



JURNAL YOGA DAN KESEHATAN

FAKULTAS BRAHMA WIDYA

UNIVERSITAS HINDU NEGERI I GUSTI BAGUS SUGRIWA DENPASAR

E-ISSN: 2722-9440

P-ISSN: 2621-0185



<http://ejournal.ihdn.ac.id/index.php/jyk>

Uji Teratogenik Ekstrak Etanol Biji Beligo (*Benincasa Hispida* (Thunb.) Cogn.) Pada Mencit Betina (*Mus Musculus*)

Nur Alim¹, Mustainah², Sri Sulistyawati Anton³, Rusman
Hasanuddin⁴, Muhammad Ihsan⁵, Ni Ketut Sinarsih⁶

^{1,2,4,5}Universitas Islam Makassar

^{3,6}Universitas Hindu Negeri I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar

Diterima 19 September 2023, direvisi 29 September 2023, diterbitkan 30 September 2023

e-mail: nuralim.dty@uim-makassar.ac.id

ABSTRAK

Selama kehamilan, janin dapat mengalami efek yang tidak dikehendaki dari penggunaan obat herbal dan kimia, terutama pada fase embrionik organogenesis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) mempengaruhi mencit betina (*Mus musculus*). Penelitian ini melibatkan pengujian teratogenik menggunakan 16 ekor mencit sebagai hewan uji dan ekstraksi melalui maserasi dengan pelarut etanol 70%. Hewan-hewan ini dibagi menjadi 4 kelompok. Pada kelompok perlakuan, ada tiga betina dan satu jantan dalam setiap kelompok. Kelompok I kontrol negatif diberi Na-CMC 1%, kelompok II, III, IV diberi ekstrak etanol biji beligo dengan dosis masing-masing 140 mg/kgBB, 280 mg/kgBB dan 420 mg/kgBB. Semua kelompok diberikan sediaan selama hari ke-6 sampai ke-15 masa kebuntingan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji beligo memberikan efek penuh pada fetus mencit. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji beligo dengan dosis 140 mg/kgBB, 280 mg/kgBB, dan 420 mg/kgBB tidak memiliki efek teratogenik pada fetus mencit.

Kata Kunci : *Beligo Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn; Teratogenik; Obat herbal

ABSTRACT

*Using pharmaceutical and herbal medications while pregnant can have negative consequences on the fetus, especially at the embryonic organogenesis stage. This study aims to determine the teratogenic effect of beligo seeds (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) on female mice (*Mus musculus*). 16 mice were separated into 4 groups for the teratogenic testing, which involved extraction by maceration using 70% ethanol. Each group consists of 3 females and 1 male in the treatment group. Negative control group I was given 1 % Na-CMC, groups II, III, IV were given ethanol extract of beligo seeds at doses of 140 mg/kgBB, 280 mg/kgBB and 420 mg/kgBB, respectively. All groups were given preparations during days 6-15 of pregnancy. The results showed that the ethanol extract of beligo seeds in mice fetuses was 100% complete. Conclusion, Beligo seed ethanol extract at doses of 140 mg/kgBB, 280 mg/kgBB and 420 mg/kgBB does not cause teratogenic effects.*

*Keywords : Beligo *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn; Teratogeni; Herbal medicine*

I. PENDAHULUAN

Teratogenik merupakan suatu sifat yang mengganggu proses reproduksi dengan mempengaruhi genetik (DNA atau kromosom), dan menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan embrio atau janin sehingga dapat terjadinya kelainan kongenital (cacat bawaan). Trimester pertama kehamilan memiliki risiko janin yang paling tinggi. Periode sepuluh minggu pertama, yang merupakan tahap perkembangan seluruh tubuh utama, dikenal sebagai organogenesis. Paparan obat selama masa organogenesis dapat berisiko mengganggu pembentukan organ-organ pada janin sehingga mengakibatkan kecacatan pada janin seperti bibir sumbing atau malformasi jantung (Nelly, 2015; Anita, 2021).

