

Uji klinik minyak atsiri jahe sebagai anti filariasis pada penderita infeksi *Brugia malayi* di daerah Kalimantan

Mulyaningsih*, F.A. Sudjadi*, D. Suhardjono**, S. Pramono**

*Fakultas Kedokteran; **Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Mulyaningsih, F.A. Sudjadi, D. Suhardjono, S. Pramono - *Zingiber officinale volatile oil : clinical trial on Brugia Malayi infection in Kalimantan area*

Background: According to the fact, there is chance that the *Zingiber officinale* volatile oil can be developed for treatment elephantiasis in man. However, up to now there was no study yet on the efficacy of the phytopharmaca against filaria.

Objective: The clinical trial was designed to know the effect and the safety of application of *Zingiber officinale* volatile oil as anti-filariasis agent in the treatment of *Brugia malayi* infection in Kalimantan area.

Methods: In this study, 40 patients suffered from filariasis malayi were divided into 2 groups. *Zingiber officinale* volatile oil in honey syrup was given to each patient of group I. Honey syrup as plasebo was given to each patient of group II. The treatment was given for 28 consecutive days each. The density of microfilariae before and after treatment of each group were recorded and assessed using *Pre-test and Post-test* by using probit analysis.

Results: This study showed that the average value of microfilaria density before and after treatment count per 60 ul blood in placebo group were 64.9 ± 96.4 and 90.4 ± 122.0 . While in volatile oil's group were, 92.1 ± 118.3 and 56.6 ± 77.0 respectively. MfD₅₀ of placebo group before and after treatment is 27.75, and 44.99. MfD₅₀ of volatile oil's group before and after treatment is 44.42, and 37.06.

Conclusion: *Zingiber officinale* volatile oil can be developed for treatment elephantiasis in man.

Key words : microfilaria density - phytopharmaca - volatile oil - filariasis malayi - elephantiasis.

ABSTRAK

Mulyaningsih, F.A. Sudjadi, D. Suhardjono, S. Pramono - *Uji klinik minyak atsiri jahe sebagai anti filariasis pada penderita infeksi Brugia malayi di daerah Kalimantan*

Latar belakang: Dari penelitian-penelitian terdahulu diketahui bahwa minyak atsiri jahe dapat dikembangkan untuk pengobatan filariasis pada manusia.

Tujuan penelitian: Untuk mengetahui efek pemberian minyak atsiri jahe sebagai anti-filariasis pada penderita filariasis malayi di daerah Kalimantan.

Bahan dan cara penelitian: Empat puluh orang penderita filariasis malayi dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I diberi minyak atsiri jahe dalam sirup madu dan kelompok II hanya diberi sirup madu (plasebo), masing-masing selama 28 hari berturut-turut. Kepadatan mikrofilaria sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok dihitung dan dianalisis dengan probit.

Hasil penelitian: Rerata kepadatan mikrofilaria per 60 ul darah sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok plasebo $64,9 \pm 96,4$ dan $90,4 \pm 122,0$. Adapun pada kelompok minyak atsiri jahe $92,1 \pm 118,3$ dan $56,6 \pm 77$. MfD₅₀ kelompok plasebo sebelum dan sesudah perlakuan 27,75, dan 44,99. MfD₅₀ kelompok minyak atsiri jahe sebelum dan sesudah perlakuan 44,42, dan 37,06.

Simpulan: Minyak atsiri jahe dapat dikembangkan sebagai obat anti-filariasis.

PENGANTAR

Filariasis terutama yang disebabkan oleh *Brugia malayi* (filariasis malayi) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di beberapa negara berkembang termasuk Indonesia. Dibandingkan dengan negara-negara di Asia Tenggara lainnya, keadaan filariasis di Indonesia termasuk cukup berat. Penyebarannya luas terutama di daerah-daerah di luar Pulau Jawa, sedangkan di Jawa prevalensinya tampak menurun oleh adanya perluasan pembangunan yang menggeser tempat perindukan nyamuk yang berperan sebagai vektornya^{1,2}.

