program Sarjana Universitas Indonesia. Jakarta.
- Rahmadatu, et al. 2018. Schistosomiasis yang disebabkan oleh *Schistosoma Japonicum*. Jember. Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Rahnawati D., Supriyati R., Ispamuji D. 2013. *Aktivitas Anthelmintik Ekstrak Tanaman Putri Malu (Mimosa pudica L) Terhadap Cacing Gelang Babi (Ascaris suum)*. Fakultas MIPA Universitas Bengkulu. Bengkulu.
- Rosiarto, B. D., A. R., Puspaningtyas, & D., Holiday. 2014. Studi Aktivitas Antioksidan Senyawa 1-(p-klorobenzoiloksimetil)5-fluorourasil dengan Metode Molecular Docking dan Metode DPPH. E-Jurnal Pustaka Kesehatan, Vol. 2.
- Rosmini, Soeyoko dan Sri Sumarni, 2010. Penularan Schistosomiasis di Desa Dodolo dan Mekarsari Dataran Tinggi Napu Sulawesi Tengah. Media Litbang Kesehatan Vol. XX No.3
- Rustia HN, Wispriyono B. Luthfiah FN. 2010. Lama Paparan Organofosfat Terhadap Penurunan Aktivitas Enzim Cholinesterase Dalam Darah Petani Sayuran Kabupaten Tanggamus. Makara Kesehatan.
- Safar, Rosdiana. 2010. Parasitologi Kedokteran. Bandung ; Yrama Widya.
- Salvador-Recata V, Greenberg RM. 2010. The N terminus of a schistosome β subunit regulates inactivation and current density of a Ca_v2 channel. Journal of Biological Chemistry.

- Sanders, Mark et al. 2009. Accurate and Sensitive All-Ions Quantitation Using Ultra-High Resolution LC/MS. *Thermo Fisher Scientific*.
- Sanmun, Duangmanee et al. 2018. Demethylcurcumin analogs, the highly potent compounds for antioxidation in G6PD normal and deficient subjects.
- Sakakibara, h., Honda, Y., Nakagawa., Ashida, H and Kanazawa, K. 2002. Simultaneous Determination of All Polyphenols in Vegetables, Fruits, and Tear. *J. Agric Food Chem.* 51: 571-581.
- Shang Y, Tang LH, Zhou SZ, Chen YD, Yang YC and Lin SX. 2010. Stunting and soil-transmitted-helminth infection among school age pupils in rural areas of Southern China. *Parasites & Vectors*, vol. 3 no. 97.
- Sherwood L. 2012. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. 6th ed. Jakarta:EGC.
- Soedarto, 2011. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran. Sagung Seto. Surabaya
- Sousa-Figueiredo JC, Betson M, Atuhaire A, et al. 2012. Performance and safety of praziquantel for treatment of intestinal schistosomiasis in infants and preschool children. *Plos Negl Trop Dis*.
- Southwick, Frederick S. 2007. Infectious Disease. USA : Mcbraw-Hill Companies.
- Sridhar GR, Nageswara Rao PV, Kaladhar DS, Devi TU, Kumar SV (2012) In silico docking of HNF-1a receptor ligands. *Adv Bioinforma* 2012:705435
- Sudarsono, et al. 1996. Tumbuhan Obat. Yogyakarta : Pusat Penelitian Obat Tradisional UGM. Hal. 30-5.
- Sukarban S, Santoso SO. 1995. Antelmintik. Dalam : Ganiswarna SG, Setiabudy R, Frans DS, Purwastyastuti, Nefrialdi, penyunting. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-4. Jakarta;Gaya Baru.. Hal.533-534.
- Supardjan, A.M. 2001. Chemical content of turmeric curcumin and the derrivates. *Maj. Farm. Indonesia*, 12(3); 115-9
- Suryani, Dyah. 2012. Hubungan Perilaku Mencuci dengan Kontaminasi Telur Nematoda Usus pada Sayuran Kubis (*Brassica olerace*) Pedagang Pecel Lele di Kelurahan Warung Boto Kota Yogyakarta. *Jurnal KesMas* ISSN. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Yogyakarta.
- Susanti, Yanthy., Astuti, Indri., Astuti, Ade Ari Dwi. 2015. Uji Efektivitas Anthelmintik Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

- terhadap Cacing *Ascaridia galli* Secara *In Vitro*. Jurnal Ilmiah Manuntung 1(2), 187-192. 2015.
- Sutanto dkk. 2008. Parasitologi Kedokteran. Edisi Keempat. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- Syarif, Amir and Elysabeth. 2011. Kemoterapi Parasit : Antelmintik. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Tracy, J.W. dan Webster, Jr., L.T. 2008. Goodman and Gilman: Dasar Farmakologi Terapi, Vol. 2, Editor G. Joel dan Limbird, L.E, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, AndéricaRomero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverrí J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. Redox Biol. 2013;1(1): 448–56.
- Ullah R, et al. Anthelmintic Potential of Thymoquinone and Curcumin on *Fasciola gigantica*. India. Department of Biotechnology. 2017.
- Ulya, N., A.T. Endharti., dan R. Setyohadi. 2014. Uji daya anthelmintik ekstrak etanol daun kumis kucing (*Orthosiphon aristatus*) sebagai anthelmintik terhadap *Ascaris suum* Goeze Goeze secara *In Vitro*. *Majalah kesehatan FKUB*. 1(3): 130-136.
- Watson, D.G. 2007. Analisis Farmasi Buku Ajar untuk Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia Farmasi. Edisi 2. Diterjemahkan oleh Winny R. Jakarta. EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri. 2013. Khasiat Kunyit sebagai Obat Tradisional dan Manfaat Lainnya Vol. 19 (2).
- WHO. 2006. Soil Transmitted Helminths. Diakses pada 20 Januari 2020. http://www.who.int/Intestinal_worm/en/
- WHO. Maret 2019. *Soil Transmitted helminth infections*. Diakses pada 30 Agustus 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
- Winarto, I. W. 2004. Khasiat dan Manfaat Kunyit. Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Vareed et al. 2008. Pharmacokinetics of Curcumin Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. 17(6);1411-7
- Verma et al. 2016. Stress resistance promoting potentials of turmeric oil and curcuminoids in mice. Springer Linj.

- Xie, Xiang-Qun. 2010. Exploiting PubChem for Virtual Screening. *Expert Opin Drug Discov.* 5(12): 1205-1220
- Xu L, Jiang Y, Zheng J, Xie G, et al. 2013. Aberrant expression of B-catenin and E-Cadherin is correlated with poor prognosis of nasopharyngeal cancer. *Hum Pathol.*
- Yu, et al. 2018. Dihydrocurcumin ameliorates the lipid accumulation, oxidative stress and insulin resistance in oleic acid-induced L02 and HepG2 cells. *ELSEVIER. Biomedicine & {harmacotherapy.* Vol. 103. Pages 1327-36.
- Yue, Grace et al. 2011. The Role of Turmerones on Curcumin Transportation and P-Glycoprotein Activities in Intestinal Caco-2 Cells. *China. Journal of Medicinal Food.* 15(3);242-52
- Yuliana, Dewi et al. 2013. In Silico Screening of Chemical Compounds from Roselle (*Hibiscus Sabdariffa*) as Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitor Used PyRx Program. *ARPN Journal of Science and Technology.*
- Zapata E, Zubiaurre L, Salvador P, Castiella A, Alzate LF, Lopez P, dkk. 2007. Cholecysto-Pancreatitis due to *Ascaris l.* UCTN.

