

HALAMAN PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH MINYAK BIJI JINTAN HITAM (NIGELLA SATIVA)
TERHADAP AKTIVITAS FAGOSITOSIS MAKROFAG YANG
DIINDUKSI BENZOPIREN**

Disusun oleh:

HUSNUN NADIYATIS SOBAH

20150310138

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal 10 Januari 2019

Dosen Pembimbing

Dr. dr. Titiek Hidayati, M.Kes
NIK. 19680908200104173048

Dosen Penguji

dr. Indrayanti, Sp. PA
NIK.19700810199709173029

Mengetahui,

Kaprodi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dekan
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Dr. dr. Sri Sundari, M.Kes
NIK. 19670513199609 173 019



Dr. dr. Wiwik Kusumawati, M.Kes
NIK: 196605271996 091 730

**THE EFFECT OF BLACK CUMIN SEEDS OIL (*NIGELLA SATIVA*)
TO THE PHAGOCYTTIC ACTIVITY OF MACROPHAGES BY
BENZOPYREN INDUCED**

**PENGARUH MINYAK BIJI JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*)
TERHADAP AKTIVITAS FAGOSITOSIS MAKROFAG YANG DIINDUKSI
BENZOPIREN**

Titiek Hidayati¹ , Husnun Nadiyah Sobah²

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat , Mahasiswa Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

INTISARI

Latar belakang : Benzopiren merupakan salah satu senyawa organic polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) yang berasal dari pembakaran yang tidak sempurna pada bahan makanan dan juga asap rokok dan kendaraan. Jintan hitam (*nigella sativa*) adalah tanaman herbal yang memiliki berbagai macam kandungan senyawa aktif, vitamin , mineral dan asam lemak, seperti Thymoquinone, Fe, Na, Cu, Zn dan Vitamin C. tymoquinon ini mempunyai efek immunomodulator , yaitu kandungan yang dapat mengembalikan ketidakseimbangan system imun. Berbagai penelitian mengenai biji jintan hitam sudah banyak dilakukan , yaitu dengan menginduksi DMBA ke makrofag mencit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh minyak biji jintan hitam pada aktivitas fagositosis makrofag yang diinduksi benzopiren.

Metode : Uji pengaruh minyak biji jintan hitam terhadap aktivitas fagositosis makrofag yang diinduksi benzopiren dilakukan secara eksperimental in vitro pada hewan uji dena desain one way anova. Penelitian ini menggunakan sel makrofag dari mencit yang telah dikultur lalu dibagi dalam 8 kelompok yaitu control negative , kelompok perlakuan dengan pemberian minyak biji jintan hitam dengan konsentrasi 100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12.5 µg/ml, 6.5 µg/ml dan 3.25 µg/ml, dan control positif. Aktivitas fagositosis makrofag peritoneal diamati dengan metode lateks.

Hasil : Minyak biji jintan hitam memiliki potensi sebagai imunomodulator pada aktivitas fagositosis makrofag yaitu dengan pemberian minyak biji jintan hitam dengan konsentrasi 6.5 µg/ml, sedangkan potensi sebagai imunomodulator pada indeks fagositosis yaitu dengan pemberian minyak biji jintan hitam dengan konsentrasi 3.25 µg/ml.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian minyak biji jintan hitam dengan aktivitas fagositosis makrofag dan indeks fagositosis yang diinduksi benzopiren secara in vitro.

Kata kunci : *Nigella sativa* , fagositosis makrofag , in vitro

ABSTRACT

Background: *Benzopyrene* is one of the organic polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) compounds that comes from incomplete combustion in food ingredients as well as cigarette smoke and vehicles. Black cumin (*nigella sativa*) is an herbal plant that has various content of active compounds, vitamins, minerals and fatty acids, such as Thymoquinone, Fe, Na, Cu, Zn and Vitamin C. This thymoquinone has an immunomodulatory effect, which is the content that can restore imbalance immune system. Various studies have been done on black cumin seeds, namely by inducing DMBA into mice macrophages. This study aimed to determine the effect of black cumin seed oil on the benzopyrene-induced phagocytic activity of macrophages.

Methods: The test of the effect of black cumin seed oil on the phagocytic activity of benzopyrene-induced macrophages was carried out experimentally in vitro in animals tested in one way anova. This study used macrophage cells from mice that had been cultured and then divided into 8 groups: negative control, treatment group by giving black cumin seed oil with a concentration of 100 µg / ml, 50 µg / ml, 25 µg / ml, 12.5 µg / ml, 6.5 µg / ml and 3.25 µg / ml, and positive control. Phagocytic activity of peritoneal macrophages was observed by the latex method

Results: Black cumin seed oil has the potential as an immunomodulator in macrophage phagocytosis activity by giving black cumin seed oil with a concentration of 6.5 µg / ml, while the potential as an immunomodulator on the phagocytic index is by giving black cumin seed oil with a concentration of 3.25 µg / ml.