Penyakit ini tidak langsung menyebabkan kematian, akan tetapi sifatnya menahun sehingga dapat menurunkan prestasi kerja penderitanya. Hal ini disebabkan pada stadium lanjut dapat menyebabkan cacat fisik (elefantiasis) sehingga penderita tidak dapat bekerja sama sekali, dan akan menjadi beban masyarakat, sehingga secara tidak langsung akan menimbulkan kerugian bagi ekonomi negara.

Sampai saat ini upaya pemerintah Indonesia dalam menanggulangi filariasis terutama ditujukan pada pengobatan masal, yaitu dengan obat dietilkarbamasin (DEK), akan tetapi pengobatan masal ini tidak mudah pelaksanaannya. Hambatan-hambatan sering timbul karena para penderita enggan meneruskan pengobatan. Hal ini disebabkan DEK mempunyai efek samping yang serius seperti demam, nyeri sendi, anoreksia, mual, muntah dan muntah. Oleh sebab itu perlu dicari alternatif obat lain yang efektif, aman, murah, dan mudah diperoleh, termasuk di sini adalah pemanfaatan obat tradisional.

Dari penelitian-penelitian terdahulu terhadap rimpang jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) diketahui bahwa ekstrak jahe mampu membunuh mikrofilaria penyebab penyakit kaki gajah³; fraksi zat pedas jahe (etilasetat ekstraksi) mampu membunuh larva stadium 3 (L3) *B. malayi* secara in vitro dan ternyata, minyak atsiri jahe dapat menurunkan kepadatan mikrofilaria *B. malayi* pada hewan uji *Felis catus*⁴. Di samping kenyataan positif tersebut minyak atsiri jahe ternyata memiliki sifat toksis pada dosis tinggi yang bisa mematikan hewan uji. Namun demikian hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa nilai LD₅₀ minyak atsiri jahe untuk jenis rodent nilainya relatif besar, jauh

di atas nilai ED₅₀nya pada hewan uji *Felis catus* sehingga minyak atsiri ini masih bisa dikategorikan aman untuk dipakai pada manusia. Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap kematian hewan uji pada uji toksisitas mengarah kepada kemungkinan terjadinya penyempitan saluran nafas akibat kontraksi otot polos pada trachea. Kemungkinan terjadinya kontraksi otot polos ini juga diperkuat oleh kenyataan bahwa pada hewan uji yang mati selalu disertai terjadinya urinasi yang mungkin disebabkan oleh kontraksi otot polos pada kandung kemih⁵. Di samping itu pada penelitian lain juga dilaporkan bahwa ekstrak jahe yang mengandung komponen minyak atsiri mampu menyebabkan terjadinya kontraksi otot polos trachea marmot terisolasi. Hasil penelitian berikutnya mengenai uji farmakodinamik pada beberapa organ yang mengandung otot polos dan uji teratogenik pada hewan uji tikus menunjukkan bahwa minyak atsiri jahe aman bagi manusia, bahkan aman diberikan pada penderita asma dan pada wanita yang sedang hamil⁶.

Sampai saat ini belum dilakukan pengujian dan pengembangan fitofarmaka untuk penyakit filariasis. Mengingat potensi bahan alam yang ada serta masalah penyakit filariasis yang dihadapi, sudah saatnya program pengembangan dan pengujian bahan alam untuk pengobatan filariasis dilaksanakan. Dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya, diyakini minyak atsiri jahe mempunyai harapan untuk bisa dikembangkan pengobatan penyakit kaki gajah pada manusia.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melakukan uji klinik secara terbuka untuk menilai manfaat dan keamanan bahan fitofarmaka (minyak atsiri jahe) untuk pengobatan filariasis.

BAHAN DAN CARA

Untuk keperluan uji klinis ini dilakukan penelitian pada penderita filariasis di desa Karang, Kecamatan Melak, Kabupaten Kutai, Kalimantan Timur (Kaltim). Penderita yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah semua penduduk desa yang terbukti secara klinis dan laboratoris menderita filariasis malayi. Penderita ikut serta secara sukarela dan menyatakan kesediaannya untuk terlibat dalam penelitian. Pemasukan subyek penelitian dilakukan sesuai dengan

prinsip-prinsip etika pengujian pada manusia. Sebelum penelitian dilaksanakan protokol pengujian diajukan kepada Komisi Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran UGM untuk mendapat persetujuan.

