

Review

# Meta-Analisis: Kuantifikasi Efektivitas Antelmintika Herbal pada Pengujian *In Vivo*

(*Meta-analysis: Herbal Anthelmintic Effectiveness Quantification on In Vivo Test*)

Dhea Ardhiba Krisdamaiyanti<sup>1</sup>, Ridi Arif<sup>2\*</sup>, Elok Budi Retnani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Profesi Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

<sup>2</sup>Divisi Parasitologi dan Entomologi Kesehatan, Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor

\*Penulis untuk korespondensi: ridiarif88@apps.ipb.ac.id

Diterima 18 September 2021, Disetujui 21 Januari 2022

## ABSTRAK

Pemberian terapi obat pada ternak seringkali diberikan secara kurang tepat. Salah satunya adalah kebiasaan dalam pemberian antelmintik yang diberikan terlalu sering, tidak tepat dosis, dan menggunakan satu jenis antelmintik sintetis yang sama dalam jangka waktu yang panjang. Kebiasaan tersebut memunculkan permasalahan baru yaitu mempercepat terjadinya resistansi. Permasalahan ini telah dihadapi secara global sehingga dilakukan banyak penelitian untuk mencari solusi alternatif dalam mencegah terjadinya resistansi. Pemanfaatan tanaman herbal dapat digunakan sebagai alternatif untuk menggantikan antelmintik sintetis. Melalui metode meta-analisis, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan keefektifan dari dua jenis antelmintik ini. Metode diawali dengan pengumpulan data studi primer menggunakan database yang terdapat di ScienceDirect, Pubmed, ReasearchGate, Academia.edu, dan CABI pada rentang tahun 2007-2020. Data diseleksi dan dianalisis dengan melihat *effect size* sebagai indikator perbandingan efektivitas antelmintik sintetis dan antelmintik herbal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa antelmintik sintetis lebih efektif dengan  $effect\ size\ -2,90 \pm 0,27$ , sedangkan antelmintik herbal  $-1,72 \pm 0,28$ . Hal ini dikarenakan senyawa aktif dalam ekstrak herbal memiliki nilai afinitas ikatan yang lebih rendah. Senyawa herbal terbukti efektif sebagai antelmintika namun efeknya tidak sekuat antelmintika sintetis. Faktor metode ekstraksi bahan herbal dan interaksi senyawa herbal dalam campuran tanaman yang berbeda diduga menjadi faktor yang membuat efek kerja bahan herbal tidak sekuat antelmintika sintetis.

**Kata kunci** : antelmintik, herbal, meta-analisis, sintetis

## ABSTRACT

Drug therapy was often given inappropriately. There were inappropriate habits like giving anthelmintic too often, inappropriate doses, and using one type of synthetic anthelmintic over a long period of time. This habit raises a new problem that accelerates the occurrence of resistance. This problem has been faced globally so much research was done to find alternative solutions in preventing resistance. Utilization of herbal plants can be used as an alternative to replace synthetic anthelmintic. Through the meta-analysis method, the study aims to compare the effectiveness of these two types of herbs and synthetic anthelmintic. The method begins with the collection of primary data using databases found in ScienceDirect, Pubmed, ReasearchGate, Academia.edu, and CABI in the period of 2007-2020. The data was selected and analyzed by looking at *effect size* as an indicator of the comparative effectiveness of synthetic anthelmintic and herbs anthelmintic. The results showed that synthetic anthelmintic were more effective with an *effect size* of  $-2.90 \pm 0.27$ , while herbal anthelmintics  $-1.72 \pm 0.28$ . This is because the active compounds in herbal extracts have a lower bond affinity value. Herbal compounds are proven effective as anthelmintic but their effects are not as strong as synthetic anthelmintic. The method of extraction of herbal ingredients and the interaction of herbal compounds in different plant mixtures are thought to be factors that make the working effect of herbal ingredients not as strong as synthetic anthelmintic.

