

*Research Article***COMPARISON OF BEETLE NUT SEED (*Areca cathecu L*) EXTRACT
TABLET THERAPY RESULT IN INFESTATION INTESTINAL WORM
AT MUMBULSARI-JEMBER**

*Wiwien S Utami, *Bagus Hermansyah, **Nuri,

**Yudi Wicaksono *Taufiq Gemawan

*Faculty of medicine, **Faculty of Pharmacy, Jember University

Email : *wiwien.dr@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Worm disease is a disease that can be suffered by all ages. According to WHO data, the number of worms to reach one billion people in the world, and about 40-60 percent of Indonesia's population is infected with worms. Indonesia is included in a tropical country so that the various parasites thrive in the cycle so it can easily infect humans. According to the study of Kurniawati (2008) conducted at the elementary school age children in Mumbulsari Jember, infection was found positive by *Ascaris lumbricoides* with the highest percentage (68.96%), *Enterobius vermicularis* (34.48%), and hookworm (17.24%). Empirically beetle nut is a drug effective against intestinal worms.

Objective: to compare the therapeutic outcomes of beetle nut extract's tablets (*Areca cathecu L*) in patients with intestinal nematode infestation in mumbulsari, Jember with standard treatment. **Method:** The design of the study is a randomized control clinical trial methods. Subjects who had tested positive for infection by stool examination will be divided into two groups randomly, group A as a treatment group given treatment tablets of extract of beetle nut, while group B as a control group given a standard drug that is pirantel pamoat. Two weeks later examined the amount of EPG (egg per gram) in stool samples and the results were analysed statistically using two way Anova. **Result:** The results of statistical analysis of two way ANOVA $p < 0.05$ indicates the type of material factors of treatment had the same average decrease in the number of eggs. Factor type of intestinal worms had different average decrease in the number of eggs while the interaction factor showed an equal decrease number of eggs. In the Tukey-HSD test showed that *Ascaris* and Hookworm have a better therapeutic outcome than *Trichuris trichiura*. **Conclusion:** extract of beetle nut has an equal therapeutic outcome with pirantel pamoat on infestation of hookworm and *Ascaris* worms and have a better therapeutic outcome on infestation of *Trichuris trichiura* worm.

Key words: extract of *Areca cathecu L* - pirantel pamoat - intestinal worms - comparison of therapies

Research Article

**PERBANDINGAN HASIL TERAPI TABLET EKSTRAK BIJI PINANG
(*Areca cathecu* L) PADA INVESTASI CACING USUS DI
KECAMATAN MUMBULSARI-JEMBER**

*Wiwien S Utami, *Bagus Hermansyah, **Nuri, **Yudi Wicaksono
*Taufiq Gemawan
*Fakultas kedokteran, **Fakultas Farmasi Universitas Jember,
Email : *wiwien.dr@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit cacingan merupakan penyakit yang dapat diderita oleh segala usia. Menurut data WHO, jumlah penderita cacingan mencapai satu milyar penduduk di dunia, serta sekitar 40—60 persen penduduk Indonesia terinfeksi cacingan. Indonesia termasuk dalam negara tropis sehingga berbagai parasit dapat berkembang dengan baik dalam siklusnya sehingga dengan mudah dapat menginfeksi manusia. Menurut penelitian Kurniawati (2008) yang dilakukan pada anak usia SD di Kecamatan Mumbulsari-Jember, ditemukan positif terinfeksi *Ascaris lumbricoides* dengan prosentase tertinggi (68,96%), *Enterobius vermicularis* (34,48%), dan cacing tambang (17,24%). Secara empiris pinang merupakan obat efektif mengatasi cacingan. **Tujuan** dari penelitian ini adalah untuk membandingkan hasil terapi tablet ekstrak biji pinang (*Areca cathecu* L) pada pasien investasi nematoda usus di kecamatan Mumbulsari kabupaten Jember dengan pengobatan standar. **Metode:** Rancangan penelitian yang digunakan adalah metode *randomized control clinical trial*. Subjek yang telah dinyatakan positif terinfeksi oleh pemeriksaan tinja akan dibagi menjadi dua kelompok secara acak, kelompok A sebagai kelompok perlakuan diberikan pengobatan tablet ekstrak biji pinang, sedangkan kelompok B sebagai kelompok kontrol diberikan obat standar yaitu pirantel pamoat. Dua minggu berikutnya diperiksa jumlah EPG (*egg per gram*) dalam feses sampel kemudian hasil dilakukan perhitungan statistik *two way Anova*. **Hasil** analisis statistik *two way Anova* $p < 0,05$ menunjukkan faktor jenis bahan pengobatan memiliki rata-rata penurunan jumlah telur yang sama. Faktor jenis cacing usus memiliki rata-rata penurunan jumlah telur yang berbeda sedangkan faktor interaksi menunjukkan persamaan penurunan jumlah telur. Pada uji *Tukey-HSD* menunjukkan bahwa *Ascaris* dan *Hookworm* memiliki hasil terapi yang lebih baik dari *Trichuris trichiura*. **Simpulan** yang didapat dari penelitian ini adalah ekstrak biji pinang memiliki persamaan hasil terapi dengan pirantel pamoat pada investasi cacing *Ascaris* dan *Hookworm* serta memiliki memiliki hasil terapi yang lebih baik pada investasi cacing *Trichuris trichiura*.