Pengujian klinik dilakukan dengan rancangan terbuka. Jumlah seluruh penderita yang bersedia diikutsertakan dalam penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara random, masing-masing penderita dalam kelompok I menerima satu seri dosis minyak atsiri dan masing-masing penderita dalam kelompok II menerima sirup madu. Pemberian obat dilakukan selama 28 hari berturut-turut, hal ini berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian minyak atsiri jahe pada kucing dengan dosis yang setara dengan 1,5 ml minyak atsiri jahe (setelah diekstrapolasi) dapat menurunkan kepadatan mikrofilaria *B. malayi*.

Seluruh penduduk desa karangan yang secara klinis dan laboratoris terbukti menderita filariasis sebanyak 40 orang, dan dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas 20 orang dan masing-masing mendapat perlakuan sebagai berikut :

1. Kelompok I (kelompok minyak atsiri jahe) diberi minyak atsiri jahe dalam bentuk sirup madu dengan dosis 1 kali 1 sendok makan per hari.
2. Kelompok II adalah kelompok plasebo, diberi madu murni, dengan dosis 1 kali 1 sendok makan per hari.

Penilaian manfaat klinik didasarkan pada pemeriksaan klinis dan laboratoris (kepadatan mikrofilaria dalam 60 µl darah penderita) yang dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. Nilai rerata kepadatan mikrofilaria sebelum dan setelah perlakuan baik pada kelompok plasebo maupun kelompok minyak atsiri Jahe dibandingkan satu sama lain. Selain nilai rerata tersebut juga dihitung nilai MfD₅₀, yaitu parameter yang memberikan gambaran nilai kepadatan mikrofilaria yang sesuai dengan 50% persentase kumulatif dengan menggunakan analisis probit dari Sasa⁷

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daerah penelitian yang dipilih adalah desa Karangan, yang termasuk wilayah Puskesmas

Melak, Kecamatan Melak, Kabupaten Kutai, Provinsi Kalimantan Timur. Desa Karangan adalah desa yang sangat terpencil, dikelilingi oleh hutan yang berawa-rawa, dan penduduknya hanya 440 jiwa.

Dari seluruh penduduk yang memenuhi kriteria dan secara sukarela bersedia terlibat dalam penelitian adalah 170 orang. Dari hasil pemeriksaan klinik dan laboratorik ternyata ada 40 orang yang positif menderita filariasis malayi. Subyek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara random masing-masing 20 orang.

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa rerata kepadatan mikrofilaria pada kelompok minyak atsiri jahe sebelum pengobatan sebesar $92,1 \pm 118,3$ dan setelah pengobatan sebesar $56,6 \pm 77,0$. Rerata kepadatan mikrofilaria pada kelompok plasebo sebelum perlakuan sebesar $64,9 \pm 96,4$ dan setelah perlakuan sebesar $90,4 \pm 122,0$. Penderita dalam kelompok minyak atsiri jahe menunjukkan terjadinya penurunan kepadatan mikrofilaria dalam darah bahkan dari 20 orang subyek penelitian ada 3 orang yang kepadatan mikrofilariannya menjadi 0. Dengan kata lain yang mengalami penurunan jumlah mikrofilaria sebanyak 85%, sedangkan yang mengalami penyembuhan sebanyak 15%. Subyek pada kelompok plasebo menunjukkan terjadinya kenaikan kepadatan mikrofilaria dalam darah selama perlakuan.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian dari Dutta & Sukul, yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak jahe selama 55 hari dengan dosis yang setara dengan dosis pada manusia (untuk pemakaian serbuk) dapat menurunkan kepadatan mikrofilaria *Dirofilaria immitis* dalam darah anjing sebesar 83%⁸.

