

PENGAMATAN PERILAKU ANAK TIKUS DARI INDUK YANG DIBERI KOMBINASI EKSTRAK DAUN JATI BELANDA DAN EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK

¹Sri Peni Fitrianisih, ²Elin Y. Sukandar, dan ³Kusnandar Anggadiredja

¹Program Studi Farmasi FMIPA UNISBA, Jl. Taman Sari No. 1 Bandung 40116

^{2,3}Sekolah Farmasi ITB, Jl. Ganessa 10 Bandung

E-mail: sri_peni@yahoo.com

Abstrak. Telah dilakukan pengamatan perilaku anak tikus dari induk tikus galur Wistar yang diberi kombinasi ekstrak daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) dan ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Dosis kombinasi ekstrak daun jati belanda (JB) dan ekstrak rimpang temulawak (TL) yang diberikan adalah kombinasi JB40+TL20; JB240+TL120; serta JB700 +TL350 mg/kg bb, yang diberikan secara oral pada hari pertama sampai hari ke-18 kehamilan tikus. Induk tikus dibiarkan melahirkan dan memelihara anaknya. Anak tikus yang dilahirkan, diamati perilakunya meliputi uji refleks motoris (umur 5, 6, dan 7 hari) dan uji koordinasi neuromuskular (umur 8, 10, dan 12 hari). Refleks motoris diuji dengan uji reflek membalik tubuh dari telentang jadi tegak, uji refleks menghindari tepi curam, dan uji refleks geotaksis negatif. Koordinasi neuromuskular diuji dengan aktivitas berenang yang meliputi arah berenang, sudut berenang, dan penggunaan anggota badan. Hasil pengujian refleks motoris dan koordinasi neuromuskular, tidak terlihat perbedaan bermakna dibandingkan kontrol. Kecuali anak tikus dari induk yang diberi kombinasi JB240+TL120 mg/kg bb menunjukkan nilai arah berenang pada umur 8 hari yang lebih rendah ($p < 0,05$) dibandingkan kontrol. Tetapi dari semua parameter pengujian, dapat disimpulkan bahwa kombinasi JB40+TL20, JB240+TL120, serta JB700+TL350 mg/kg bb tidak mempengaruhi perilaku normal anak tikus yang dilahirkan.

Kata kunci : daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.), rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), uji refleks motoris, uji aktivitas berenang.

1. Pendahuluan

1.1 Latar Belakang.

Penggunaan obat tradisional sudah dikenal sejak jaman dahulu, selain untuk pengobatan juga digunakan sebagai pencegahan penyakit dan pemeliharaan kesehatan. Namun demikian sampai sejauh ini belum banyak yang meneliti atau melaporkan mengenai efek sampingnya. Tanaman jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) sudah lama dikenal di Indonesia, yang secara empirik digunakan sebagai obat tradisional. Berdasarkan pustaka, daun jati belanda digunakan sebagai pelangsing tubuh dan rimpang temulawak digunakan pada pengobatan penyakit hati dan ginjal (Heyne, 1987).

Kandungan kimia rimpang temulawak terdiri atas beberapa fraksi, yaitu fraksi pati, kurkuminoid dan minyak atsiri (Sidik, 1993). Penelitian Yasni dkk. (1991) melaporkan bahwa temulawak dapat memperbaiki gejala diabetes pada tikus, menurunkan tingginya glukosa dan trigliserida dalam serum, dan mengurangi terbentuknya linoleat dari arakhidonat dalam fosfolipid hati. Penelitian Yasni dkk. (1993) melaporkan bahwa temulawak menurunkan konsentrasi trigliserida dan fosfolipid serum, kolesterol hati, dan meningkatkan kolesterol HDL serum dan apolipoprotein A-1 pada tikus.