Conclusions: There was a significant difference between the administration of black cumin seed oil and the in vitro phagocytosis activity of the macrophages and phagocytic index induced by benzopyrene.

Keywords: *Nigella sativa*, macrophage phagocytosis, in vitro

PENDAHULUAN

Benzopiren (BaP) merupakan anggota senyawa Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) yang berasal dari pembakaran tidak sempurna pada bahan makanan (misal : daging dan ikan) dan juga dari asap rokok maupun kendaraan. BaP merupakan senyawa organik yang bersifat mutagenik dan karsinogenik. Jadi merupakan salah satu factor resiko yang mempengaruhi terjadinya penyakit kanker paru-paru karena sebagai peran utama dalam karsinogenik (Liang et al., 2015). Benzopiren untuk mendapatkan sifat mutagenik dan karsinogeniknya dibioaktivasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Langkah aktivasi BaP diawali dengan pembentukan B(a)P-7,8-epoksida, lalu diikuti oleh hidrolisis oleh epoksida hidrolase (EH) ke B(a)P-trans-7,8-dihidrodiol (7,8-diol), selanjutnya dimetabolisme oleh enzim CYP sampai genotoxic (\pm) -B(a)P-2-27,t-8-dihidrodiol t-9,10-epoxide (BPDE). Isomer BPDE kemudian mengikat nitrogen exocyclic deoxycytosine dalam DNA melalui adisi trans dari posisi C-10 dalam molekul epoksida. Hasil tambahan ini yang selanjutnya menyebabkan aktivasi protooncogenes (Magesh.V *et al.*, 2007). Pada penelitian ini benzopiren merupakan immunosupresan.

Pada tubuh kita terdapat pertahanan imun yang terdiri atas sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik. Perlawanan imun disebut sebagai respon imun yaitu pertahanan terhadap patogen (Baratawidjaja K.G, 2012). Sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel B, sel T, dan sel Natural Killer [sel NK]), sel fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit dan makrofag), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit), dan sel-sel jaringan (Marlinda, 2015).

Seiring dengan perkembangan zaman, banyak masyarakat yang menggunakan obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit maupun untuk meningkatkan kesehatan tubuh, salah satu diantaranya adalah *Nigella sativa* atau yang lazim dikenal dengan jintan hitam (Wijaya *et al*, 2007). Studi eksperimental telah mengkonfirmasi bahwa tanaman tersebut merupakan stimulan pernafasan, obat diuretik, antihipoglikemik, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan mempunyai sifat analgesik (Abdel wahab *et al.*, 2013).

Salah satu sifat yang penting dari *Nigella sativa* adalah efek immunomodulator, immunomodulator (*Immunomodulatingagents*) yaitu bahan (obat) yang dapat mengembalikan ketidakseimbangan sistem imun (Nugroho, 2012). Pada kandungan *Nigella sativa*, *thymoquinone* menunjukkan efek immunomodulator yaitu meningkatkan respon imun pada sel-sel yang dimediasi oleh sel T (Mukherjee Pulok K *et al.*, 2014). Makrofag sebagai efektor sistem imun berperan memusnahkan kuman atau patogen yang akan merusak tubuh (Harijanto, 2000; Wijayanti, 2000).

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Minyak Biji Jintan Hitam, Alkohol 70%, 10ml medium RPMI, Aspirat, RPMI mengandung FCS 10%, Larutan trypan blue, Medium komplet, 2 ml tris Buffered Ammonium Kloride (TBAH), 1 ml Fetal Bovine Serum (FBS), PBS, Giemsa20%.