Menurut Edeson & Laing⁹, obat dietilkarbamasin yang diberikan secara intraperitoneal selama beberapa hari hingga dicapai dosis total sebanyak 140 mg per Kg berat badan kucing dapat membunuh cacing dewasa *Brugia malayi* dan *Brugia pahangi*⁹.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan kepadatan mikrofilaria dalam darah penderita yang diberi minyak atsiri jahe lebih rendah dibandingkan dengan penurunan kepadatan mikrofilaria dalam darah penderita yang diberi obat dietilkarbamasin. Hal ini mungkin disebabkan komponen-komponen yang ada di dalam minyak atsiri jahe mempunyai efek anti filariasis yang

TABEL 1. - Frekuensi distribusi kepadatan mikrofilaria dalam darah pada kelompok plasebo sebelum perlakuan.

Kepadatan mikrofilaria	Frekuensi	Frekuensi kumulatif	Persentase kumulatif	Probit
1-10	5	5	25	4,33
11-20	3	8	40	4,75
21-30	2	10	50	5,00
31-40	1	11	55	5,13
41-50	2	13	65	5,38
51-60	1	14	70	5,52
61-70	2	16	80	5,84
71-80	0	16	80	5,84
81-90	0	16	80	5,84
91-100	0	16	80	5,84
101-120	1	17	85	6,04
121-140	1	18	90	6,28
141-160	0	18	90	6,28
161-180	0	18	90	6,28
181-200	0	18	90	6,28
201-300	1	19	95	6,64
301 +	1	20	100	-

lebih rendah dari pada obat dietilkarbamasin. Kemungkinan lain yang dapat terjadi adalah dosis minyak atsiri jahe yang diberikan terlalu kecil untuk dapat menimbulkan efek antifilariasis pada manusia. Alasan ini dimungkinkan karena dosis yang diberikan hanya berdasarkan pada dosis efektif yang diberikan pada kucing yang telah diekstrapolasikan pada pemakaian untuk manusia. Di samping itu mungkin waktu pemberian minyak atsiri jahe kurang lama, yaitu hanya 28 hari, sedangkan obat dietilkarbamasin diberikan dalam waktu 40 minggu (pengobatan 1 kali seminggu dengan dosis 100 mg).

Dari perhitungan analisis probit^{10,7} yaitu dengan menghitung MfD₅₀ sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dapat diketahui efek dari pemberian minyak atsiri jahe terhadap pola distribusi frekuensi densitas mikrofilaria pada penderita filariasis malayi. Untuk kelompok plasebo distribusi kepadatan mikrofilaria sebelum perlakuan seperti pada TABEL 1.

Adapun distribusi kepadatan mikrofilaria kelompok plasebo sesudah perlakuan seperti pada TABEL 2.

Untuk kelompok minyak atsiri jahe distribusi kepadatan mikrofilaria sebelum perlakuan seperti tercantum pada TABEL 3.

Adapun distribusi kepadatan mikrofilaria kelompok minyak atsiri jahe sesudah perlakuan seperti terdapat pada TABEL 4.

Plot hubungan antara nilai PROBIT dengan kepadatan mikrofilaria dalam 60 µl. darah pen-

TABEL 2. - Frekuensi distribusi kepadatan mikrofilaria dalam darah pada kelompok plasebo sesudah perlakuan.

Kepadatan mikrofilaria	Frekuensi	Frekuensi kumulatif	Persentase kumulatif	Probit
1-10	1	1	5	4,33
11-20	4	5	25	4,32
21-30	2	7	35	4,61
31-40	2	9	45	4,87
41-50	2	11	55	5,12
51-60	1	12	60	5,25
61-70	1	13	65	5,38
71-80	3	16	80	5,84
81-90	0	16	80	5,84
91-100	0	16	80	5,84
101-120	0	16	80	5,84
121-140	0	16	80	5,84
141-160	0	16	80	5,84
161-180	2	18	90	6,28
181-200	0	18	90	6,28
201-300	1	19	95	6,64
301 +	1	20	100	-

derita untuk kelompok plasebo sebelum dan setelah perlakuan tertera pada GAMBAR 1.