Secara umum, senyawa yang terkandung dalam daun jati belanda adalah senyawa golongan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan zat lendir (Depkes RI, 2000). Beberapa penelitian telah dilakukan terhadap daun jati belanda. Rahardjo dkk (2005), melaporkan bahwa ekstrak etanol daun jati belanda menghambat aktivitas enzim lipase serum *Rattus norvegicus* secara bermakna, tetapi tidak menimbulkan perbedaan pertambahan berat badan yang bermakna (Rahardjo, 2005). Menurut penelitian Arif tahun 1992 dilaporkan bahwa infus daun jati belanda menunjukkan efek hipoglikemik pada kelinci yang dibuat hiperlipidemik (Depkes RI, 1996).

Dalam usaha penemuan obat baru yang berasal dari tanaman, tahap pengujian toksisitas dan keamanan merupakan tahap awal yang harus dilalui. Kombinasi ekstrak air daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak sudah dibuktikan secara ilmiah sebagai antihiperlipidemia. Dari penelitian Nurdewi (2008) dan Pertiwi (2009) diketahui bahwa kombinasi ekstrak air daun jati belanda (JB) dan ekstrak etanol rimpang temulawak (TL) dosis kombinasi JB 25 dan TL 12,5 mg/kg bb, kombinasi JB 40 dan TL 10 mg/kg bb serta kombinasi JB 20 dan TL 10 mg/kg bb mempunyai aktivitas antihiperlipidemia. Berdasarkan uji teratogenik yang telah dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa kombinasi ekstrak air daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak tidak menyebabkan adanya kecacatan janin. Tetapi walaupun tidak bersifat teratogenik secara fisik, ada kemungkinan berpengaruh pada perilaku anak tikus yang dilahirkan. Jadi untuk melihat keamanan dari penggunaan kombinasi ekstrak air daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak pada kehamilan, maka dilakukan pengujian laboratorium yaitu pengamatan perilaku anak tikus yang dilahirkan.

Telah diketahui bahwa pemberian suatu teratogen pada kehamilan, dapat mengakibatkan kelainan struktural organ-organ tubuh, dan dapat menyebabkan kelainan fungsional terutama fungsi sistem saraf pusat. Gangguan fungsional sistem saraf pusat dapat terjadi, karena perkembangan sistem ini masih terus berlangsung pada tahap pascaorganogenesis, bahkan pada tahap pascalahir. Pemberian suatu teratogen akan lebih berpengaruh terhadap perkembangan sistem saraf, karena masa maturasinya yang panjang. Kelainan-kelainan yang muncul dimanifestasikan sebagai perubahan-perubahan halus, misalnya berupa penyimpangan perilaku anak, yang secara morfologi tampak normal. Beberapa kelainan fungsional itu, bahkan mungkin baru muncul setelah anak menjadi dewasa (Surjono, 1997).

Jati belanda dan temulawak merupakan tanaman obat yang banyak digunakan masyarakat, dan tidak tertutup kemungkinan digunakan oleh ibu hamil. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian pascalahir untuk melihat pengaruh pada perilaku anak.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat diidentifikasi masalah apakah kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak yang diberikan setiap hari pada periode kehamilan tikus mempengaruhi perilaku anak tikus yang dilahirkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari pengaruh kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak yang diberikan pada periode kehamilan tikus dengan mengamati perilaku anak tikus yang dilahirkan.

1.4 Kegunaan Penelitian

Penelitian ini ditujukan untuk keamanan manusia, dan hasilnya diharapkan memberikan informasi bermanfaat tentang keamanan penggunaan kombinasi daun jati belanda dan rimpang temulawak bila digunakan oleh ibu hamil.

2. Percobaan

2.1 Bahan

Ekstrak air daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.), ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), Metotreksat, NaCl fisiologis 0,9%.

2.2 Alat

Kaca objek, mikroskop, *freeze drier*, *rotary evaporator*.

2.3 Hewan Uji

Tikus dewasa jantan dan betina galur Wistar, berumur antara 10-12 minggu dengan bobot badan 150-200 g yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung.