Kata kunci: ekstrak *Areca cathecu* L – pirantel pamoat - cacing usus – perbandingan terapi

PENDAHULUAN

Menurut data WHO, jumlah penderita cacingan mencapai satu milyar penduduk di dunia, serta sekitar 40-60 persen penduduk Indonesia terinfeksi cacingan. Menurut Deklarasi Milenium, salah satu penyakit yang menjadi perhatian besar adalah *Soil Transmitted Helminthiasis* antara lain askariasis, trikuriasis, dan ankylostomiasis¹.

Indonesia termasuk dalam negara tropis sehingga berbagai parasit dapat berkembang dengan baik dalam siklusnya sehingga dengan mudah dapat menginfeksi manusia². Infeksi cacing usus merupakan infeksi kronis yang paling banyak menyerang anak balita dan anak usia

Research Article

sekolah dasar³. Hasil survei cacingan di Sekolah Dasar di beberapa propinsi pada tahun 1986-1991 menunjukkan prevalensi cacingan sekitar 60% - 80%⁴. Berdasarkan hasil penelitian di Jember didapatkan bahwa prevalensi masing-masing untuk askariasis dan trikhuriasis pada perkampungan kumuh Kalikotok dan pemukiman RSS Argopuro (kelompok kontrol). Prevalensi masing-masing untuk askariasis dan trikhuriasis pada kedua pemukiman tersebut berturut-turut adalah 63% dan 5% serta 3% dan 0% ($p < 0,05$)⁵. Di Kecamatan Mumbulsari-Jember, tingkat kontaminasi telur cacing parasit yaitu 52% di desa Suco dan 68% di desa Lengkong⁶. Dalam penelitian lain di Jember, dari 60 sampel siswa SD Kemiri 3 didapatkan 29 sampel (48,33) positif mengandung telur cacing usus. Telur *Ascaris lumbricoides* dengan prosentase tertinggi (68,96%), *Enterobius vermicularis* (34,48%), dan cacing tambang (17,24%)⁶. Pada penderita askariasis umumnya tidak menimbulkan gejala, tetapi dengan jumlah cacing yang cukup besar (hiperinfeksi) terutama pada anak-anak akan menimbulkan kekurangan gizi⁷, sedangkan pada penderita trikuriasis, pada infeksi ringan tidak memberikan gejala. Namun pada infeksi berat terutama pada anak, terdapat gejala diare yang sering diselingi dengan sindrom disentri serta gejala anemia, berat badan turun dan kadang-kadang disertai prolapsus rekti. Akibat dari investasi cacing tambang dapat mengakibatkan anemia, gangguan perkembangan dan intelektual⁸.