Selama kehamilan, penggunaan obat herbal dan kimia dapat memiliki efek yang tidak dikehendaki pada janin. Ini terutama berlaku pada fase embrionik dan organogenesis, di mana risiko kecacatan pada janin dapat meningkat. Selama kehamilan, ibu dan janin selalu terhubung satu sama lain. Ibu hamil harus berhati-hati saat mengonsumsi obat karena dapat menembus plasenta. Plasenta obat dapat mengalami biotransformasi dan menghasilkan senyawa reaktif yang bersifat teratogenik. Obat-obatan ini dapat merusak janin selama perkembangan (Depkes RI, 2006). Penggunaan obat berulang dapat menyebabkan akumulasi pada janin, terutama pada janin yang belum memiliki sistem metabolisme yang berfungsi secara sempurna. Ini dapat menyebabkan masalah bagi janin ibu hamil (Mulyadi dkk.,2020).

Tanaman yang sering digunakan di Indonesia sebagai bahan obat adalah beligo yang secara empiris digunakan sebagai obat untuk mengatasi demam, tipes, dan aprodisiak. Daging buah dan biji tanaman adalah bagian tanaman yang paling sering digunakan. Ekstrak biji beligo mengandung flavonoid, terpenoid dan alkaloid. Secara farmakologi, telah terbukti berfungsi

sebagai laksatif, diuretik, dispepsia, dan antiinflamasi. Selain itu, mereka memiliki efek hipoglikemik, hipolipidemik, dan antikanker (Chen and Huang, 2019; Kumar *et al.*, 2020; Rusdi, 2017).

Ibu hamil sering kali mengalami kondisi stres tinggi secara psikologis. Peristiwa psikologis seperti tingkat stres yang tinggi, kecemasan atau depresi dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi kehamilan sehingga dapat menyebabkan pre-eklamsia serta meningkatkan tekanan darah dan kelebihan protein dalam urine. Ibu hamil juga sering mengalami sakit kepala, pengelihatan yang kabur atau berbayang secara mendadak, serta bengkak di wajah dan jari-jari tangan, sehingga Ibu hamil merasa kesulitan untuk mengonsumsi obat kimia sintetik dan memilih obat tradisional untuk dikonsumsi (Sulistyawati, 2011; Viana, 2011).

Menurut penelitian Qadrie (2009), ekstrak etanol biji buah beligo memiliki efek analgesik (antinosiseptif) dan antipiretik yang kuat pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB. Dalam penelitian tambahan yang dilakukan oleh Gill *et al.* (2010), ekstrak etanol biji beligo pada dosis 100, 200, dan 300 mg/kg BB memiliki efek analgesik dan antiinflamasi, dengan penurunan volume kaki yang signifikan dibandingkan dengan obat sintetik morfin dan natrium diklofenak. Studi Alim (2022) menunjukkan bahwa ekstrak biji buah beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) memiliki efek antihipertensi pada dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB berdasarkan pengukuran tekanan darah, ekspresi mRNA gen nitrat oksida (NO) Angiotensin II, Endotelin-1 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME.

Berdasarkan penjelasan ini, masalah penelitian ini adalah Apakah ada hubungan antara ekstrak etanol biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) dan efek toksik pada mencit (*Mus musculus*). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek teratogenik biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) terhadap mencit (*Mus musculus*). Manfaat penelitian ini untuk menambah pengetahuan tentang efek teratogenik ekstrak etanol biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) terhadap mencit (*Mus musculus*) dan menjadi referensi untuk penelitian yang akan datang.

II. METODE

A. Bahan

Penelitian ini menggunakan aquadest, biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.), etanol 70%, eter, larutan Na-CMC 1%, dan mencit (*Mus musculus*).

B. Pengambilan Sampel

Sampel penelitian berupa buah beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) yang diperoleh di Dusun Daulele yang terletak di Desa Lembang Lohe, Kecamatan Kajang, Kabupaten Bulukumba, Provinsi Sulawesi Selatan.. Titik Koordinat: Lintang Selatan $5^{\circ}36'21.06''$ (S), Bujur Timur $120^{\circ}35'70.87''$ (E), Waktu 09:02 AM GMT +08:00.

C. Pengolahan Sampel

Setelah dicuci dengan air mengalir, buah beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) dikupas, dipisahkan bijinya, dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, diblender dan diayak dengan ayakan mesh 40 kemudian ditimbang.

D. Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Beligo

Ekstraksi dilakukan melalui proses maserasi dengan pelarut etanol 70%, serbuk simplisia biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) ditimbang sebanyak 332,39 g kemudian dimasukkan ke dalam tempat maserasi. Terlebih dahulu, cairan penyari dengan etanol 70% ditambahkan ke dalam sampel hingga mengembang. Setelah itu, etanol 70% ditambahkan lagi hingga simplisia terendam. ditutup dan dibiarkan selama tiga kali dua puluh empat jam dengan pengadukan sesekali dalam bejana yang tertutup dan tidak terpapar cahaya. Disaring untuk membedakan filtrat dan ampasnya. Setelah ampas diremaserasi kembali dengan pelarut etanol 70%, filtrat dikumpulkan dan diuapkan dengan evaporator rotasi untuk mendapatkan ekstrak kental. Timbang, hitung rendamennya.

E. Pembuatan Na-CMC 1% b/v

Na-CMC sebanyak 1 gram dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam lumpang yang berisi air panas sambil diaduk hingga terbentuk larutan yang homogen. Larutan ini kemudian ditambahkan volumenya hingga 100 mL, kemudian didinginkan dan dimasukkan ke dalam botol.

F. Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Biji Beligo

Dosis ekstrak biji beligo adalah 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB, dan 420 mg/kg BB. Dosis 140 mg/kg BB dibuat dengan cara ekstrak etanol biji beligo yang di timbang 0,42 g, dosis 280 mg/kg BB ekstrak etanol biji beligo yang ditimbang 0,84 g, sedangkan dosis 420 mg/kg BB ekstrak etanol biji beligo yang ditimbang 1,26 g, Setelah itu, 1% Na-CMC dimasukkan ke

dalam lumpang. Kemudian, masukkan ke labu tentukur 100 mililiter dan cukupkan volumenya sampai ada tanda batas. Kemudian, kocok sampai homogen.

G. Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit betina (*Mus-musculus*) usia dua hingga tiga bulan dengan berat badan rata-rata dua puluh hingga tiga puluh gram. Hewan ini sehat dan telah dilatih untuk menyesuaikan diri dengan lingkungannya selama satu minggu. Mencit ditimbang satu per satu, lalu dibagi menjadi empat kelompok, dengan satu mencit jantan dan empat mencit betina di masing-masing.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Enam belas mencit yang diuji dibagi menjadi empat kelompok perlakuan, masing-masing dengan satu mencit jantan dan tiga mencit betina. Setelah itu, mencit diberikan kepada empat kelompok sebagai berikut:

- Kelompok Pertama diberi Na-CMC 1% sebagai kontrol negatif
- Kelompok Kedua diberikan ekstrak etanol biji beligo 140 mg/kg BB
- Kelompok Ketiga diberikan ekstrak etanol biji beligo 280 mg/kg BB
- Kelompok Keempat diberikan ekstrak etanol biji beligo 420 mg/kg BB

H. Pengawinan Hewan Uji

Mencit betina dan jantan dikawinkan secara alami dalam satu kandang. Setelah itu, mencit betina dikeluarkan dari kandang dan diamati untuk mengetahui apakah ada sumbat vagina atau tidak. Jika ada bercak sumbat vagina, mencit dianggap kawin dan hari kebuntingan dihitung sebagai hari ke nol kebuntingan.

I. Pemberian Dosis Sediaan Uji

Sediaan uji diberikan pada mencit bunting secara oral setiap hari selama masa organogenesis, antara hari keenam dan lima belas dari kehamilan.

J. Pembedahan Hewan Uji

Pada hari ke 18 mencit betina dibedah untuk pemeriksaan fetus. Mencit mula-mula di timbang (bobot akhir), dibius dengan eter, dan didiamkan selama beberapa menit lalu ditarik ekor dan kepala secara bersamaan. Diletakkan terlentang diatas papan bedah. Dada mencit dioles dengan alkohol 70% sampai bagian perut. Ujung gunting digunakan untuk memotong

kulit pada bagian dada mencit sehingga isi perut dapat dilihat. Menggunting ujung uterus dan mengeluarkannya. Selanjutnya, uterus kemudian direndam dalam larutan natrium klorida 0,9%.