2.4 Pembuatan Ekstrak

Simplisia daun jati belanda diekstraksi dengan direbus hingga mendidih dan dibiarkan mendidih selama 30 menit. Selanjutnya disaring, dan dikeringbekukan dengan alat *freeze drier* hingga diperoleh ekstrak serbuk. Simplisia rimpang temulawak diekstraksi dengan etanol menggunakan metode maserasi. Ekstrak dikumpulkan dan diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

2.5 Penyiapan Hewan Percobaan

Penelitian diawali dengan tahap aklimatisasi selama satu minggu, pada saat tersebut dilakukan pengamatan aktivitas dan penimbangan bobot badan setiap hari. Pada tikus betina, dilakukan pemeriksaan apusan vagina. Tikus betina yang berada pada fase estrus (ditandai dengan adanya sel tanduk pada apusan vagina) dikawinkan dengan tikus jantan selama satu malam. Keesokan harinya dilakukan pembuktian perkawinan dengan cara tikus betina diamati vaginanya dan tikus dinyatakan kawin bila ditemukan sumbat vagina atau adanya sperma pada pemeriksaan apusan vagina, dan dihitung sebagai kehamilan hari ke nol. Hewan uji yang telah dipastikan hamil dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan sediaan uji diberikan setiap hari secara oral pada hari pertama sampai 18 kehamilan.

2.6 Pengamatan Perilaku Anak Tikus

Untuk melihat pengaruh kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak terhadap fase pascalahir, induk tikus dibiarkan melahirkan dan memelihara anaknya sampai umur 21 hari. Anak tikus yang dilahirkan, dilakukan pengujian meliputi refleks motoris dan aktivitas berenang.

2.7 Hasil Percobaan Dan Pembahasan

Kombinasi daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) dan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai obat alternatif dalam mengobati penyakit hiperlipidemia dan diabetes. Penelitian terhadap efek antihiperlipidemia dan antidiabetes kombinasi ekstrak air daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak telah dilakukan dan dapat dibuktikan bahwa ekstrak air daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak berkhasiat sebagai antihiperlipidemia (Nurdewi, 2008 dan Pertiwi, 2009) dan antidiabetes pada hewan uji (Yuliet, 2009).

Melihat potensi kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak yang besar untuk dikembangkan sebagai obat alternatif dalam mengobati hiperlipidemia dan diabetes, untuk keamanan penggunaan kombinasi tersebut pada kehamilan, selanjutnya dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak terhadap fase pascalahir hewan uji.

Daun jati belanda diekstraksi melalui proses infus dengan aqua destilata karena ekstrak air menunjukkan efek yang lebih baik sebagai antihiperlipidemia dibandingkan ekstrak etanol. Sedangkan rimpang temulawak diekstraksi melalui cara maserasi dengan etanol 95% karena ditujukan untuk optimalisasi perolehan kurkumin. Ekstraksi yang dilakukan memberikan rendemen sebesar 10,54% untuk ekstrak jati belanda dan 13,62% untuk ekstrak temulawak.

Dalam penelitian pengaruh kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak terhadap fase pascalahir ini dipilih tikus sebagai hewan percobaan karena tikus memiliki lama kehamilan yang singkat (20-22 hari), jumlah janin yang dilahirkan banyak dan pemeliharaan yang mudah. Selain itu, tikus memiliki masa estrus yang cukup singkat (4-5 hari), dan proses kawin mudah dikenali dari keberadaan sperma pada apusan vagina atau adanya sumbat vagina (Palmer, 1977).