Pengobatan infeksi cacingan yang sesuai dengan pedoman WHO ada dua macam, yaitu pengobatan massal dan pengobatan selektif. Jenis obat yang dianjurkan yaitu *pyrantel pamoate* dengan dosis 10 mg/kg berat badan (dosis tunggal), untuk pengobatan pertama pada pengobatan massal. Untuk pengobatan kedua dapat menggunakan *albendazole*⁴. Beberapa faktor yang mempersulit penggunaan obat tersebut antara lain efek samping seperti mual, muntah, nyeri epigastrium, dan diare⁶, serta harga yang tidak terjangkau oleh kalangan masyarakat yang rentan terinfeksi parasit usus⁹. Oleh karena itu perlu dicari alternatif pengobatan yang efektif dan efisien dalam memberantas cacingan, mengingat besarnya dampak yang ditimbulkan oleh infeksi cacingan pada manusia. Salah satu yang sering digunakan adalah pinang. Pinang adalah salah satu kelengkapan menyirih kalangan orang-orang tua masyarakat Indonesia, selain itu masyarakat juga menggunakannya sebagai obat cacing⁶. Pada penelitian sebelumnya, biji pinang (*Areca cathecu* L) secara *in vitro* memiliki daya ovisidal dan vermisidal sehingga berperan sebagai obat anti helmintik pada cacing usus¹⁰. Potensi ovisidal ekstrak biji pinang LC₅₀ terhadap telur *Ascaris suum* sebesar 1,20%. Selanjutnya dilakukan uji *in vivo* pada babi yang merupakan hospes *A. suum* untuk mengetahui hasil terapi yang dihasilkan serta uji toksisitas akut dan subakut yang tidak menunjukkan perubahan patologis pada hati, ginjal, otak dan jantung oleh ekstrak ini¹¹. Namun hasil terapi pada pasien askariasis dan trikuriasis serta

Research Article

keefektifan spesifik penggunaan biji pinang sebagai terapi anti helmintik terhadap *soil transmitted helminthiasis* spesies tertentu masih belum diketahui, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut guna mendapatkan data-data mengenai hal tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan hasil terapi tablet ekstrak biji pinang (*Areca cathecu* L) pada pasien investasi nematoda usus di kecamatan Mumbulsari Kabupaten Jember dengan pengobatan standart.

METODE

Penelitian ini bersifat eksperimental menggunakan metode uji klinis fase III dengan desain paralel yang bersifat randomisasi. Waktu penelitian Oktober 2010 - Mei 2011. Sampel meliputi subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan secara acak (*random sampling*). Teknik *random sampling* yang digunakan adalah pengambilan sampel secara acak sederhana (*simple random sampling*).

Pengujian ini akan dilakukan dengan metode *randomized control clinical trial*. Subjek akan dibagi menjadi dua kelompok secara acak dengan memakai tabel angka acak, kelompok A sebagai kelompok perlakuan diberikan pengobatan tablet ekstrak biji pinang, sedangkan kelompok B sebagai kelompok kontrol diberikan obat standar yaitu pirantel pamoat. Setelah diberikan perlakuan, pada 2 minggu berikutnya diperiksa jumlah EPG (*egg per gram*) dalam feses sampel kemudian hasil akan dilakukan perhitungan statistik untuk ditarik kesimpulan. Untuk menghindari dan meminimalkan terjadinya bias maka dilakukan penyamaran (*blinding*). Dalam penelitian ini, metode *blinding* yang digunakan adalah *single blinding*, yakni subjek studi tidak mengetahui perlakuan yang mereka terima sedangkan peneliti mengetahui kelompok studi mana yang menjadi kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Orang tua yang mengizinkan anaknya menjadi responden dalam penelitian ini diminta untuk mengisi dan menandatangani lembar *informed consent*.

