



## Teratogenic Testing of Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Extract on The Number of Fetuses, Length of Front and Back Extremities, and The Number of Malformation Fetus in Mice (*Mus musculus* L.)

(Uji Teratogenik Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Terhadap Jumlah Fetus, Ukuran Panjang Ekstremitas Depan dan Belakang, Serta Jumlah Fetus Malformasi Pada Mencit (*Mus musculus* L.))

Zikra Fardhira, Nuning Nurcahyani\*, Rochmah Agustrina, Tugiyono

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung

\*Corresponding author: [nuning.nurcahyani@fmipa.unila.ac.id](mailto:nuning.nurcahyani@fmipa.unila.ac.id)

### Abstrak

Pemakaian obat tradisional telah berkembang dengan baik dan saat ini sudah banyak digunakan sebagai obat alternatif untuk mengatasi masalah kesehatan. Obat tradisional akan memberikan khasiat yang baik apabila dikonsumsi dengan cara dan dosis yang tepat untuk tujuan pengobatan. Berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian jintan hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap mencit betina menyebabkan terjadinya aktivitas antifertilisasi, *antinociceptif*, kontrasepsi *postcoitus*, dan antioksidasi yang diduga dapat melancarkan menstruasi. Tingkat keamanan konsumsi jintan hitam pada masa kehamilan terhadap perkembangan fetus, serta sistem reproduksi mencit betina yang menimbulkan malformasi *congenital* pada anaknya belum banyak diteliti. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap jumlah fetus mencit, ukuran panjang ekstremitas depan dan belakang pada fetus mencit, dan jumlah fetus malformasi pada mencit. Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit betina yang sudah bunting dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K (kontrol) diberi 0,3 mL aquabides, kelompok perlakuan P<sub>1</sub> dengan dosis 2,1 mg/g BB dalam 0,3 mL aquabides, kelompok perlakuan P<sub>2</sub> dengan dosis 8,4 mg/g BB dalam 0,3 mL aquabides, dan kelompok perlakuan P<sub>3</sub> dengan dosis 33,6 mg/g BB dalam 0,3 mL aquabides. Perlakuan diberikan pada hari ke 6 sampai ke 17 kebuntingan. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam tidak memberikan pengaruh terhadap jumlah fetus yang dikandung dan tidak menurunkan pertumbuhan ekstremitas depan dan belakang fetus mencit karena tidak menunjukkan hasil yang signifikan antara kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, dan P<sub>3</sub>). Pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) tidak meningkatkan jumlah fetus malformasi akan tetapi menyebabkan adanya fetus yang mati pada saat kelahiran dan mengalami malformasi pada beberapa fetus lainnya.

Keywords: jintan hitam (*Nigella sativa* L.), teratogenik, malformasi mencit

### Abstract

The use of traditional medicine has developed well and is now widely used as an alternative medicine to treat health problems. Traditional medicine will provide good efficacy if consumed in the right way and dosed for medicinal purposes. Based on previous research, giving black cumin (*Nigella sativa* L.) to female mice caused infertility, *antinociceptive*, *postcoitus* contraception, and *anti-oxytocin* activities which were thought to be able to launch menstruation. The safety level of consumption of black cumin during pregnancy on fetal development, as well as the reproductive system of female mice that cause congenital malformations in their offspring, has not been widely studied. The purpose of this study was to determine the effect of black cumin extract (*Nigella sativa* L.) on the number of mice fetuses, the length of the front and back extremities in mice fetuses, and the number of malformed fetuses in mice. This study used 20 pregnant female mice and was divided into 4 groups, namely group K (control) was given 0.3 mL aquabides, treatment group P<sub>1</sub> with a dose of 2.1 mg/g BW in 0.3 mL aquabides, treatment group P<sub>2</sub> with a dose of 8.4 mg/g BW in 0.3 mL aquabides, and the P<sub>3</sub> treatment group with a dose of 33.6 mg/g BW in 0.3 mL aquabides. The treatment was given on the 6th to 17th day of pregnancy. The results showed that the administration of black cumin extract had no effect on the number of fetuses conceived and did not reduce the growth of the front and rear extremities of the mice fetuses because it did not show significant results between the control group (K) and the treatment group (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, and P<sub>3</sub>). The administration of black cumin extract (*Nigella sativa* L.) did not increase the number of malformed fetuses but caused fetal death at birth and malformations in several other fetuses.