Dari penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak tidak menunjukkan efek teratogenik pada janin tikus. Dan untuk melihat pengaruh kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak terhadap fase pascalahir, dilakukan pengamatan perilaku anak tikus. Induk tikus dibiarkan melahirkan dan memelihara anaknya sampai umur 21 hari. Anak yang dilahirkan, diamati aktivitas motorik dan koordinasi neuromuskularnya. Hasil pengamatan kehamilan induk dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengamatan Kehamilan Induk dan Kelulushidupan Anak Tikus

Parameter	Kelompok Perlakuan						
	Normal	Kombinasi JB40+TL20 mg/kg bb	p	Kombinasi JB240+TL120 mg/kg bb	p	Kombinasi JB700+TL350 mg/kg bb	P
Jumlah induk	5	5	-	5	-	5	-
Lama kehamilan (hari)	21,00±0,00	21,20±0,45	0,43	21,20±0,45	0,43	21,20±0,45	0,43
Jumlah anak lahir hidup	9,20±1,30	9,20±1,92	1,00	8,60±1,82	0,56	10,00±1,22	0,44
Jumlah anak lahir cacat	0	0	-	0	-	0	-
Berat lahir anak (g)	5,43±0,32	5,44±0,36	0,95	5,31±0,23	0,56	5,31±0,29	0,54
Indeks lulus hidup pada umur 4 hari	98,18%	98,33%	0,93	100%	0,31	100%	0,31
Indeks lulus hidup pada umur 4-21 hari	100%	98,18%	0,66	97,78%	0,59	95%	0,24
Indeks lulus hidup pada umur 21 hari - 7 minggu	100%	100%	-	100%	-	100%	-

Ket.: p = kebermaknaan perbedaan masing-masing kelompok uji terhadap kontrol

$$\text{Indeks lulus hidup pada umur 4 hari} = \frac{\text{Jumlah anak hidup pada umur 4 hari}}{\text{Jumlah anak lahir hidup}} \times 100\%$$

$$\text{Indeks lulus hidup pada umur 4-21 hari} = \frac{\text{Jumlah anak hidup pada umur 21 hari}}{\text{Jumlah anak hidup pada umur 4 hari}} \times 100\%$$

$$\text{Indeks lulus hidup pada umur 21 hari-7 minggu} = \frac{\text{Jumlah anak hidup pada umur 7 minggu}}{\text{Jumlah anak hidup pada umur 21 hari}} \times 100\%$$

Pada penelitian pascalahir ini, tidak dilakukan pengamatan pada kelompok pembandingan yang diberi metotreksat, karena pada penelitian awal tikus yang diberi metotreksat 5 mg/kg bb, semua induk tikus mengalami keguguran dan mati. Pemaparan beberapa obat seperti thalidomid, dan metilmerkuri dapat menyebabkan perkembangan embrionik abnormal, yang disebut teratogenesis. Beberapa zat dapat menginduksi abnormalitas pada perilaku keturunannya. Abnormalitas yang terjadi contohnya fetal alcohol, fetal hydantoin, dan fetal trimetadon syndrome. Zat-zat yang menyebabkan sindrom ini diklasifikasikan sebagai teratogen perilaku (Vorhess, 1979). Pengamatan pascalahir pada anak tikus yang induknya diberi kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak dilakukan untuk mengetahui keadaan fungsi saraf anak tikus. Pengujian fase pascalahir yang dilakukan sesuai dengan pengujian yang dilakukan Kihara (2000 dan 2001) serta OECD (2007).

Tabel 4. Refleks Motoris Anak Tikus Umur 5, 6 dan 7 hari

Parameter	Kelompok Perlakuan						
	Normal	Kombinasi JB40+TL20 mg/kg bb	p	Kombinasi JB240+TL120 mg/kg bb	P	Kombinasi JB700+TL350 mg/kg bb	p
Jumlah anak tikus yang diuji	40	40		40		40	
Uji Righting Reflex							
Laju Keberhasilan (%)	85,00	85,00	1,00	80,00	0,44	80,00	0,44