TABEL 3. - Frekuensi distribusi kepadatan mikrofilaria dalam darah pada kelompok yang diberi sirup minyak atsiri jahe dalam madu sebelum perlakuan.

Kepadatan mikrofilaria	Frekuensi	Frekuensi kumulatif	Persentase kumulatif	Probit
1-10	4	4	20	4,16
11-20	4	8	40	4,75
21-30	0	8	40	4,75
31-40	1	9	45	4,87
41-50	1	10	50	5,00
51-60	0	10	50	5,00
61-70	1	11	55	5,12
71-80	2	13	65	5,38
81-90	0	13	65	5,38
91-100	0	13	65	5,38
101-120	0	13	65	5,38
121-140	3	16	80	5,84
141-160	2	18	90	6,28
161-180	0	18	90	6,28
181-200	0	18	90	6,28
201-300	1	18	90	6,28
301 +	2	20	100	-

Plot hubungan antara nilai PROBIT dengan kepadatan mikrofilaria dalam 60 µl. darah penderita untuk kelompok minyak atsiri jahe sebelum dan sesudah perlakuan tertera pada GAMBAR 2.

Nilai a dan b dari garis regresi linier, $y = ax + b$ pada plot tersebut beserta nilai MfD₅₀, yaitu nilai kepadatan mikrofilaria yang sesuai dengan 50% persentase kumulatif dan merupakan parameter yang paling bisa memberikan gambaran indek polpulasi yang mengalami infeksi, beserta

distribusi frekuensi kepadatan mikrofilaria pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada TABEL 5. Nilai MfD₅₀ dihitung dengan menggunakan garis regresi linier tersebut untuk nilai probit = 5

TABEL 4. - Frekuensi distribusi kepadatan mikrofilaria dalam darah pada kelompok minyak atsiri jahe sesudah perlakuan

Kepadatan mikrofilaria	Frekuensi	Frekuensi kumulatif	Persentase kumulatif	Probit
1-10	4	4	23,53	4,26
11-20	1	5	29,41	4,46
21-30	1	6	35,29	4,62
31-40	2	8	47,06	4,93
41-50	2	10	58,82	5,22
51-60	1	11	64,70	5,37
61-70	0	11	64,70	5,37
71-80	0	11	64,70	5,37
81-90	2	13	76,47	5,72
91-100	2	15	88,23	5,18
101-120	0	15	88,23	6,18
121-140	0	15	88,23	6,18
141-160	0	15	88,23	6,18
161-180	0	15	88,23	6,18
181-200	0	15	88,23	6,18
201-300	1	16	94,12	6,28
301 +	1	17	100	-

Dari hasil uji klinik pada penderita infeksi *Brugia malayi*, ternyata minyak atsiri jahe yang diberikan dengan dosis 1,5 ml per orang per hari

selama 28 hari berturut-turut, dapat menurunkan kepadatan mikrofilaria dalam darah penderita. Hal ini dapat dilihat dari nilai 50% persentase kumulatif kepadatan mikrofilaria dalam 60 µl darah (MfD₅₀) pada masing-masing kelompok sebelum dan sesudah perlakuan. Nilai MfD₅₀ dari kelompok minyak atsiri jahe sesudah perlakuan sebesar 37,06, nilai ini lebih rendah dari pada MfD₅₀ kelompok tersebut sebelum perlakuan yaitu sebesar 44,42. Kenyataan ini menunjukkan bahwa minyak atsiri jahe mampu menurunkan kepadatan mikrofilaria dalam sampel darah subyek uji. Dengan uji t nilai rerata kepadatan mikrofilaria pada kelompok minyak atsiri jahe juga menunjukkan hal yang sama, nilai rerata kepadatan ini sebelum dan setelah perlakuan mengalami penurunan yang bermakna ($p < 0,05$). Pada kelompok plasebo nilai MfD₅₀ sesudah perlakuan sebesar 44,99. Nilai ini lebih tinggi dari pada MfD₅₀ kelompok tersebut sebelum perlakuan, yaitu sebesar 27,75. Hal ini kemungkinan disebabkan selama periode perlakuan tersebut mikrofilaria tetap bisa berkembang sebagaimana biasanya.