Keywords: black cumin seeds (*Nigella sativa* L.), teratogenic, mice malformations

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara kepulauan beriklim tropis dan banyak ditumbuhi tanaman-tanaman yang berkhasiat. Penduduk lokal sudah menggunakan tumbuhan sebagai obat tradisional untuk mengatasi masalah kesehatan. Obat tradisional akan memberikan khasiat yang baik apabila dikonsumsi dengan cara dan dosis yang tepat untuk tujuan pengobatan (Agusta, 2001). Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) merupakan obat herbal yang memiliki banyak khasiat dan banyak digunakan belakangan ini. Kandungan zat aktif *thymoquinone* serta berbagai zat lain dalam jintan hitam memiliki banyak manfaat. Menurut Hendrik (2005), jintan hitam mengandung komponen-komponen kimia antara lain *alanine*, *arginine*, *isoleucine*, *lysine*, *tryptophane*, *tyrosine*, *asparagine*, *cystine*, *glycine*, dan *glutamic acid*. Jintan hitam juga mengandung protein, mineral antara lain Fe, Na, Cu, Zn, P dan Ca. serta juga mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid (Gilan *et al.*, 2004). Berdasarkan Keshri *et al.* (1995) jintan hitam yang diberikan kepada mencit betina yang menyebabkan aktifitas antifertilisasi, *antinociceptif*, kontrasepsi *postcoitus*, dan antioksidasi yang diduga dapat melancarkan menstruasi. Jintan hitam belum memiliki tingkat konsumsi yang aman selama proses kehamilan. Pada periode organogenesis embrio sangat sensitif terhadap masuknya suatu zat ke dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek uji teratogenik ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap jumlah fetus, ukuran panjang ekstremitas depan dan belakang, serta jumlah fetus malformasi pada mencit (*Mus musculus* L.).

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi FMIPA Unila untuk pembuatan ekstrak jintan hitam dan

Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi FMIPA Unila untuk tempat pemberian perlakuan pada mencit dan pengamatan pada Desember 2019 sampai Februari 2020.

Alat dan bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu kandang mencit yang berukuran 50x30, tempat minum dan makan sebanyak 20 unit, seperangkat alat bedah, kertas label, sonde lambung, jangka sorong, pena, buku catatan, 20 ekor mencit jantan dan betina berumur 3-4 bulan dengan berat  $\pm$  30 gram, alkohol 96%, kloroform, kapas, makanan mencit, aquades, air, dan ekstrak jintan hitam.

### Persiapan Kandang dan Hewan Uji

Kandang disiapkan sebanyak 20 unit. 20 ekor mencit jantan dan 20 ekor mencit betina yang berumur 3-4 bulan disiapkan dalam kondisi fertil dan berat  $\pm$  30 gram. Mencit diaklimatisasi selama 10 hari di laboratorium pada kandang yang telah disiapkan yang bertujuan untuk penyesuaian lingkungan. Mencit jantan dan mencit betina ditempatkan pada satu kandang, diberi makan dan air secukupnya setiap hari.

### Pembuatan Ekstrak Jintan Hitam

Jintan hitam yang diperoleh dibersihkan lalu dikering anginkan kemudian dioven dengan suhu 40°C selama 2 jam. Jintan hitam yang telah kering dihaluskan dengan blender, bubuk yang telah didapat dimaserasi menggunakan etanol 96% dan disaring dengan pompa vakum sehingga diperoleh filtrat. Filtrat dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak yang berbentuk pasta.