**Keywords**: anthelmintic, herbs, meta-analysis, synthetic

## PENDAHULUAN

Parasit cacing merupakan masalah yang sering dijumpai pada hewan baik pada hewan peliharaan maupun hewan ternak. Domba dan kambing merupakan ternak yang sangat peka terhadap parasit cacing dibandingkan dengan ternak lain karena kebiasaan dalam merumput dan memiliki tingkat imunitas yang cukup rendah (Haryuningtyas 2008). Pada sistem penggembalaan ternak *modern*, perhatian utama yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya infeksi oleh cacing parasit ini adalah dengan mengurangi jumlah larva infeksi pada padang penggembalaan. Selain itu, pemberian antelmintika secara rutin dan rotasi padang penggembalaan perlu dilakukan dalam sistem tersebut (Coles *et al.* 2006).

Penanggulangan infeksi oleh cacing parasit sering dilakukan melalui pemberian antelmintika. Pemberian antelmintika sering dilakukan secara rutin dan berulang karena kondisi yang beragam di lapang. Pemberian antelmintika secara terus-menerus memunculkan masalah baru, yakni adanya resistansi. Saat ini resistansi cacing terhadap berbagai jenis antelmintika komersial telah tersebar luas di seluruh dunia (Waller *et al.* 1995). Hal ini membuat para peneliti mencari cara untuk mengganti metode pengobatan yang memiliki efek samping yang lebih sedikit yaitu dengan tanaman herbal. Penggunaan tanaman herbal sebagai antelmintika saat ini sudah banyak ditemui dan memberikan efek dalam mengurangi infeksi oleh cacing parasit. Tanaman herbal dilaporkan memiliki beberapa kandungan senyawa aktif yang memiliki aktifitas sebagai antelmintik. Namun demikian, perlu dilakukan kajian terhadap keefektifan dari antelmintik herbal tersebut jika dibandingkan dengan antelmintik sintetik.

Meta-analisis merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengetahui secara kuantitatif perbandingan tingkat efektivitas kedua jenis antelmintik tersebut. Dilihat dari prosesnya, meta-analisis merupakan suatu studi yang bersifat observasional retrospektif. Hal ini dikarenakan rekapitulasi data dibuat tanpa melakukan manipulasi eksperimental. Meta-analisis merupakan suatu metode yang digunakan untuk menganalisis berbagai data yang didapatkan dari beberapa penelitian sejenis secara kuantitatif dengan cara mencari nilai dari *effect size* (Sugiyono 2010). *Effect size* merupakan indeks kuantitatif yang digunakan untuk merangkum hasil studi dalam meta-analisis. *Effect size* ini kemudian akan menggambarkan dan

mencerminkan besarnya hubungan antar variabel dalam masing-masing studi.

*Effect size* merupakan perbedaan kejadian dari efek yang terjadi pada kelompok eksperimen dan kontrol. Nilai dari *effect size* dapat didapatkan dengan mencari selisih dari rata-rata kelompok eksperimen dan kelompok kontrol, lalu dibagi dengan standar deviasi dari kelompok kontrol tersebut (Herry dan Kartono 2007). Secara garis besar, meta-analisis dapat diartikan sebagai suatu bentuk atau metode penelitian kuantitatif yang menggunakan angka-angka dan metode statistik dari beberapa hasil penelitian sehingga didapatkan hubungan antar penelitian dan kesimpulan yang baru (Sugiyono 2010).

Banyaknya penelitian yang telah dilakukan dan mengklaim bahwa antelmintika berbahan herbal memiliki efikasi yang baik menjadi dasar dilakukannya penelitian berbasis meta-analisis ini. Melalui meta-analisis, penelitian ini bertujuan untuk melakukan kuantifikasi perbedaan efektivitas antelmintika berbahan dasar herbal dibandingkan dengan sintetik.