K. Pemeriksaan Fetus

Setelah menghitung jumlah fetus yang ada di dalam rahim, bagian uterus digunting perlahan. Setelah semua fetus dimasukkan ke dalam botol dan larutan bouin ditambahkan hingga batas botol, fetus dibiarkan selama 30 menit sebelum dibilas dengan air dingin. Pemeriksaan fisik dilakukan pada bagian tubuh yang dianggap abnormal dibandingkan dengan kontrol negatif, seperti ruas jari, telinga, mata, dan lainnya.

L. Tanda Hewan Uji yang Mengalami Kebuntingan

Sebelum pengujian dilakukan terhadap hewan coba, terlebih dahulu harus diketahui apakah hewan tersebut sudah mengalami kebuntingan atau belum. Adapun ciri-ciri hewan yang sudah mengalami kebuntingan dalam hal inimencit (*Mus musculus*) memiliki gerakan yang agresif, puting susu mencit sangat jelas terlihat, apabila ditekan pada bagian vagina mencit akan mengeluarkan cairan, bobot badannya meningkat, perutnya agak membesar.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan sampel biji beligo untuk mengetahui efek teratogenik biji beligo terhadap mencit. Biji beligo dimaserasi dengan pelarut etanol 70%. Metode ekstraksi secara maserasi dipilih karena metode ini tidak menggunakan pemanasan sehingga aman untuk senyawa yang tidak tahan terhadap suhu tinggi (Ditjen POM, 1979).

Tabel 1. Data Hasil Rendamen Ekstrak Etanol Biji Beligo

Berat sampel basah (g)	Berat sampel kering (g)	Jumlah Pelarut (ml)	Berat ekstrak (g)	% Rendamen
658,27	332,39	1600	7,5	2,25

Tabel 2. Hasil pengukuran bobot badan awal dan setelah pemberian ekstrak

Kelompok Perlakuan	Mencit	Bobot Badan Mencit (g)		
		Awal	Setelah Pemberian sediaan	% kenaikan
Kelompok I	1	28	41	31,70
Kontrol (-)	2	27	40	32,50
	3	26	38	31,57
Rata-rata		27	39,6	31,92
Kelompok II	1	26	44	40,90
EEBB 140 mg/kg BB (6-15)	2	26	41	36,58
	3	25	40	37,50
Rata-rata		25,6	41,6	38,32
Kelompok III	1	23	42	45,23
EEBB 280 mg/kg BB (6-15)	2	28	41	31,70
	3	26	41	36,58
Rata-rata		25,6	41,3	37,83
Kelompok IV	1	25	36	30,50
EEBB 420 mg/kg BB (6-15)	2	27	43	37,20
	3	24	40	40,00
Rata-rata		25,3	39,6	35,90

Keterangan :

EEBB (Ekstrak Etanol Biji Beligo)

Berat badan induk merupakan faktor dalam menentukan bagaimana suatu teratogen dapat mempengaruhi janin, oleh karena itu digunakan sebagai salah satu indikator gangguan. Selama fase organogenesis terjadi peningkatan berat badan induk mencit dapat dilihat pada (Tabel 2). Penurunan berat badan induk mencit merupakan tanda terhambatnya kemampuan janin untuk tumbuh dan berkembang, sehingga digunakan sebagai parameter teratogen pada mencit yang bunting (Santoso, 2006).

Tabel 3. Jumlah Fetus dan Jumlah Kecacatan

Dosis	Parameter Teratogenik			
	Jumlah fetus tiap ekor	Jumlah fetus	Jumlah kecatatan	Keterangan
Kelompok I Na-CMC 1 %	Mencit 1 =10			
	Mencit 2 = 8	25	0	100% Lengkap
	Mencit 3 = 7			
Kelompok II EEBB 140 mg/kg BB	Mencit 1 =12			
	Mencit 2 = 9	29	0	100% Lengkap
	Mencit 3 = 8			
Kelompok III EEBB 280 mg/kg BB	Mencit 1 =10			
	Mencit 2 = 9	29	0	100% Lengkap
	Mencit 3 =10			
Kelompok IV EEBB 420 mg/kg BB	Mencit 1 = 6			
	Mencit 2 =11	25	0	100% Lengkap
	Mencit 3 = 8			

Jumlah sepelahiran normal : 6-15 ekor (Malole dan Pramono, 1989)