### Penentuan Dosis Ekstrak Jintan Hitam

Berdasarkan Afranti *et al.* (2017) dosis yang berpengaruh terhadap perkembangan uterus yaitu 200mg/kg BB, sehingga dosis yang digunakan pada mencit yaitu 50mg/kg BB, 200mg/kg BB,

800 mg/kg BB dengan perbandingan 1:4:16. Dosis tersebut dikonversikan untuk rata-rata berat badan mencit  $\pm 30$  gram. Setelah dikonversikan dosis diberikan kepada mencit betina yang bunting yaitu terdiri dari 4 kelompok. Kelompok kontrol diberikan 0.3 ml aquabides dan tiga kelompok perlakuan diberikan dosis 2.1 mg/g BB, 8.4 mg/g BB, 33.6 mg/g BB dalam 0.3 ml aquabides.

### Pemberian Perlakuan

20 ekor mencit betina yang hamil dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok dosis 2.1 mg/g BB, 8.4 mg/g BB dan 33.6 mg/g BB. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit betina hamil. Pemberian perlakuan pada hewan uji dilakukan secara oral selama 10 hari berturut-turut mulai dari hari ke-6 sampai hari ke-17 kehamilan. Pemberian ekstrak jintan hitam dilakukan dengan menggunakan sonde untuk mempermudah masuknya ekstrak kedalam tubuh mencit melalui saluran pencernaan sehingga ekstrak dapat masuk ke dalam embrio melalui plasenta (Sa'roni & Wahjoedi, 2002).

### Laparaktomi

Mencit betina yang bunting pada hari ke-17 kehamilan dibius menggunakan kloroform. Laparaktomi dilakukan untuk mengeluarkan fetus dari tubuh mencit dengan membedah mencit pada bagian abdomen ke arah atas sampai terlihat uterus berisi fetus. Fetus dikeluarkan dengan memotong plasenta dan uterus untuk selanjutnya diamati. Fetus dikeringkan dengan tissue dan dihitung jumlah yang hidup dan mati, serta diamati ada atau tidaknya cacat bawaan (Wilson & Warkany, 1975; Setyawati, 2009).

### Fiksasi dan Pengamatan Struktur Anatomi

Setelah dilakukan pengamatan ada atau tidaknya cacat bawaan pada fetus mencit. Kemudian dilanjutkan pengamatan struktur anatomi dengan melihat dan mengukur panjang pertulangan ekstrimitas depan dan belakang fetus. Pengukuran panjang menggunakan jangka sorong, mikrometer sekrup dan kertas millimeter blok agar pengukuran lebih akurat.

### Analisis Data

Dalam penelitian ini data yang didapatkan terdiri dari jumlah fetus, panjang ekstrimitas depan dan belakang serta jumlah fetus malformasi dianalisis dengan metode statistik ANOVA (*analysis of variant*) pada taraf nyata 95% untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan efek yang ditimbulkan antar perlakuan, kemudian apabila terdapat perbedaan yang nyata maka akan dilanjutkan uji BNT (Beda Nyata Terkecil) pada taraf nyata 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, data diperoleh terdiri dari jumlah fetus normal tiap kelompok, panjang ekstrimitas depan dan belakang fetus mencit, serta jumlah fetus malformasi.

### Jumlah Fetus

Hasil pengamatan jumlah fetus yang dikandung oleh setiap induk mencit bunting dan diberi ekstrak jintan hitam dapat dilihat pada Tabel 1. Jumlah yang hidup, mati, serta yang mengalami malformasi dihitung dari setiap mencit yang diberi perlakuan.