Waktu Tanggap (detik)	1,86±0,33	1,86±0,17	0,99	1,93±0,54	0,83	1,94±0,68	0,80
Uji Menghindari Tepi Curam							
Laju Keberhasilan(%)	92,50	95,00	0,68	92,50	1,00	95,00	0,68
Waktu Tanggap (detik)	8,63±5,58	8,62±2,60	0,99	9,01±3,95	0,88	9,27±3,06	0,80
Uji Geotaksis Negatif							
Laju keberhasilan (%)	65,00	65,00	1,00	62,50	0,87	53,00	0,40
Waktu Tanggap (detik)	31,49±5,64	33,72±10,03	0,74	34,18±13,14	0,69	36,02±4,22	0,50

Ket.: p = kebermaknaan perbedaan masing-masing kelompok uji terhadap kontrol

$$\text{Laju keberhasilan} = \frac{\text{Jumlah anak tikus yang positif melakukan refleks}}{\text{Jumlah anak tikus yang diuji}} \times 100\%$$

Waktu tanggap = waktu yang diperlukan anak tikus untuk melakukan refleks

Perkembangan koordinasi neuromuskular yang diuji dengan uji aktivitas berenang ditampilkan pada Tabel 5. Pada pengamatan aktivitas berenang anak tikus, terlihat pada umur 8 hari nilai arah berenang kelompok kombinasi JB 240 dan TL 120 mg/kg bb secara bermakna lebih rendah ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada parameter uji lainnya. Efek rendahnya nilai arah berenang anak tikus pada umur 8 hari bersifat dapat pulih, terlihat pada tidak berbeda bermaknanya nilai arah berenang pada umur 10 dan 12 hari. Dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara semua kelompok uji dan kelompok kontrol untuk sudut dan penggunaan anggota badan umur 8, 10 dan 12 hari. Sehingga dapat dikatakan bahwa kombinasi ekstrak daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak tidak mempengaruhi perkembangan koordinasi neuromuskular anak tikus yang dilahirkan.

Tabel 5. Aktivitas Berenang Anak Tikus Umur 8, 10 dan 12 Hari

Parameter	Kelompok Perlakuan						
	Normal	Kombinasi JB40+TL20	p	Kombinasi JB240+TL120	p	Kombinasi JB700+TL350	p
Jumlah anak tikus yang diuji	40	40	-	40	-	40	-
Umur 8 hari							
- Arah Berenang	2,55±0,30	2,28±0,76	0,48	1,58±0,65*	0,02	2,30±0,56	0,52
- Sudut Berenang	2,93±0,62	2,40±1,09	0,25	2,30±0,54	0,17	2,93±0,23	1,00
- Penggunaan Anggota Badan	1,00±0,00	1,00±0,00	-	1,00±0,00	-	1,00±0,00	-
Umur 10 hari							
-Arah Berenang	2,70±0,26	2,50±0,42	0,40	2,35±0,45	0,15	2,63±0,29	0,75
-Sudut Berenang	3,30±0,36	3,35±0,21	0,82	3,20±0,49	0,64	3,25±0,18	0,82
-Penggunaan Anggota Badan	1,00±0,00	1,00±0,00	-	1,00±0,00	-	1,00±0,00	-
Umur 12 hari							
-Arah Berenang	2,75±0,09	2,68±0,30	0,58	2,48±0,14	0,06	2,75±0,23	1,00

-Sudut Berenang	3,75±0,36	3,65±0,39	0,66	3,40±0,41	0,14	3,60±0,22	0,51
-Penggunaan Anggota Badan	1,00±0,00	1,00±0,00	-	1,00±0,00	-	1,00±0,00	-

Ket.: p = kebermaknaan perbedaan masing-masing kelompok uji terhadap kontrol

* Berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$)

Hasil pengamatan perilaku dan aktivitas motorik anak tikus umur 25 hari (tidak ditampilkan). Aktivitas motorik dan rasa ingin tahu memiliki sifat yang sejalan dengan kemampuan belajar hewan. Secara umum, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan. Semua anak tikus pada tiap-tiap kelompok menunjukkan aktivitas motorik dan pernapasan normal, mempunyai kemampuan kerja otot yang baik yang diuji dengan menggelantung dan retablismen, menunjukkan reaksi positif refleksi pineal dan kornea, serta respon tertutup induksi rasa sakit (uji Hafner) dan fleksi. Dan tidak teridentifikasi adanya straub, piloereksi, ptosis, lakrimasi, salivasi, vokalisasi, tremor, kejang, dan writhing. Dengan demikian, pemberian kombinasi ekstrak tidak mempengaruhi perilaku anak tikus.