## BAHAN DAN METODE

### *Pengumpulan Data Studi Primer*

Langkah awal penelitian yang dilakukan adalah penelusuran terhadap sejumlah studi primer yang pernah dilakukan yang terkait dengan efektivitas antelmintik. Data yang diambil adalah untuk antelmintik herbal dan sintetik. Hasil analisis kedua data ini dibandingkan dan didapatkan hasil secara kuantitatif. Pencarian literatur dilakukan menggunakan database yang terdapat pada Science Direct, Pubmed, Research Gate, Academia.edu dan CABl pada rentang waktu tahun 2007-2020. Kata kunci yang digunakan adalah herbal *anthelmintic*, *extract anthelmintic*, *anthelmintic in vivo*, *anthelmintic activity plants*, *anthelmintic activity extract*, *anthelmintic effect*, dan *anthelmintic treatment*.

### *Kriteria Seleksi*

Kriteria seleksi yang digunakan untuk mencari data studi primer adalah penelitian tersebut harus merupakan penelitian yang menyajikan nilai Telur Tiap Gram Tinja (TTGT) atau *Fecal Egg Count* (FEC) atau *Egg per Gram* (EPG) yang berupa data rata-rata dan standar errornya atau standar deviasinya serta menyajikan data waktu pengambilan sampel yang menunjukkan penurunan FEC *post treatment*.

Penelitian yang menyajikan data FEC berupa grafik atau pola kenaikan atau penurunan FEC atau persentase reduksi (FECD) saja tidak dimasukkan sebagai *data base*. Penelitian yang dilakukan dapat menggunakan hewan yang berbeda sebagai inang definitifnya dan jenis cacing parasit berbeda dalam pengujiannya. Dari hasil seleksi, didapatkan sebanyak 35 artikel yang memenuhi kriteria untuk masing-masing kelompok antelmintik herbal dan antelmintik sintetik. Rekapitulasi artikel tersebut kemudian dimasukkan ke dalam rumus pengolahan untuk dilakukan pengolahan data.

### Karakterisasi dan Analisis Data

Karakterisasi data dilakukan untuk melihat karakteristik artikel penelitian, baik secara substantif maupun metodologis. Karakterisasi tersebut meliputi identifikasi tahun penerbitan artikel, judul, nama peneliti, nama jurnal, variabel yang terkait, proses penelitian, serta *effect size*. *Effect size* sebagai 'Hedges' (d) diterapkan untuk mengukur perbandingan efektivitas antelmintik sintetik dan antelmintik herbal. Metode ini dipilih dikarenakan kemampuannya dalam menghitung ukuran efek, terlepas dari heterogenitas ukuran sampel, unit pengukuran, dan hasil uji statistik, serta kesesuaian untuk pendugaan efek dari *paired treatment*. Setiap penelitian terdiri atas 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (C) dan kelompok eksperimen (E). *Effect size* (d) dihitung sebagai:

$$d = \frac{(\bar{X}^E - \bar{X}^C)}{S} J$$

dimana:

$\bar{X}^E$ : nilai rata-rata dari kelompok eksperimen

$\bar{X}^C$ : nilai rata-rata dari kelompok kontrol

S : standar deviasi gabungan

J : faktor koreksi sampel

Faktor J sebagai faktor koreksi sampel dan S sebagai standar deviasi gabungan memiliki rumus sebagai berikut:

$$J = 1 - \frac{3}{(4(N^C + N^E - 2) - 1)}$$

dan

$$S = \frac{\sqrt{(N^E - 1)(s^E)^2 + (N^C - 1)(s^C)^2}}{(N^C + N^E - 2)}$$

dimana:

$N^C$  : ukuran sampel kelompok kontrol

$N^E$  : ukuran sampel kelompok eksperimen

$s^C$  : standar deviasi kelompok kontrol

$s^E$  : standar deviasi kelompok eksperimen

Varians dari Hedges ( $V_d$ ) didapat dengan rumus sebagai berikut

$$V_d = \frac{(N^C + N^E)}{N^C N^E} + \frac{d^2}{(2(N^C + N^E))}$$

*Effect size* kumulatif ( $d_{++}$ ) dirumuskan sebagai berikut

$$d_{++} = \frac{(\sum_{i=1}^n w_i d_i)}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

dimana  $w_i$  merupakan  $1/V_d$ .