Tabel 1. Jumlah fetus mencit dari induk yang diinduksi ekstrak jintan hitam

Perlakuan	Mencit (Ulangan)	Jumlah Fetus Perinduk		
		Hidup	Mati	Malformasi
Kontrol	1	9	-	-
	2	10	-	-
	3	11	-	-
	4	9	-	-
	5	10	-	-

Perlakuan	Mencit (Ulangan)	Jumlah Fetus Perinduk		
		Hidup	Mati	Malformasi
Total		49	-	-
Dosis 2.1 mg/g BB	1	10	-	-
	2	11	-	2
	3	10	-	-
	4	9	-	-
	5	5	-	-
Total		44	-	2
Dosis 8.4 mg/g BB	1	5	-	-
	2	11	-	-
	3	6	-	-
	4	5	-	-
	5	5	-	-
Total		32	-	-
Dosis 33.6 mg/g BB	1	6	1	-
	2	6	-	-
	3	11	-	-
	4	5	-	-
	5	8	-	-
Total		36	1	-

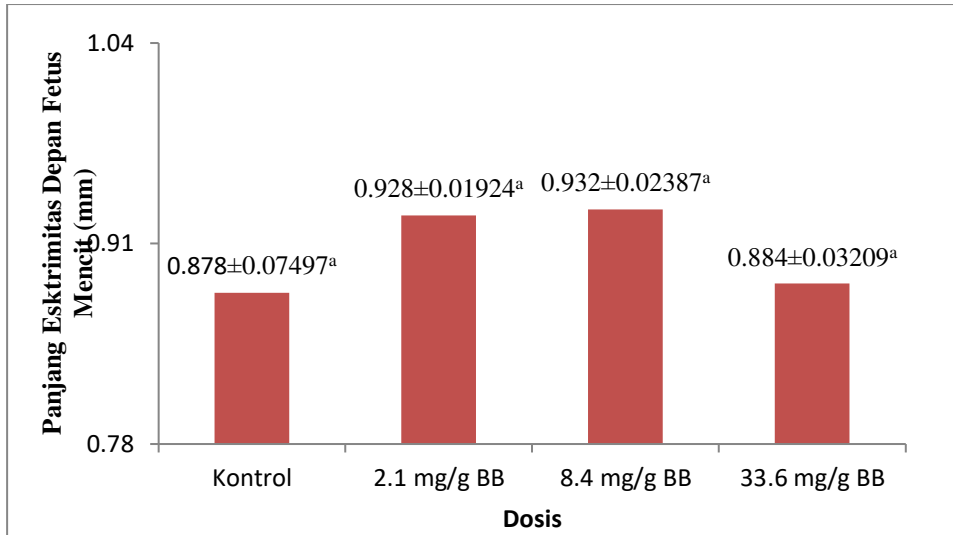
Hasil *Oneway ANOVA* pada jumlah fetus hidup didapat nilai  $p > 0.05$  yang berarti tidak terdapat perbedaan nyata pada jumlah fetus yang hidup antara perlakuan kontrol dengan perlakuan ekstrak jintan hitam (2.1 mg/g BB, 8.4 mg/g BB dan 33.6 mg/g BB). Jumlah fetus mati dan yang mengalami malformasi berdasarkan hasil *Oneway ANOVA* juga tidak menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kontrol dengan ketiga perlakuan.

Menurut Somala (2006) Dikutip Roza (2016) banyaknya jumlah anakan mencit yang lahir dipengaruhi oleh umur indukan, musim kawin, masa estrus, jenis hewan, kualitas makanan yang diberikan pada setiap induk, jumlah sel telur yang dihasilkan, tingkat kematian embrio serta kondisi lingkungan.