Pembahasan

Studi ini memanfaatkan penggunaan hewan uji mencit jantan dan betina berbobot 20–30 gram. Empat mencit jantan sehat dan tidak cacat, dan dua belas mencit betina sehat, tidak bunting, dan telah melahirkan sebelumnya. Menggunakan mencit sebagai hewan laboratorium dan dalam penelitian karena siklus hidupnya yang relatif pendek, mudah dirawat, memiliki banyak anak sepelahiran, dan memiliki sifat anatomic dan fisiologi yang jelas. Mencit memiliki tingkat kesuburan yang sangat tinggi karena dapat menghasilkan lebih dari satu juta keturunan dalam waktu kurang lebih satu tahun. Produksi seksualnya berlangsung selama 7 hingga 8 bulan, dengan rata-rata 3 anak dilahirkan dan 6–12 anak per kelahiran (Priyambodo S, 2003).

Setelah fase estrus ditemukan, mencit jantan dan betina yang merupakan hewan nokturnal, dikawinkan pada sore hari dengan perbandingan 1:3 (1 jantan : 3 betina). Setiap pagi, sumbat vagina diperiksa untuk memastikan apakah mencit telah mengalami kopulasi dan berada hari kebuntingan ke-0 (Almahdy, 2011). Ciri-ciri mencit yang telah bunting memiliki gerakan yang agresif, puting susu yang sangat jelas terlihat, cairan yang dikeluarkan saat ditekan pada area vagina mencit, berat badan yang meningkat, dan perut membesar (Nugroho, 2018).

Dalam penelitian ini, dua belas mencit yang telah bunting dibagi menjadi empat kelompok, masing-masing dengan tiga mencit betina. Kelompok Na-CMC 1% sebagai kontrol negatif diberikan pada hari 6-15 kebuntingan, kelompok kedua diberikan dengan dosis 140

mg/kg BB pada hari 6-15 kebuntingan, kelompok tiga diberikan dengan dosis 280 mg/kg BB pada hari 6-15 kebuntingan dan kelompok empat diberikan dosis 420 mg/kg BB diberikan pada hari 6-15 kebuntingan.

Hasil pengukuran bobot badan (Tabel 2) menunjukkan bahwa kelompok I sebagai kontrol negatif yang diberikan suspensi Na CMC 1% ekstrak biji beligo dan dengan presentasi rata-rata 31,92 %. Kelompok II yang diberikan suspensi ekstrak biji beligo dengan presentasi rata-rata 38,32%. Kelompok III dengan dosis 280 mg/kg BB dengan presentasi rata-rata 37,83%. Pada kelompok IV dengan dosis 420 mg/kg BB terjadi penurunan dengan presentasi rata-rata 35,9%.

Hasil rata-rata presentase kenaikan BB mencit betina menunjukkan bahwa pada ekstrak biji beligo dengan dosis 140 mg/kg BB, 280 mg/kg BB mencit dan 420 mg/kg BB mencit tidak memiliki efek teratogenik pada kelompok II, III dan IV dengan nilai presentase kenaikan BB mencit betina yang dianalisis dengan rancangan acak lengkap (RAL). Hasil analisis dapat dilihat pada tabel ANAVA dimana nilai F hitung $< F$ tabel 1% $< F$ tabel 5% (Tabel 5). Hal ini menunjukkan bahwa hasil statistik yang diperoleh tidak signifikan atau tidak ada perbedaan yang nyata pada kenaikan BB mencit betina setelah perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dosis uji.

Hasil pengamatan secara langsung yang dilakukan secara morfologi dan visual (tabel 3) pada kelompok kontrol negatif Na-CMC 1% diperoleh jumlah fetus mencit sebanyak 25 fetus, kelompok II ekstrak etanol biji beligo dengan dosis 140 mg/kg BB diperoleh jumlah fetus mencit sebanyak 29, Dalam kelompok III, ekstrak etanol biji beligo dengan dosis 280 mg/kg BB menghasilkan 29 fetus mencit, dan dalam kelompok IV, ekstrak etanol biji beligo dengan dosis 420 mg/kg BB menghasilkan 25 fetus mencit. Semua kelompok perlakuan secara kelengkapan organ tidak terjadi kecacatan dengan persentase organ 100% lengkap sehingga tidak dilakukan uji analisis data. Meskipun jumlah setiap anakan induk berbeda-beda tetapi memiliki jumlah anakan yang normal. Hal ini sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa jumlah sepelahiran normal mencit yaitu 6-15 ekor anakan. Dalam penelitian lain, ekstrak biji beligo tidak berbahaya pada tikus hingga dosis 1 g/kg BB pada metode subkronis. (Sugito, 2010).