Ketepatan *effect size* kumulatif (d) didapatkan dengan menggunakan selang kepercayaan 95%, yaitu  $d \pm (1,96 \times sd)$ . *Effect size* yang dihitung akan dianggap signifikan jika pada selang kepercayaan 95% memberikan hasil yang tidak mencapai nilai nol. Analisis data ini dilakukan menggunakan aplikasi Microsoft Excel 2016.

## HASIL

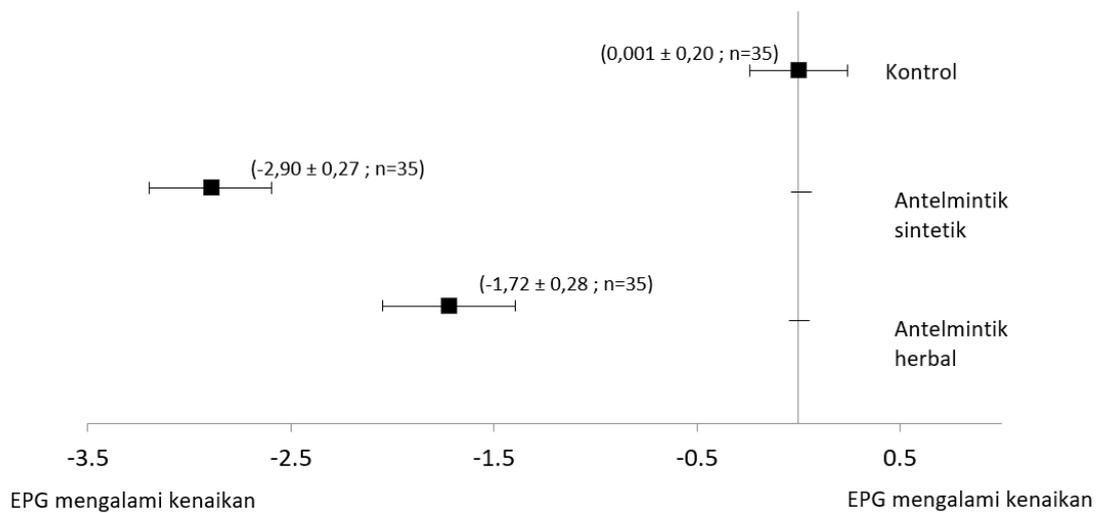
Penelitian ini berhasil mengumpulkan data dari 35 artikel terseleksi dengan tahun terlama yang digunakan adalah tahun 2007 dan yang terbaru adalah tahun 2020. Data ini memuat informasi mengenai jenis tanaman dan jenis ekstrak yang digunakan dalam pembuatan antelmintik Adapun jenis ekstrak yang digunakan adalah ekstrak metanol, aqueous, etanol, *essential oil hidrostiltation* dan beta aseron. Jenis ekstrak yang paling banyak digunakan adalah metanol dan aqueous. Pada penelitian tersebut diketahui para peneliti menggunakan beragam jenis herbal dan kebanyakan peneliti menggunakan satu jenis tanaman sebagai bahan utama dalam pembuatan antelmintik herbal.

Jenis ekstrak dan jumlah tanaman yang digunakan berpengaruh terhadap nilai *effect size* kumulatif dari antelmintik herbal tersebut. Hasil perbandingan nilai d kumulatif antelmintik herbal, sintetis, dan kelompok kontrol disajikan pada Gambar 1.