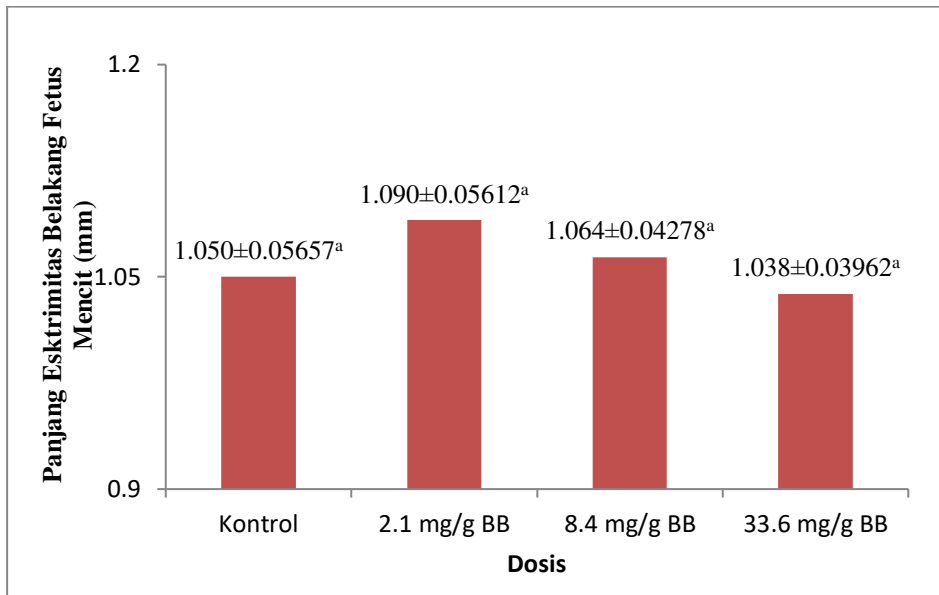
Menurut Jacobsen (2007) Dikutip Andriani (2015), pengurangan jumlah fetus dari hasil penelitian ini diduga karena terjadinya tapak resorpsi. Tapak resorpsi adalah gumpalan merah yang tertanam pada uterus.

#### **Panjang Ekstrimitas Depan dan Belakang Pada Fetus Mencit**

Hasil *Oneway ANOVA* pada (Gambar 1 dan 2) menunjukkan bahwa, pemberian ekstrak jintan hitam tidak memberikan pengaruh terhadap pertumbuhan panjang ekstrimitas depan dan belakang fetus mencit. Oleh karena itu hal ini dapat membuktikan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam diinduksikan pada induk mencit tidak terjadi perbedaan nyata pada pertumbuhan dan perkembangan ekstrimitas depan dan belakang fetus mencit. Hal ini diduga karena jintan hitam memiliki kandungan berbagai senyawa, protein, mineral antara lain: kalsium, magnesium, kalium, natrium, mangan dan zat besi (Gilani *et al.*, 2004). Kandungan senyawa ini diduga berguna dalam proses pertumbuhan dan perkembangan tulang (Egwuche *et al.*, 2011). Menurut Dewoto (2007), kalsium merupakan nutrisi yang paling penting untuk pertumbuhan dan perkembangan tulang karena mineral ini memiliki peran penting dalam tubuh seperti pada proses kalsifikasi sehingga membuat pertumbuhan tulang menjadi keras



Gambar 1. Rata-rata panjang ekstrimitas depan fetus mencit dari induk yang diinduksi ekstrak jintan hitam.



Gambar 2. Rata-rata panjang ekstrimitas belakang fetus mencit dari induk yang diinduksi ekstrak jintan hitam.

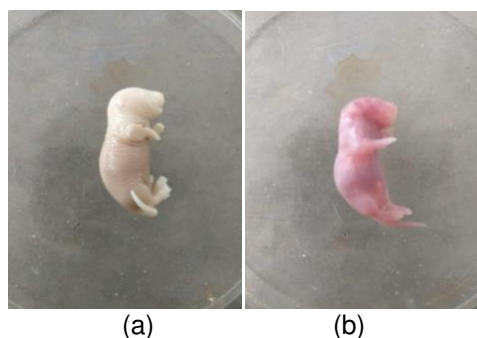
### Malformasi

Hasil pengamatan fetus yang mengalami malformasi diperoleh pada perlakuan dengan dosis ekstrak jintan hitam 2.1 mg/g BB terdapat 2 ekor fetus mencit yang mengalami malformasi atau kecacatan visual yaitu pada ulangan ke-2 (Gambar 3 dan 4).