Jalan Penelitian

1. Persiapan makrofag dan induksi benzopiren

Sel makrofag diisolasi secara aseptis dari seekor mencit. Seekor mencit dikorbankan dengan narkose menggunakan kloroform. Mencit diletakkan dalam posisi telentang, kulit bagian perut dibuka dan dibersihkan selubung peritoneumnya dengan alkohol 70 %, kemudian disuntikkan 10 ml medium RPMI dingin ke dalam rongga peritoneum, ditunggu selama 3 menit sambil digoyang - goyang secara perlahan. Cairan peritoneum dikeluarkan dari rongga peritoneum dengan cara menekan rongga dalam dengan 2 jari, cairan diaspirasi dengan spuit injeksi, dipilih pada bagian yang tidak berlemak dan jauh dari usus. Aspirat disentrifuse pada 1200 rpm, 4 C selama 10 menit. Supernatan yang diperoleh dibuang, pellet diresuspensi dengan RPMI yang mengandung FCS 10 %. Pellet yang diresuspensi dalam RPMI mengandung sel makrofag yang telah diisolasi dan siap diamati viabilitasnya. Makrofag yang sudah diisolasi dari peritoneal mencit kemudian di kultur pada media kultur selama 24 jam. Jumlah sel dihitung dengan hemositometer dan ditentukan viabilitasnya dengan larutan trypan blue, kemudian ditambahkan dengan medium komplet sehingga didapatkan suspensi sel dengan kepadatan $2,5 \times 10^6$ /ml. Suspensi sel ditumbuhkan dalam mikrokultur 24 sumuran yang telah diberi coverslips bulat. Setiap sumuran diisi 200 μ l (5×10^5 sel). Sel kemudian diinkubasikan dalam inkubator CO₂ 5 % dengan suhu 37° C selama 30 menit, kemudian ditambahkan medium komplet sebanyak 1 ml tiap sumuran dan

diinkubasikan 2 jam. Sel dicuci 2 kali dan ditambahkan dengan RPMI 1 ml tiap sumuran dan diinkubasi dalam medium komplet dilanjutkan sampai 24 jam.

2. Uji efek mbjh terhadap aktivitas fagositosis makrofag

- a. Aktivitas imunomodulator MBJH diamati dengan uji ingesti partikel latek (uji fagositosis). Uji fagositosis dilakukan *in vitro* menggunakan latex beads diameter 3 mikrometer. Partikel lateks diresuspensikan dalam PBS sehingga didapatkan konsentrasi $2,5 \times 10^7$ / ml.
- b. Makrofag yang telah dikultur sehari sebelumnya dicuci 2X dengan medium RPMI kemudian dibagi menjadi 8 kelompok. Kelompok I sebagai kelompok benzopiren (kontrol negatif), kelompok II s.d. VII sebagai kelompok eksperimental dan kelompok VIII sebagai kelompok kontrol media (kontrol positif). Masing-masing kelompok dimasukkan larutan benzopiren dengan konsentrasi 50 µg/ml kecuali kelompok VIII. Kelompok VIII sebagai kontrol media tidak ditambahkan benzopiren. Masing-masing sumuran yang telah mendapatkan larutan benzopiren kemudian ditambahkan larutan MBJH sesuai dengan masing-masing konsentrasi pada kelompok II s.d. VII (dengan konsentrasi 100 , 50 , 25 , 12.5 , 6.5 , 3.25). Kultur sel yang sudah diberikan perlakuan tersebut kemudian diinkubasi selama 4-6 jam. Setelah selesai diinkubasi kemudian pada masing-masing sumuran ditambahkan suspensi lateks 200 µL/sumuran, diinkubasikan dalam incubator CO₂ 5 % dengan suhu 37°C selama 60 menit. Sel kemudian dicuci dengan PBS 3X, dikeringkan pada suhu kamar dan difiksasi dengan metanol absolut selama 30 detik.

Setelah kering dipulas dengan Giemsa 20 %. Persentase sel makrofag yang memfagositosis partikel lateks dan banyaknya partikel lateks yang difagositosis dihitung dari sekitar 100 sel yang diperiksa dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Perhitungan prosentase sel makrofag yang memfagositosis partikel lateks dan jumlah partikel lateks intrasel yang diingesti oleh makrofag diulang sebanyak 3 kali.

Aktivitas fagositosis Makrofag : $\frac{\text{Jumlah makrofag yang memfagositosis}}{\text{Jumlah makrofag yang dihitung}} \times 100\%$

Indeks fagositosis : $\frac{\text{Jumlah partikel yang terfagositosis}}{\text{Jumlah makrofag yang aktif (100)}}$

Analisis data

Analisis data menggunakan program pengolah data SPSS yaitu uji ANOVA satu jalan (One way ANOVA), karena pada penelitian kali ini sampel terdiri dari beberapa kelompok yang berbeda.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji efek MBJH terhadap aktivitas fagositosis makrofag

Uji aktivitas fagositosis makrofag dilakukan menggunakan metode in vitro. Kemampuan fagositosis makrofag diukur dengan melihat seberapa besar makrofag memakan lateks, yaitu dengan menghitung persentase jumlah makrofag yang makan lateks diantara 100 makrofag pada setiap kelompok perlakuan serta menghitung indeks fagositosisnya.