Sampel tinja yang didapat kemudian dilakukan identifikasi di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember menggunakan cara Kato-Katz. Pengobatan dilakukan pada subyek yang positif cacingan dilakukan pada 2 kelompok uji. Pembagian ini dilakukan secara acak dengan jumlah sampel yang sama besar. Kelompok A mendapat pengobatan dengan sediaan obat tradisional terpilih yang telah diformulasikan yaitu tablet ekstrak biji pinang, kelompok B mendapat pengobatan standar yaitu Pirantel Pamoat 10 mg/kg BB/oral/dosis tunggal. Masing-masing kelompok paling tidak terdiri dari 50 pasien. Pengobatan dilakukan selama 3 hari berturut-turut dengan subyek anak-anak usia sekolah dasar dari kelas IV sampai

Research Article

dengan kelas VI. Kelompok A sebagai kelompok perlakuan mendapat pengobatan tablet ekstrak biji pinang dengan dosis 1,5 tablet adalah 500 mg. Subyek diharuskan meminum obat tersebut dalam 3 hari berturut-turut sebanyak 1,5 tablet/hari. Kelompok B sebagai kelompok mendapat pengobatan standar yaitu kapsul pirantel pamoat 10 mg/KgBB, diminum oral dengan dosis tunggal. Setelah 2 minggu, subyek diharuskan menyerahkan sampel tinja kembali untuk memantau pengobatan dan menghitung jumlah telur per gram setelah pengobatan.

Untuk mengevaluasi efektivitas obat terhadap infeksi cacing usus dipakai parameter angka penurunan telur (*Egg Reduction Rate=ERR*) yaitu prosentase penurunan telur per gram tinja sesudah pengobatan dibandingkan dengan jumlah telur per gram tinja sebelum pengobatan. Analisis yang digunakan adalah *two way univariat Anova* dengan uji lanjutan *Tukey-HSD*.

HASIL

Melalui metode *two way anova* didapat hasil analisa *test of between-subject* untuk mengetahui nilai signifikansi (p) suatu variabel bebas yang secara ringkas dalam tabel 1

Tabel 1 Tabel ringkasan *test of between-subject*

Faktor	Nilai p
Bahan pengobatan	0,200
Jenis cacing	0,000
Interaksi bahan pengobatan dan jenis cacing	0,236

Dalam tabel *test of between-subject* memberitahukan bahwa bahan pengobatan dengan probabilitas 0,200 adalah lebih besar dari 0,05 maka dikatakan bahwa untuk tiap bahan pengobatan memiliki rata-rata *ERR* yang sama.

Jenis cacing pada tabel *test of between-subject* memiliki nilai p sebesar 0,000 adalah lebih kecil dari 0,05 maka dikatakan bahwa untuk tiap jenis cacing memiliki rata-rata *ERR* yang tidak sama.

Pada interaksi antara bahan pengobatan dan jenis cacing dalam tabel *test of between-subject* memiliki nilai p sebesar 0,236 adalah lebih besar dari 0,05 maka dikatakan bahwa rata-rata *ERR* untuk interaksi jenis bahan dan jenis cacing adalah sama. Kesimpulan dalam uji hipotesis *two way anova* bahwa rata-rata *ERR* untuk tiap bahan pengobatan adalah sama namun tidak sama untuk tiap jenis cacing. Jika bahan pengobatan dikombinasikan jenis cacing maka tidak mempengaruhi rata-rata *ERR*.

Untuk mengetahui perbedaan secara spesifik dilakukan uji lanjutan *Tukey HSD* dan didapatkan hasil sebagai berikut :

Research Article

Tabel 2 Tabel ringkasan *Tukey HSD*

		Nilai <i>p</i>
Faktor Bahan Pengobatan		
Pinang	Pirantel	0,200
Faktor Jenis Cacing		
Ascaris	TT	0,001
Ascaris	Hookworm	0,860
TT	Hookworm	0,006
Faktor Kombinasi Bahan Pengobatan dan Jenis Cacing		
Pinang-Ascaris	Pinang-TT	0,176
Pinang-Ascaris	Pinang-Hookworm	0,998
Pinang-Ascaris	Pirantel-Ascaris	1,000
Pinang-Ascaris	Pirantel-TT	0,014
Pinang-Ascaris	Pirantel-Hookworm	1,000
Pinang-TT	Pinang-Hookworm	0,246
Pinang-TT	Pirantel-Ascaris	0,221
Pinang-TT	Pirantel-TT	0,446
Pinang-TT	Pirantel-Hookworm	0,681
Pinang-Hookworm	Pirantel-Ascaris	0,997
Pinang-Hookworm	Pirantel-TT	0,018
Pinang-Hookworm	Pirantel-Hookworm	1,000
Pirantel-Ascaris	Pirantel-TT	0,017
Pirantel-Ascaris	Pirantel-Hookworm	1,000
Pirantel-TT	Pirantel-Hookworm	0,098

Faktor pengobatan pada tabel *Tukey HSD* menunjukkan nilai *p* 0,200 adalah lebih besar dari 0,05 sehingga *ERR* pada bahan pengobatan pirantel pamoat dan pinang adalah sama.