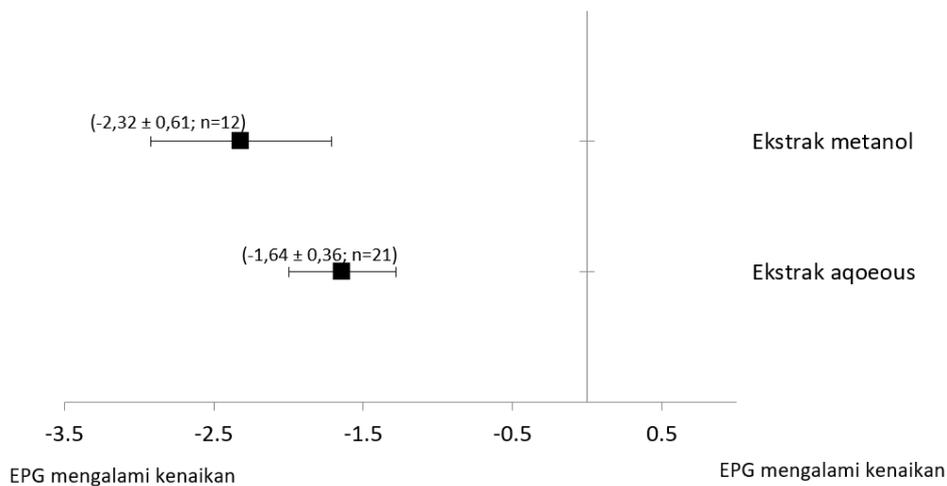
Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kebanyakan jenis pelarut yang digunakan untuk ekstraksi adalah metanol dan aqueous. Metanol merupakan senyawa yang memiliki rumus kimia CH<sub>3</sub>OH. Senyawa ini termasuk dalam kelompok alkohol dengan bentuk yang paling sederhana. perbandingan nilai d kumulatif antara antelmintik

herbal yang menggunakan ekstrak metanol dan aqueous disajikan pada Gambar 2.

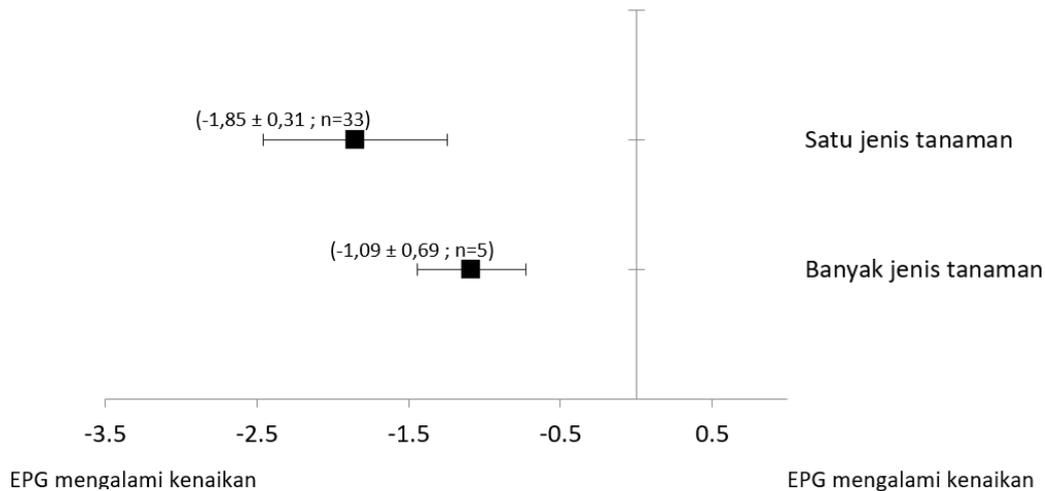
Eksplorasi antelmintik berbahan dasar herbal juga dilakukan dengan mengkombinasikan berbagai jenis tanaman dalam satu sediaan yang dibuktikan dengan adanya beberapa peneliti yang mencoba menggabungkan beberapa herbal dalam satu pemberian terapi. Meski demikian, mayoritas peneliti masih menggunakan satu jenis herbal dalam mencari dan menguji antelmintik berbahan dasar herbal. Perbandingan nilai d kumulatif antelmintik herbal dengan satu jenis tanaman dan banyak jenis tanaman disajikan pada Gambar 3.