3. Kesimpulan

Dari hasil pengamatan pascalahir pada penelitian tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun jati belanda dan ekstrak etanol rimpang temulawak dosis kombinasi JB40+TL20 mg/kg bb, kombinasi JB240+TL120 mg/kg bb, serta kombinasi JB700+TL350 mg/kg bb tidak mempengaruhi perilaku normal anak tikus.

4. Daftar Pustaka

- Depkes RI (1996) : Efek Infus Daun Jati blanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) terhadap fraksi lipid darah kelinci, Arif, A. 1992; FL FKUI, *Penelitian Tanaman Obat di Beberapa Perguruan Tinggi di Indonesia*, VIII, Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi Depkes RI, Jakarta, 86.
- Depkes RI (2000) : *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, Jilid 1, Jakarta, 85, 125.
- Heyne, K. (1987) : *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Jilid I, terjemahan Badan Litbang Kehutanan, Koperasi Karyawan Departemen Kehutanan, Jakarta Pusat, 601-602.
- Kihara, T., Surjono, T.W., Sakamoto, M., Matsuo, T., Yasuda, Y., dan Tanimura, T. (2001) : Effects of Prenatal Rubratoxin-B Exposure on Behaviours of Mouse Off spring, *Toxicological Sciences*, **61**, 368-373.
- Nurdewi (2008) : *Kajian Aktivitas Antihiperlipidemia Kombinasi Ekstrak Air Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lamk.) dan Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*, Skripsi, Dept. Farmasi, FMIPA, ITB, Bandung, 50.
- OECD (2007) : *Draft Guidance Document on Mammalian Reproductive Toxicity Testing and Assessment*, OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 43.
- Palmer, A.K. (1977) : *The Design of Subprimate Animal Studies*, 215 – 446 dalam Wilson, J.G dan Fraser, F.G., *Handbook of Teratology* Vol. IV Research Procedures and Data Analysis, Plenum Press, New York.
- Pertiwi, D. (2009) : *Efek Antihiperlipidemia Ekstrak Daun Guazuma ulmifolia dan Ekstrak Rimpang Curcuma xanthorrhiza Serta Kombinasinya Pada Tikus Wistar*, Skripsi Sarjana, Program Studi Sains dan Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB, Bandung.

- Rahardjo, S.S., Ngatijan, Pramono, S., (2005) : Influence of Etanol Extract of Jati Belanda Leaves (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) On Lipase Enzym Activity of *Rattus norvegicus* Serum, *Inovasi Vol.4*, Penerbit Persatuan Pelajar Indonesia di Jepang (PPI Jepang), Jepang, 48-54.
- Surjono, T. W., (1997) : *Pengaruh Pendedahan Pralahir Rubratoksin B terhadap Perkembangan Pralahir dan Perilaku Pascalahir serta Penampilan Reproduksi Turunan F1 Mencit (Mus musculus) Swiss Webster*, Disertasi Program Doktor, Departemen Farmasi, FMIPA, ITB, Bandung.
- Vorhess, C.V., Brunner, R.L., Butcher, R.E. (1979) : Psychotropic Drugs as Behavioral Teratogens, *Science*, Vol. **205**, 1220-1225.
- Yasni, S., Imaizumi, K., Nakamura, M., Aimoto, J., Sugano, M. (1993) : Effects of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and curcuminoids on the level of serum and liver lipids, serum apolipoprotein A-1 and lipogenic enzymes in rats. *Fd Chem Toxic* 31(3), 213-218.