Dari hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa minyak atsiri jahe dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan mikrofilaria dalam darah penderita. Di samping itu diketahui pula bahwa

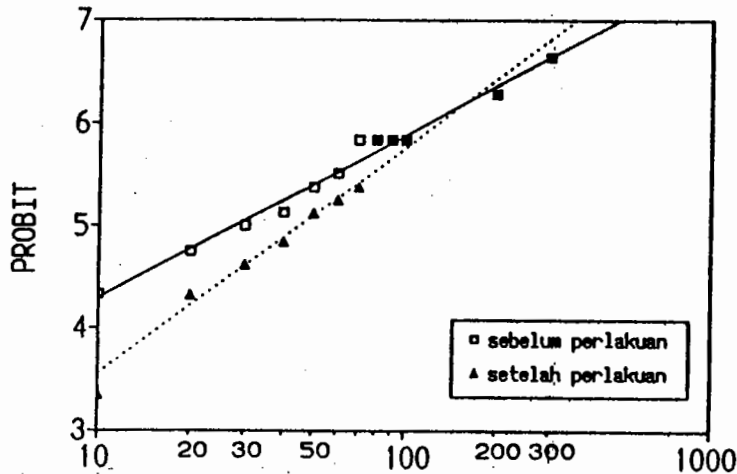
TABEL 5. - Perbandingan distribusi fekuensi kepadatan mikrofilaria beserta nilai MfD₅₀ dan nilai a dan b pada garis regresi pada masing-masing kelompok sebelum dan sesudah perlakuan .

Jumlah Mikrofilaria	Plasebo				Minyak Atsiri Jahe			
	Sebelum Perlakuan		Setelah Perlakuan		Sebelum Perlakuan		Setelah Perlakuan	
	Frekuensi	% Kumulatif	Frekuensi	% Kum.	Frekuensi	% Kumulatif	Frekuensi	% Kumulatif
1 - 10	5	25	1	5	4	20	4	23,53
11 - 20	3	40	4	25	4	40	1	29,41
21 - 30	2	50	2	35	0	40	1	35,29
31 - 40	1	55	2	45	1	45	2	47,06
41 - 50	2	65	2	55	1	50	2	58,82
51 - 60	1	70	2	60	0	50	1	64,70
61 - 70	2	80	1	65	1	55	0	64,70
71 - 80	0	80	3	80	2	65	0	64,70
81 - 90	0	80	0	80	0	65	2	76,47
91 - 100	0	80	0	80	0	65	2	88,23
101 - 200	2	90	2	90	5	90	0	88,23
201 - 300	1	95	1	95	0	90	1	94,12
301 +	1	100	1	100	2	100	1	100,0
Jumlah	20		20		20		17	
MfD ₅₀	27,75		44,99		44,42		37,07	
a	1,50		2,207		1,437		1,697	
b	2,70		1,350		2,632		2,337	

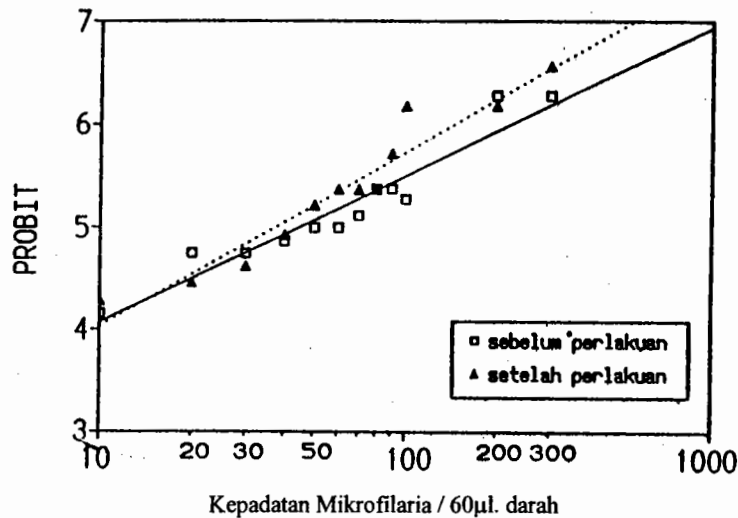
Keterangan :

MfD₅₀ = nilai kepadatan mikrofilaria yang sesuai dengan 50 % persentase kumulatif

a & b = nilai slope & intersep pada persamaan garis regresi $y = ax + b$



GAMBAR 1. - Grafik distribusi frekuensi kepadatan mikrofilaria dalam darah penderita pada kelompok plasebo sebelum dan sesudah perlakuan.