Gambar 1 *Forest plot* perbandingan nilai d kumulatif antelmintik herbal, sintetis, dan kontrol dengan selang kepercayaan 95%



Gambar 2 *Forest plot* perbandingan nilai d kumulatif antara antelmintik herbal yang menggunakan ekstrak metanol dan aqueous dengan selang kepercayaan 95%



Gambar 3 Forest plot perbandingan nilai d kumulatif antelmintik herbal dengan satu jenis tanaman dan banyak jenis tanaman dalam selang kepercayaan 95%

## PEMBAHASAN

Perbandingan efektivitas antelmintik sintetis dan antelmintik herbal dapat dilihat dari nilai d kumulatif yang menunjukkan *effect size*-nya. Sesuai pada tampilan Gambar 1, terlihat bahwa nilai d kumulatif untuk antelmintik herbal menunjukkan angka  $-1,72 \pm 0,28$  dan antelmintik sintetis di angka  $-2,90 \pm 0,27$ . Nilai negatif pada *effect size* ini menunjukkan bahwa adanya penurunan EPG pada kedua jenis antelmintik tersebut. Nilai yang lebih negatif menunjukkan efek pengurangan EPG yang lebih besar. Nilai *effect size* untuk antelmintik herbal berbeda nyata dari kelompok kontrol yang menunjukkan bahwa penurunan EPG berbeda secara nyata. Di sisi lain, antelmintik sintetis terlihat memiliki efektivitas yang lebih tinggi sekitar 68.6% dibandingkan antelmintik herbal. Antelmintik herbal dikembangkan untuk mengatasi masalah yang ditimbulkan dari penggunaan antelmintik sintetis dan juga memberikan solusi alternatif dalam pengobatan helminthiasis. Antelmintik herbal yang digunakan dalam artikel-artikel penelitian ini terdiri atas beberapa jenis tanaman.

Adapun contoh tanaman yang digunakan adalah *P. vulgaris*, *A. sieversiana*, *O. indicum*, *I. kashmiriana*, dan masih banyak lagi. Tanaman-tanaman ini memiliki kandungan alkaloid, saponin, dan tannin yang bersifat antelmintik. Kamaraj et al. (2011) menyatakan bahwa pemilihan obat bahan alami sebagai antelmintik harus mengandung bahan aktif seperti saponin, tannin, flavonoid, dan alkaloid. Senyawa-

senyawa kimia tersebut memiliki aktivitas ovasidal yang dapat mengikat telur cacing yang lapisan luarnya terdiri atas protein sehingga pembelahan sel di dalam telur tidak akan berlangsung. Telur yang tidak berkembang pada akhirnya tidak akan menghasilkan larva sehingga secara langsung dapat memutus siklus hidup cacing parasit (Tiwow et al. 2013).

Antelmintik herbal memiliki efektivitas yang lebih rendah dibandingkan antelmintik sintetis karena antelmintik herbal memiliki konsentrasi murni kandungan senyawa kimia yang lebih sedikit dibandingkan dengan antelmintik sintetis sehingga efek yang terlihat tidak sekuat efek yang diakibatkan oleh antelmintik sintetis. Kondisi ini berkaitan dengan nilai afinitas dari ikatan antelmintik tersebut. Berdasarkan teori afinitas, ikatan antara ligan terhadap reseptor dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain energi bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan, dan residu asam amino. Nilai energi bebas yang diperoleh akan berbanding lurus dengan nilai konstanta inhibisi yang diperoleh dan berbanding terbalik dengan luas interaksi permukaan yang dicapai.

Semakin rendah nilai energi bebas yang diperoleh maka akan semakin rendah juga konstanta inhibisinya, sedangkan luas interaksi permukaan yang dicapai akan semakin tinggi. Hal ini juga sejalan dengan semakin banyaknya jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino maka afinitas akan semakin besar (Neal 2006). Teori ini didukung dengan adanya penelitian oleh Arrasyid et al. (2020),

didapatkan hasil bahwa penggunaan praziquantel dan mebendazole sebagai antelmintik sintetik menunjukkan nilai afinitas yang tinggi terhadap protein asetilkolinesterase yang merupakan protein target, dibandingkan dengan antelmintik herbal yang digunakan yaitu dari tanaman rimpang jahe.