Gambar 3. A. Fetus yang mengalami

kekerdilan dari induk mencit yang diberi ekstrak jintan hitam diperoleh pada dosis 2.1 mg/g BB, B. Fetus hidup normal.



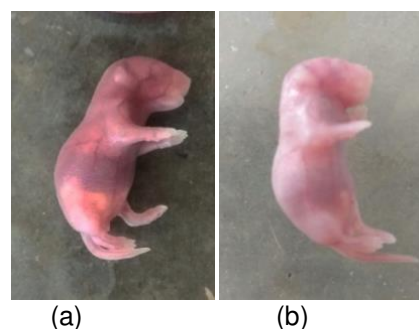
Gambar 4. A. Fetus yang mengalami kecacatan (ekor bengkok) dari induk mencit yang diberi ekstrak jintan hitam diperoleh pada dosis 2.1 mg/g BB, B. Fetus normal.

Gangguan pertumbuhan yang menyebabkan kelainan pada fetus mencit terjadi diduga akibat induksi zat aktif yang terkandung dalam biji jintan hitam, zat tersebut dapat diduga menghambat siklus sel, sebagai anti proliferasi dan menginduksi apoptosis (Shoieb, *et al.*, 2003 dan Banerjee *et al.*, 2009 dalam Tetrasiwati, 2012). Hal ini memungkinkan biji jintan hitam yang diinduksi pada induk mencit bunting masuk kedalam tubuh fetus dan menghambat pembelahan sel. Aktivitas penghambatan ini terkait dengan zat aktif seperti minyak atsiri, alkaloid dan flavonoid yang terkandung dalam biji jintan hitam. Flavonoid dapat menyebabkan kematian sel karena bersifat antiproliferasi, menghambat siklus sel dan menginduksi apoptosis (Nigg & Seigler, 1992 dalam Tetrasiwati, 2012).

Individu yang mengalami kecacatan (malformasi) umumnya memiliki bentuk yang lebih kecil dibandingkan individu normal. Oleh karena itu, sebelum dinyatakan abnormalitas pada suatu individu maka berat hewan yang dilakukan pengujian harus dibandingkan dengan kelompok kontrol untuk memastikan bahwa hambatan pertumbuhan suatu organ merefleksikan hambatan pertumbuhan secara umum. Teratogen merupakan suatu zat yang

dapat menimbulkan kecacatan, teratogen juga dapat menimbulkan kelainan visceral maupun skeletal tanpa menunjukkan adanya kelainan morfologi eksternal (Santoso, 2006).

Selain itu, 1 ekor fetus mati pada perlakuan dengan dosis ekstrak jintan hitam 33.6 mg/g BB ditemukan pada ulangan ke-1 dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. (a). fetus yang mengalami kematian dari induk mencit yang diberi ekstrak jintan hitam diperoleh pada dosis 33.6 mg/g BB, (b). fetus hidup normal.

Fetus yang mati kemungkinan disebabkan oleh kerusakan sel-sel pada tahap akhir proliferasi sehingga hanya sebagian sel yang dapat diperbaiki dan pada saat pembedahan proses resorpsi oleh induk belum sempurna sehingga biasanya fetus yang mati ditemukan dalam keadaan cacat. Fetus yang masih hidup mempunyai daya tahan paling tinggi terhadap zat asing yang masuk. Fetus yang hidup melakukan perbaikan kembali sel-sel yang telah rusak atau mati dengan sel-sel yang baru sehingga memungkinkan untuk bertahan hidup. Kematian intrauterus seperti resorpsi dan fetus yang mati kemungkinan disebabkan oleh adanya kontraksi otot uterus selama masa organogenesis akibat pemberian ekstrak tanaman (Sumastuti, 2004).

## KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak

jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Tidak memberikan pengaruh terhadap jumlah fetus yang dikandung pada induk mencit. Secara statistik pemberian ekstrak jintan hitam tidak menurunkan pertumbuhan panjang ekstrimitas depan dan belakang fetus mencit (*Mus musculus* L.),serta tidak meningkatkan jumlah fetus yang mengalami malformasi.