GAMBAR 2. - Grafik distribusi frekuensi kepadatan mikrofilaria dalam darah penderita pada kelompok minyak atsiri sebelum dan sesudah perlakuan.

minyak atsiri jahe tidak memberi efek samping yang serius seperti efek samping yang ditimbulkan oleh dietilkarbamasin.

SIMPULAN

1. Pemberian minyak atsiri jahe dengan dosis 1,5 ml per orang per hari selama 28 hari berturut-turut dapat menurunkan kepadatan mikrofilaria dalam darah penderita sebesar 85%.
2. Nilai MfD50 pada kelompok plasebo sebelum perlakuan sebesar 22,75, sedangkan nilai MfD50 sesudah perlakuan sebesar 44,99.

3. Nilai MfD50 pada kelompok minyak atsiri sebelum perlakuan sebesar 44,42, sedangkan nilai MfD50 sesudah perlakuan sebesar 37,06.
4. Pemberian minyak atsiri jahe dengan dosis 1,5 ml per orang per hari selama 28 hari berturut-turut tidak memberikan efek samping yang serius.

SARAN

Perlu dilakukan uji klinik minyak atsiri jahe pada populasi yang lebih luas dan pada penderita filariasis dengan spesies cacing filaria yang lain yaitu *Brugia timori* dan *Wuchereria bancrofti*.

KEPUSTAKAAN

1. Sasa M. Human filariasis. University of Tokyo PRESS, Japan, 1976.
2. Adhyatma. Kebijakan pemberian pemberantasan penyakit parasit di Indonesia, Simposium masalah penyakit parasit di dalam program pelayanan kesehatan, Cermin Dunia Kedokteran. Edisi Khusus. 1980; 1-12.
3. Pramono S, Budi Mulyaningsih dan Soeyoko. Daya antifilariasis ekstrak jahe terhadap cacing *Brugia malayi* pada hewan uji meriones unguiculatus. Laporan Penelitian No. 265/P4M/DPPM/BD XXI/1990. Yogyakarta Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, 1991.
4. Mulyaningsih B, Pramono S, Soeyoko. Uji kandungan aktif jahe terhadap mikrofilaria *Brugia malayi* pada hewan uji felis catus, L. Laporan Penelitian Hibah Bersaing I/2. No.093/P4M/DPPM/PHB/I/2/1993, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 1994.
5. Mulyaningsih B, Suhardjono D, Pramono S. Uji toksisitas akut dan subkronis minyak atsiri jahe pada hewan uji mencit. Laporan Penelitian Hibah Bersaing I/3. No. 067/P4M/DPPM/PHB/I/ 3/1994, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 1995.
6. Mulyaningsih B, Suhardjono D, Pramono S. Minyak atsiri jahe: Uji farmako - dinamik pada beberapa organ yang mengandung otot polos dan uji teratogenik pada hewan uji tikus. Laporan Penelitian Hibah Bersaing I/4. No. 008/P4M/DPPM/PHB/I/4/ 1995, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 1996.
7. Sasa M. Recent advances in researches on filariasis and schistosomiasis in Japan. University of Tokyo Press, Tokyo, 1970.
8. Dutta A, Sukul NC. Antifilarial effect of zingiber officinale on dirofilaria immitis. J Helmentol, 1987; 61: 268-70.
9. Edeson JFB, Laing ABG. Studies of filariasis in Malaya: The effect of diethylcarbamazine on *Brugia malayi* and *Brugia pahangi* to man, Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1959; 54 - 229.
10. Finney DJ. Probit Analysis, 3rd Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 1971.