Gambar 2 menunjukkan perbandingan *effect size* dari antelmintik herbal yang menggunakan ekstrak metanol dan aqueous. Ekstrak berbasis metanol merupakan jenis yang paling sering dipakai oleh para peneliti. Metanol yang merupakan bagian dari senyawa alkohol ini adalah pelarut yang tidak berwarna (Fessenden dan Fessenden 1997). Metanol merupakan pelarut yang bersifat universal yang mampu mengikat semua komponen kimia yang terdapat pada tumbuhan, baik yang bersifat polar, semi polar, dan polar. Metanol akan dengan mudah masuk ke dalam sel tumbuhan melewati dinding selnya, sehingga metabolit sekunder yang terdapat dalam sitoplasma akan larut dan terekstraksi dengan sempurna.

Aqueous merupakan air murni dari hasil destilasi. Pelarut ini memiliki kemampuan yang baik dalam mengekstraksi sejumlah bahan simplisia (Voigt 1995). Titik didih dari aqueous tidak terlalu tinggi namun jika dibandingkan dengan metanol, titik didihnya lebih tinggi yaitu sebesar 100 °C. Kedua jenis pelarut ini memiliki konstanta dielektrikum yang besar. Konstanta dielektrikum dinyatakan sebagai gaya tolak menolak antara dua partikel yang bermuatan listrik dalam suatu molekul. Semakin tinggi konstanta dielektrikunya maka pelarut akan bersifat semakin polar. Air memiliki konstanta dielektrikum sebesar 80,4 sedangkan metanol sebesar 33,1 (Sudarmadji *et al.* 1989).

Kedua jenis ekstrak memberikan efek negatif dan hal ini menunjukkan adanya penurunan EPG. Nilai *d* kumulatif ekstrak metanol pada Gambar 2 menunjukkan angka  $-2,32 \pm 0,61$ , sedangkan nilai *d* kumulatif untuk ekstrak aqueous adalah  $-1,64 \pm 0,36$ . Berdasarkan hasil tersebut, antelmintik herbal yang menggunakan ekstrak metanol memiliki efektivitas yang lebih besar dibandingkan antelmintik herbal dengan ekstrak aqueous. Metanol dan aqueous merupakan pelarut yang sama-sama bersifat polar, namun pelarut aqueous memiliki kepolaran yang lebih besar daripada metanol. Metanol memiliki struktur kimia yang mengandung gugus hidroksil (polar) dan gugus karbon (nonpolar) (Ukhty 2011). Ekstrak metanol memiliki efektivitas yang lebih besar dikarenakan tanaman-tanaman yang digunakan dalam penelitian ini mengandung senyawa-senyawa yang bersifat polar.

Senyawa flavonoid merupakan senyawa yang sering ditemukan pada tanaman. Menurut Harborne (1987), flavonoid adalah golongan fenol yang merupakan senyawa polar karena mempunyai gugus hidroksil sehingga akan larut dalam pelarut polar seperti metanol, etanol, butanol, aseton dan dimetilsulfoksida. Jika senyawa ini bertemu dengan aqueous yang bersifat sangat polar maka senyawa fitokimia dalam tanaman akan kurang larut dikarenakan adanya ikatan yang sangat kuat pada pelarut. Hal ini juga sejalan penelitian oleh Ginting *et al.* (2015). Hasil penelitian tersebut menunjukkan senyawa antioksidan tanaman akan cenderung lebih banyak terdapat pada pelarut yang bersifat polar daripada pelarut yang bersifat sangat polar seperti air.