Hasil dari penelitian ini didapatkan rata-rata jumlah makrofag yang melakukan fagositosis tertinggi yaitu pada kontrol positif ($p < 0.05$) sebesar 48,3, itu dikarenakan tidak diberi perlakuan dengan induksi benzopiren. Urutan kemampuan fagositosis berdasarkan persentase jumlah makrofag yang makan lateks dari yang terkecil sampai terbesar adalah konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$ (28,6%) , konsentrasi 50 $\mu\text{g/ml}$ (34,6%) , konsentrasi 25 $\mu\text{g/ml}$ (38%), kontrol negative(39%) , konsentrasi 12,5 $\mu\text{g/ml}$ (43,3%) , konsentrasi 3,25 $\mu\text{g/ml}$ (41,3%) , konsentrasi 6,5 $\mu\text{g/ml}$ (46%) ,dan kontrol positif(48,3%). Kemudian urutan rata-rata lateks yang difagosit pada makrofag dari yang terkecil sampai terbesar adalah konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$ (2,06) , konsentrasi 12,5 $\mu\text{g/ml}$ (2,14) , konsentrasi 50 $\mu\text{g/ml}$ (2,15) , kontrol negative(2,26) , konsentrasi 25 $\mu\text{g/ml}$ (2,29) , kontrol positif(2,31) , konsentrasi 6,5 $\mu\text{g/ml}$ (2,46) ,dan konsentrasi 3,25 $\mu\text{g/ml}$ (2,66). Untuk rata-rata lateks yang difagositosis makrofag tertinggi yaitu pada kelompok yang diberi perlakuan dengan konsentrasi mbjh 3,25 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$) sebesar 2,66.

Hasil penelitian membuktikan bahwa pemberian minyak biji jintan hitam pada makrofag yang telah diinduksi benzopiren berpengaruh dalam meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dan indeks fagositosis. Pada pemberian minyak biji jintan hitam dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 6.5 $\mu\text{g/ml}$, 3,25 $\mu\text{g/ml}$ memberikan hasil yang optimal yaitu pada pemberian minyak biji jintan hitam dengan konsentrasi 6.5 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$) untuk aktifitas fagositosis makrofag , sedangkan dosis yang optimal untuk indeks fagositosis adalah pada pemberian mbjh dengan konsentrasi 3.25 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$).

Pemberian perlakuan dengan induksi benzopiren pada penelitian ini digunakan untuk menekan sistem imun, sementara pemberian mbjh dengan berbagai konsentrasi untuk membuktikan bahwa kandungan pada mbjh dapat berperan sebagai imunomodulator. Kandungan mbjh yang terbukti mempunyai efek sebagai imunomodulator yaitu tymoquinon. Tymoquinon ini dapat meningkatkan sistem imun atau dapat mengembalikan sistem dengan menginduksi enzim *neu4 sialidase* yang berperan dalam mekanisme aktivasi makrofag. Peran *neu4 sialidase* dalam hantaran respon dari TLR4 menuju makrofag yaitu meningkatkan kompleks antara TLR4 dan myd88 (Finlay *et al*, 2010). Peningkatan kompleks antara TLR4 dan myd88 nantinya akan menginduksi faktor transkripsi dan mengaktivasi makrofag (Akira, 2003)

KESIMPULAN

Pemberian minyak biji jintan hitam (*Nigella Sativa*) dapat meningkatkan aktifitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag yang diinduksi benzopiren secara *invitro*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahsani, D. N. 2014. Respon Imun Pada Infeksi Jamur. Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta . *JKKI, Vol.6, No.2*
2. Akira, Shizuo., 2003, Toll-like Receptor Signaling, *The Journal Of Biological Chemistry*, Vol. 278: 38105–38108

3. Akrom dan Fatimah.2015.Ekstrak Heksan Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L) Meningkatkan Aktivitas Fagositosis Makrofag Tikus Betina Galur SD (Spague dawley) yang Diinduksi DMBA (7,12Dimetilbenz(α)antrasen) secara In Vitro. Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi UAD.Yogyakarta
4. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar*. 10th ed. Jakarta: Badan Penerbit FK UI; 2012.
5. Barnianto, A.I., 2013. *Efek Ekstrak Nigella Sativa Terhadap Jumlah Sel T CD 4+ dan Sel T CD 8+ Jaringan Adenokarsinoma Payudara Mencit C3H*. Diponegoro University, Semarang.
6. Finlay, T. M., Abdulkhalek, S., Gilmour, A., Guzzo, C., Jayanth, P., Amith, S. R., Szewczuk, M. R, 2010, Thymoquinone-induced Neu4 sialidase activates NFkappaB in macrophage cells and pro-inflammatory cytokines in vivo. *Glycoconj J*, 27(6), 583-600. doi: 10.1007/s10719-010-9302-5.
7. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kB and Rel proteins: evolutionarity conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol* 1998. 16: 225–60.
8. Guyton A.C and Hall,J.E, n.d. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, 12th ed. Elsevier, Singapore.
9. Huang, M., Liu, X., Basu, S.S., Zhang, L., Kushman, M.E., Harvey, R.G., Blair, I.A., Penning, T.M., 2012. *Metabolism and Distribution of Benzo[a]pyrene-7,8-dione (B[a]P-7,8-dione) in Human Lung Cells by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry: Detection of an Adenine B[a]P-7,8-dione Adduct*. *Chem. Res. Toxicol.* 25, 993–1003. doi:10.1021/tx200463s

10. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorilation meets ubiquitination: the control of NF-kB acivity. *Annu. Rev. Immunol* 2000; 18: 621–63.
11. Liangan, R., Kairupan, C., Durry, M., 2015. *PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK LENGKUAS (Alpinia galanga) TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIK PAYUDARA MENCIT (Mus musculus) YANG DIINDUKSI benzo (a) pyrene*. J. E-Biomedik 3.
12. Magesh, V., Venugopal, R., Bhavani, K.D., Sakthisekaran,D., 2007. *Effect of Crocetin on Benzo (a) Pyrene Induced Lung Carcinogenesis in Swiss Albino Mice*. *Int. J. Cancer Res.* 3, 143–150. doi:10.3923/ijcr.2007.143.150
13. Marlinda, L. 2015. *EFFECTIVITYOF BLACK CUMIN SEEDS EXTRACT TO INCREASE PHAGOCYTOSIS*. Majority 4.
14. Nugroho, Y.A., 2012. *Efek Pemberian Kombinasi Buah Sirih (Piper betle L) Fruit, Daun Miyana (Plectranthus scutellarioides (L.) R. BR.) Leaf, Madu dan Kuning Telur Terhadap Peningkatan Aktivitas dan Kapasitas*
15. Peraturan Kepala Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia Nomor 08/E/2013 Tentang Pedoman Klirens Etik Penelitian Dan Publikasi Ilmiah. Jakarta.
16. Rini,C., Widjajanto,E., Loekito, R.M.,2011. *Peranan Curcumin terhadap Proliferasi, Apoptosis dan Diferensiasi Hepatosit Mice Balb/C yang Dipapar dengan Benzapyrene*. *J. Exp. Life Sci.* 1, 64–71.
17. Salem, M.L., 2005. *Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L. seed*. *Int. Immunopharmacol.* 5, 1749–1770. doi:10.1016/j.intimp.2005.06.008

18. Saraswati, C.H., Purnawati, R.D., Susilaningsih, N., 2016. *PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (Piper Crocatum) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP AKTIVITAS FAGOSITOSIS MAKROFAG MENCIT BALB/C YANG DIINFEKSI Salmonella typhimurium*. Diponegoro University, Semarang.
19. Siddens, L.K., Larkin, A., Krueger, S.K., Bradfield, C.A., Waters, K.M., Tilton, S.C., Pereira, C.B., Löhr, C.V., Arlt, V.M., Phillips, D.H., Williams, D.E., Baird, W.M., 2012. *Polycyclic aromatic hydrocarbons as skin carcinogens: Comparison of benzo[a]pyrene, dibenzo[def,p]chrysene and three environmental mixtures in the FVB/N mouse*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 264, 377–386. doi:10.1016/j.taap.2012.08.014
20. Viroso, A.V., Rahman, M.F., Wardoyo, A.Y., 2014. *Identifikasi Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) dalam Emisi Kendaraan Bermotor dengan Menggunakan Whatman Filter Paper PM 2.5*. *J. Ilmu Kim. Univ. Brawijaya* 2, pp–499, Malang.
21. Wafa, 2015. *Uji Stabilitas Fisik dan Komponen Kimia Emulsi Minyak Biji Jinten Hitam (nigella sativa) Tipe Minyak dalam Air dengan Penambahan Antioksidan Butylated Hydroxytoluene(BHT)*. Karya Tulis Ilmiah strata satu, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
22. Wardani, R.N., 2016. *PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BROKOLI (Brassica oleracea L. var. italica) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI DMBA*.
23. Wulandari, D.A., others, 2015. *Karakteristik dan Kapaistas Vital Paksa Paru Pekerja Bagian Produksi Aspal Hotmix PT. Sabaritha Perkasa Abadi Tahun 2014*. *Lingkung. Dan Kesehat. Kerja* 3.