Faktor jenis cacing pada tabel *Tukey HSD* menunjukkan nilai *p* yang bervariasi antara lain:

1. Nilai *p ERR* antara jenis cacing *Ascaris* dan *TT* sebesar 0,001 yang lebih kecil dari 0,05 sehingga dapat dikatakan rata-rata *ERR* pada kedua jenis cacing tersebut berbeda.
2. Nilai *p ERR* antara jenis cacing *Ascaris* dan *Hookworm* sebesar 0,860 yang lebih besar dari 0,05 sehingga dapat dikatakan rata-rata *ERR* pada kedua jenis cacing tersebut sama.
3. Nilai *p ERR* antara jenis cacing *TT* dan *Hookworm* sebesar 0,006 yang lebih kecil dari 0,05 sehingga dapat dikatakan rata-rata *ERR* pada kedua jenis cacing tersebut berbeda.

Pada faktor kombinasi pada tabel *Tukey HSD*, terdapat rata-rata *ERR* yang berbeda secara signifikan yaitu pinang-*ascaris* dengan pirantel-*TT*, Pinang-*hookworm* dengan Pirantel-*TT*, dan Pirantel-*Ascaris* dengan Pirantel-*TT*.

Dalam tabel *homogeneous subsets* yang berguna untuk menilai persamaan variabel terikat pada faktor jenis cacing dan faktor kombinasi rata-rata *ERR* sebagai berikut:

*Research Article***Tabel 3** Tabel *homogeneous subset* pada jenis cacing

Jenis Cacing	Subset	
	b	A
TT	0,5741	-
Ascaris	-	0,9467
Hookworm	-	1,000

Tabel 4 Tabel *homogeneous subset* pada kombinasi

Kombinasi	Subset	
	b	a
Pirantel-TT	0,2500	-
Pinang- TT	0,6667	0,6667
Pirantel-Ascaris	-	0,9417
Pinang-Ascaris	-	0,9510
Pinang-Hookworm	-	1,0000
Pirantel-Hookworm	-	1,0000

Jenis cacing pada tabel menunjukkan rata-rata *ERR* pada Ascaris dan Hookworm adalah sama serta berbeda dengan TT. *ERR* pada kelompok subset a lebih besar daripada kelompok subset b.

DISKUSI

Kombinasi Pirantel-Ascaris, Pinang-Ascaris, Pinang-hookworm, Pirantel-Hookworm memiliki rata-rata *ERR* yang tidak berbeda. Namun kelompok tersebut berbeda dengan Pirantel-TT. Sedangkan pada kombinasi Pinang-TT menunjukkan persamaan dengan kedua subset. Dapat diperoleh bahwa rata-rata *ERR* pada kelompok subset a lebih besar dari pada kelompok subset b.

Dari analisis data diatas didapatkan bahwa pemberian bahan pengobatan ekstrak biji pinang terbukti memiliki persamaan dengan pemberian obat standar pirantel pamoat. Hal ini sesuai dengan hipotesis yang diajukan yaitu tablet ekstrak biji pinang memiliki persamaan hasil terapi dengan pirantel pamoat.