Gambar 3 menunjukkan nilai *d* kumulatif antelmintik herbal dari satu jenis tanaman dan banyak jenis tanaman. Berdasarkan Gambar 3 didapatkan hasil bahwa antelmintik herbal yang terbuat dari satu jenis tanaman memiliki efek yang lebih kuat dibandingkan dengan antelmintik yang terbuat dari banyak jenis tanaman. Banyaknya jenis tanaman yang berbeda yang digunakan dalam suatu antelmintik diduga menyebabkan adanya reaksi pada ikatan antar senyawa tersebut. Interaksi ini dapat bersifat menguatkan maupun melemahkan, namun berdasarkan nilai yang didapat, dengan adanya banyak jenis tanaman yang digunakan maka diduga terjadi interaksi antarsenyawa yang cenderung melemahkan sehingga menurunkan efek antelmintik tersebut. Interaksi ini perlu dikaji lebih lanjut lagi untuk mengetahui bagaimana hubungan antara ligan dan reseptor pada antelmintik dengan banyak jenis tanaman tersebut.

Simpulan dari penelitian ini adalah antelmintik herbal terbukti mampu memberikan efek yang signifikan dalam menurunkan EPG. Meski demikian, efektivitas anthelmintik herbal masih lebih rendah dibandingkan dengan antelmintik sintetik.

*“Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini”.*

## DAFTAR PUSTAKA

Arrasyid MAA, Damayanti DS, Lestari RD. (2020). Studi *in Silico* Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (Zingiber Officinale Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase, B-Tubulin dan

- Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 2(8):147-158.
- Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, Samson-Himmelstjerna VG, Silvestre A, Taylor Ma, J. Vercruyse. (2006). The Detection of Anthelmintics Resistance in Nematode of Veterinary Importance. *Vet. Parasitol.* 136(3-4):167-185.
- Fessenden & Fessenden. (1997). *Dasar-Dasar Kimia Organik*. Binarupa Aksara, Jakarta.
- Ginting AF, Suryanto E, Momuat LI. (2015). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air dan Etanol dari Empelur Batang Sagu Baruk (*Arenga microcarpha*). *Chem. Prog* 2(8):48-54.
- Harborne. (1987). *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan 2nd ed.* Padmawinata K, Soediro I, penerjemah. Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Haryuningtyas D. (2008). Perkembangan Metode Deteksi Resistansi Cacing Nematoda Gastrointestinal pada Ternak terhadap Antelmintika. *Wartazoa*. 18:25-33.
- Kamaraj C, Rahuman AA, Elango G, Bagavan G, Zahir AA. (2011). Anthelmintic Activity of Botanical Extracts Against Sheep Gastrointestinal Nematodes, *Haemonchus contortus*. *Parasitol Res.* 109:37-45.
- Neal MJ. (2006). *Glance Farmakologi Medis*. Erlangga, Jakarta.
- Puttachary S, Robertson AP, Clark CL, Martin RJ. (2010). Levamisole and Ryanodine Receptors (II): An Electrophysiological Study in *Ascaris suum*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 171(1):8-16.
- Sudarmadji S, Haryono B, Suhardi. (1989). *Analisis untuk Bahan Makanan dan Pertanian*. Liberty, Yogyakarta.
- Sugiyono. (2010). *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Alfabeta, Bandung.
- Tiwow D, Widdhi B, Novel SK. (2013). Uji Efek Antelmintik Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu*) terhadap Cacing *Ascaris lumbricoides* dan *Ascaridia galli* secara *in Vitro*. *Pharmacon*. 2:76-80.
- Ukhty N. (2011). Kandungan Senyawa Fitokimia, Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan Lamun (*Syringodium isoetifolium*) *Skripsi*. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Voigt R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. UGM Press, Yogyakarta
- Waller PJ, Echevarria F, Eddi C, Maciel S, Nari A, Hansen JW. (1996). The Prevalence Of Anthelmintic Resistance in Nematode Parasites of Sheep in Southern Latin America: General Overview. *Vet. Parasitol.* 62(3-4):181-187.