IV. PENUTUP

Hasil penelitian dan pembahasan menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji beligo (*Benincasa hispida (Thunb.) Cogn.*) yang diberikan pada mencit betina (*Mus Musculus*) dengan

dosis 140 mg/kgBB, 280 mg/kgBB, dan 420 mg/kgBB selama masa organogenesis tidak memiliki efek teratogenik pada fetus mencit yang lengkap secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, N., 2022. Uji efek antihipertensi ekstrak etanol biji beligo (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) berdasarkan ekspresi mRNA gen nitrat oksida Angiotensi II, Endotelin-1 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi L-NAME. *Disertasi*. UNHAS. Makassar.
- Almahdy, Dillasamola D, Irene O, OKtomalio PB., 2016. *The effect of Radiation Exposure From Smartphone to Fetus Mice*. RJPBS.
- Anita Widiastuti., dkk. 2021. *Epidemiologi Kesehatan Reproduksi*. Yayasan kita menulis. Sumatera Utara
- Chen, L., Huang, G., 2019. Antioxidant activities of sulfated pumpkin polysaccharides. *International Journal Biol. Macromol.* 126, 743–746.
- Depertemen Kesehatan RI. 2006. *Pedoman pelayanan farmasi untuk ibu hamil dan menyusui*.
- Dillasamola, D., Almahdy, A., Desri, A., Diliarosta, S. 2018. Uji Efek Teratogenik dari Yoghurt Terhadap Fetus Mencit Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. Vol. 5(1). Hal. 28-32.
- Gill, K. Dhiman, J. Bajwa, P. Sharma, dan S. Sood. 2010. “Evaluasi pemulungan radikal bebas, potensi antiinflamasi dan anal gesik dari ekstrak biji Benincasa hispida,” *Jurnal Internasional Farmakologi*. Vol. 6. Hal. 652–657.
- Kumar, K., Srivastav, S., Sharanagat, V.S. 2020. Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing byproducts : A review. *Ultrason. Sonochemistry* 70, 1– 11.
- Mulyadi, T.,Ida Julianti, C.,& Sihombing, R. 2020. Tinjauan Pustaka : Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik Pada Obat Herbal. *Jurnal Farmasi Udayana*.
- Malole, M. B. M. dan C. S. U. Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat Antar Universitas Bioteknologi. Institut Pertanian Bogor: Bogor.
- Nelly Karlina, Efrida Yanti dan Nuriah Arma. 2015. *Bahan Ajar Embriologi manusia*. Ed.1, Cet.1. Yogyakarta.
- Nugroho, Rudy Agung. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press: Samarinda.
- Priyambodo S. 2003. *Pengendalian Hama Tikus Terpadu*. Ed ke-3. Jakarta: Penebar Swadaya.

- Qadrie, N. T. Hawisa, M. W. Khan, M. Samuel, and R. Anandan. 2009. "Antinociceptive and anti-pyretic activity of Benincasa hispida (thunb.) cogn. in Wistar albino rats," *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 22. Hal. 287–290,
- Rusdi, M. , Sinta & Bariun, H. 2017. Uji Aktivitas Fraksi Ekstrak Biji Beligo (*Benincasa hispida* (Thunb) Cogn) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*. Vol. 8. No. 1.
- Sugito., 2010. Uji Toksisitas Akut dan Subkronis Biji Buah Bligo (Benincasa hispida Thunb Cogn) secara In Vivo pada Tikus Sprague Dawley. [Tesis]. Program Pascasarjana IPB. Bogor
- Santoso, H.B. 2006. Pengaruh Kafein terhadap Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal BiologiX*: 39-48.
- Sulistyawati, A. D. 2011. *Asuhan Kebidanan Pada Ibu Bersalin*. Salemba Medika : Jakarta.