Biji pinang mengandung alkaloid kelompok pyridine seperti arecaidine dan arecolin. Arecolin memiliki efek depresi susunan saraf pusat dan paralisis otot yang disebabkan pengikatan pada reseptor asetilkolin¹². Zat ini memiliki struktur kimia yang sama dengan nikotin yang diketahui sebagai agonis reseptor muskarinis asetilkolin¹³. Pada sebuah percobaan, diperoleh bahwa arecolin pada dosis 0,1 -1mmol dapat menghambat sekresi kolinesterase yang dicetuskan aktivasi reseptor kolinergik. Efek ini di mediasi dengan menghambat influk kalsium tanpa menghambat pelepasan kalsium dari sitoplasma¹⁴. Sifat agonis terhadap reseptor

Research Article

asetilkolin sel otot nematoda usus, seperti pada arekolin, memiliki potensi berikatan dengan reseptor muskarinik dan nikotinik sehingga dapat digunakan dalam terapi anti helmintik¹⁵. Asetilkolin adalah neurotransmitter / neuromodulator dalam sistem saraf nematoda dan menginduksi efek melalui interaksi dengan kedua saluran ion ligan-gated (LGICs) dan protein G-reseptor coupled (GPCRs). Pentingnya struktur, farmakologi dan fisiologis LGICs telah dijelaskan dalam model nematoda, termasuk spesies parasit di mana mereka adalah target untuk obat anthelmintik¹⁶.

Pada analisis hasil terapi pada jenis cacing subyek menunjukkan perbedaan rata-rata *ERR*. Ini menunjukkan bahwa tiap jenis investasi cacing memiliki sensitifitas tertentu terhadap sebuah terapi. Lebih lanjut dianalisa secara spesifik menunjukkan bahwa hasil terapi pada jenis cacing *Ascaris* dan *Hookworm* memiliki persamaan namun kedua jenis cacing ini memiliki perbedaan dengan jenis cacing *TT*. Pada jenis cacing *Ascaris* dan *Hookworm* memiliki efektifitas hasil terapi yang lebih baik daripada jenis cacing *TT*.

Dalam penelitiannya, Lamson dan Ward (2000) berpendapat bahwa kemoterapi pada cacing usus tidak dapat dilakukan melalui pengobatan spektrum luas. Dikarenakan cacing usus seluruhnya berbeda struktur, tingkah laku, habitat, siklus hidup dan fisiologi¹⁷. Oleh karena itu diharapkan kemoterapi terhadap cacing usus mempertimbangkan karakter spesifik parasit tertentu. Pada usia anak pra sekolah direkomendasikan 4 jenis obat untuk pengobatan investasi cacing usus antara lain albendazole, mebendazole, levamisole, dan pyrantel. Bahkan pada tahun 2005, WHO telah memberikan 48 juta anak dosis tunggal untuk masing-masing obat tersebut. Dalam penelitian lainnya menggunakan obat standar, dalam penelitian ini ekstrak biji pinang sama dengan pengobatan standar, menunjukkan bahwa satu jenis obat dengan dosis tertentu memiliki hasil terapi yang lebih baik dari pada obat antihelmintik lainnya pada jenis cacing tertentu. Ini dimungkinkan karena adanya perbedaan mekanisme kerja obat yang berbeda-beda pada cacing tertentu¹⁸.

Pada penelitian ini, investasi cacing usus menggunakan ekstrak biji pinang maupun pirantel pamoat karena memiliki persamaan hasil terapi. Sementara itu hasil terapi masing-masing jenis cacing usus menunjukkan perbedaan, terapi pinang maupun pirantel pamoat pada investasi *Ascaris* dan *Hookworm* memberikan hasil terapi yang sama pada kedua cacing tersebut. Pada investasi tunggal *Trichuris trichiura*, pemberian terapi menggunakan pinang dan pirantel pamoat menunjukkan perbedaan. Pinang memberikan rata-rata *ERR* yang lebih baik daripada pemberian pirantel pamoat.

Oleh karena itu, pada kasus investasi cacing usus oleh *Ascaris* dan *Hookworm* baik tunggal maupun keduanya dapat menggunakan pinang maupun pirantel sebagai terapi pilihan.

Research Article

Pada investasi *Trichuris trichiura*, penggunaan pinang memberikan hasil terapi yang lebih baik daripada pirantel pamoat.