Saran yang dapat diberikan dari penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa-senyawa pada ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) dan perlu dikaji ulang mengenai dosis optimal yang sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan fetus mencit (*Mus musculus* L.).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti, R., P. Ramadheni., N. I. Putri. (2017). Uji Aktivitas Estrogenikekstrak Etanol Jintan Hitam (*Nigella Sativa* L.) Terhadap Perkembangan Uterus Tikus Putih Betina. *Jurnal Scientia*. 7(1): 49-55.
- Agusta, A. (2001). *Awas! Bahaya Tumbuhan Obat*. [Internet]. Terdapat pada: <http://www.indonesia.com/> Diakses pada : 20 September 2019.
- Andriani, Y. (2015). *Efek Paparan Asap Rokok Pada Model Mencit Selama Fase Organogenesis dan Pertumbuhan*. Universitas Andalas. Padang.
- Banerjee S., A. O. Kaseb, Z. Wang, D. Kong, M. Mohammad, S. Padhye, F. H. Sarkar and R. M. Mohammad. 2009. Antitumor Activity of Gemcitabine and Oxaliplatin Is Augmented by Thymoquinone in Pancreatic Cancer. *Cancer Res*. 69:5575–5583.
- Dewoto, H. R. (2007). *Farmakologi dan Terapi :Vitamin dan Mineral Edisi 5*. Balai Penerbit FK UI. Jakarta.
- Egwuche, R. U., A. A. Odetola, O. L. Erukainure. (2011). Preliminary Investigation into the Chemical Properties of *Peperonia pellucida* L. *Research Journal of Phytochemistry* 5 (1) : 48-53.
- Hendrik. (2005). *Habbatus sauda', Thibbun Nabawiy Dalam Menangani Berbagai Penyakit dan Memelihara kesehatan Tubuh*. Surakarta: Pustaka AlUmmat, pp: 77-110.
- Jacobsens, K. L., Picciotto. M.R., Heath C.J., Frost. S.J., Tsou. K.A., Dwan. R. A., Jackowski. M. P., Contable. R. T. and Mencl. W. E. (2007) Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke Modulates the Development of White Matter Microstructure. *The Journal of Neuroscience*, 27(49):13491–13498
- Keshri, G., M. M. Singh., V. Lakshmi., and V. P. Kamboj. (1995). Post-Coital Contraceptive Efficacy of The Seeds of *Nigella sativa* in Rats, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 39(1): 59-62.
- Mangkoewidjojo dan Smith. (1998). *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. UI Press. Jakarta.
- Nigg, H. N. and Seigler. (1992). *Phytochemical Resources For Medicine And Agriculture*. *Planum Press*, New York. 260-276.
- Roza F. N., N. Nurcahyani, H. Busman. (2016). Efek Teratogenik Ekstrak Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) Terhadap Jumlah Fetus, Panjang Ekstrimitas Depan Dan Belakang, Serta Malformasi Fetus Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Ilmiah Biologi Eksperimen dan Keanekaragaman Hayati*. 3(1): 17-26.
- Santoso, H.B. (2006). Pengaruh Kafein Terhadap Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Biologi*. X: 39-48.
- Setyawati, I. (2009). Morfologi Fetus Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees). *Jurnal Biologi*. XIII (2) : 41-44.
- Shoieb, A. M., M. Elgayyar, P. S. Dudrick, J. L. Bell, P. K. Tithor. 2003. In Vitro Inhibition Of Growth And Induction Of Apoptosis In Cancer

- Cell Lines By Thymoquinone. *Int J Oncol.* 22(1): 107-13.
- Sumastuti, R. (2004). Pengaruh Infus Daun dan Buah Makuta Dewa Pada Rahim Marmot. *Medika* 30(1). 16-23.
- Tetrasiwi, E. N. (2012). Pengaruh Pemberian Serbuk Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Terhadap Embriogenesis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.