Pinang merupakan sebuah alternatif pengobatan cacing usus yang ideal karena selain hasil terapi yang relatif lebih luas dibandingkan pirantel pamoat, pinang juga berbahan dasar herbal yang sudah banyak dikonsumsi masyarakat, murah harganya, dan mudah didapatkan sehingga mampu mempermudah tujuan dari pemberantasan investasi cacing usus, khususnya pada anak, secara epidemiologis di Indonesia.

SIMPULAN

Terapi menggunakan pinang memberikan *egg reduction rate* yang lebih baik daripada pemberian pirantel pamoat pada investasi cacing *Trichuris trichiura* sedangkan pada investasi cacing *Ascaris* dan *Hookworm* yang diberikan terapi pinang maupun pirantel pamoat menunjukkan hasil terapi yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Molyneux, D.H., et al. 2007. *Control of Neglected Tropical Diseases*. New England Journal of Medicine. Massachusetts: Massachusetts Medical Society.
2. Istiqomah, S. H. 2007. *Analisis Kondisi Sanitasi Lingkungan Penderita Ascariasis dan Trichuriasis Anak Sekolah Dasar di Kota Yogyakarta*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
3. Faust, E.C. & P.F. Russell. 1964. *Craig & Fausts Clinical Parasitology*. 7th ed. Philadelphia: Lea 7 Febiger.
4. Supari, S. F. 2006. *Pedoman Pengendalian Cacingan*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
5. Nurdian, Y. 2002. *Sosiasi Antara Infeksi Dan Kontaminan Beberapa Telur Cacing Usus yang Ditularkan Melalui Tanah serta Keadaan Gizi Anak-Anak pada Perkampungan Kumuh Kalikotok di Kota Jember*. Surabaya: Airlangga University Library.
6. Kurniawati, H. 2008. *Identifikasi Kontaminasi Telur dan atau Larva Cacing Parasit pada Tanah di Sekitar Daerah Perkebunan Mumbulsari Kabupaten Jember*. Jember: Universitas Jember.
7. Rasmaliah. 2001. *Ascariasis dan Upaya Penanggulangannya*. Medan: Universitas Sumatra Utara.
8. Sungkar saleha. 2007. *Pedoman Pengobatan Dasar Di Puskesmas*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
9. Kuswinarti. 1993. *Penelitian In Vitro terhadap Tanaman yang Dikenal sebagai Obat Cacing*. Bandung: Majalah Kedokteran Bandung XXV
10. Mukhlis, M. 2007. *Daya vermisidal dan ovisidal biji pinang (areca catechu L) pada cacing dewasa dan telur Ascaris suum secara in vitro*. Jember: Universitas Jember.
11. Nuri, 2007. *Pengembangan Formula Sediaan Fitoterapeutika Terstandar untuk Terapi Antelmintik dari Tanaman Obat di Kabupaten Jember*. Jember: Lembaga Penelitian Universtas Jember.
12. Jaiswal, P. et. al. 2005. *Areca catechu L.: A valuable herbal medicine against different health problems*. [serial online], Journal of medical plant.
13. Ghelardini C, Galeotti N, Lelli C, Bartolini A. (2001). *Arecoline M1 receptor activation is a requirement for arecoline analgesia*. *Farmacology*. **56** (5-7): 383-5.
14. Lim, Dong-yoon. Kim, Il-sik. 2006. *Neuropharmacology: Arecoline inhibits catecholamine release from perfused rat adrenal gland*. *Acta Pharmacologica Sinica* **27**, 71-79.
15. Colquhoun, L. 1991. The pharmacology of cholinceptors on the somatic muscle cells of the parasitic nematode *Ascaris suum*. *J Exp Biol*. Jul;158:509-30.
16. Kimber, M.J. 2009. Identification of an *Ascaris* G protein-coupled acetylcholine receptor with atypical muscarinic pharmacology. *Int J Parasitol*. Sep;39(11):1215-22.
17. Lamson, Paul D., Ward, Charlotte B. 2000. *The journal of parasitology: the chemotherapy of helminth infestations*. The American Society of Parasitologists.
18. Keiser, Jennifer. Utzinger, Jurg. 2008. Efficacy of Current Drugs Against Soil-Transmitted Helminth Infections. *JAMA*. 2008;299(16):1937-1948.