

**EFEK TERATOGENIK FRAKSI ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.) PADA FETUS MENCIT (*Mus musculus*)
GALUR SUB SWISS WEBSTER**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

ANNISA FITRIANI NURUL PASHA

08061382025119

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : Efek Teratogenik Fraksi Etanol Daun Kersen
(*Muntingia Calabura L.*) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

Nama Mahasiswa : Annisa Fitriani Nurul Pasha

NIM : 08061382025119

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Agustus 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 02 September 2024

Pembimbing :


1. **apt. Herlina, M.Kes**

NIP. 197107031998022001

(.....)

2. **Prof. Dr.Miksusanti, M.Si**

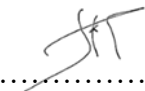
NIP. 196807231994032003

(.....)

Pembahas :


1. **apt. Annisa Amriani, M.Farm.**

NIP. 198412292014082201

(.....)

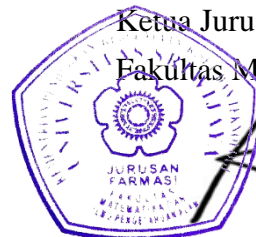
2. **Dra. Syafrina Lamin, M.Si**

NIP.196211111991022001

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Efek Teratogenik Fraksi Etanol Daun Kersen
(*Muntingia Calabura L.*) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

Nama Mahasiswa : Annisa Fitriani Nurul Pasha

NIM : 08061382025119

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Oktober 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 15 Oktober 2024

Ketua :

1. **apt. Herlina, M.Kes.**

NIP. 197107031998022001

(.....)

Anggota :

2. **Prof. Dr. Miksusanti, M.Si**

NIP.196807231994032003

(.....)

3. **apt. Annisa Amriani, M.Farm**

NIP. 19841229201408221

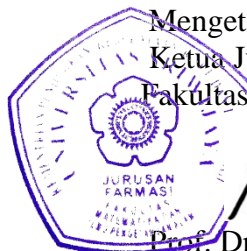
(.....)

4. **Dra. Syafrina Lamin, M.Si**

NIP. 196211111991022001

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Annisa Fitriani Nurul Pasha
NIM : 08061382025119
Fakultas / Jurusan : Farmasi / Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 21 Oktober 2024

Penulis,



Annisa Fitriani Nurul Pasha
NIM. 08061382025119

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Annisa Fitriani Nurul Pasha
NIM : 08061382025119
Fakultas / Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam / Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti noneksklusif (*nonexclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Efek Teratogenik Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L) Pada Fetus Mencit (*Mus mucus*) Galur Sub Swiss Webster” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media atau memformatnya, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat. Dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 21 Oktober 2024
Penulis,



Annisa Fitriani Nurul Pasha
NIM. 08061382025119

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



“Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah *subhanahu wa Ta`la*, Nabi Muhammad *Shallallahu `Alaihi wa sallam*, Alm.Papa, Mama, Adek, keluarga, serta sahabat, almamater dan orang-orang disekelilingku yang selalu memberikan doa serta dukungan.

“Maka nikmat Tuhan manalah yang kamu dustakan”

(Ali bin Bin Thalib)

“Apapun yang menjadi takdirmu akan mencari jalannya sendiri untuk menemukanmu”

(Ali bin Abi Thalib)

Motto:

“Kebahagiaan dari hidupmu tergantung dari kualitas pikiranmu”

(Marcus Aurelius)

“Tidak penting jika kau lambat, yang penting langkahmu tidak pernah berhenti”

(Pasha)

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “ Efek Teratogenik Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster” Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari banyaknya pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan kekasihnya, Nabi Muhammad SAW, karena berkat izin dan kehendak-Nya lah penulis mampu menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orangtua ku, yaitu papaku tercinta Alm. Faisal Pasha, ST dan surgaku Deviana, S.Pd yang selalu mendoakan tanpa henti, berusaha memberikan semua apa yang dibutuhkan dan selalu mendukung impian-impian penulis.
3. Kepada adikku tersayang Afifah Hani Nurul Pasha yang selalu memberikan semangat, serta doa yang tidak ada hentinya.
4. Eyang akung H.Ngadiman dan eyang uti Hj.Suwarni yang selalu mendoakan serta memberikan semangat kepada penulis.
5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE, M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas MIPA dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis ehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu apt. Herlina, M.Kes dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku dosen pembimbing yang sangat luar biasa yang selalu memberikan bimbingan, mendoakan, serta semangat dan motivasi dalam menyelesaikan tugas akhir.

7. Ibu apt. Annisa Amriani, M.Farm dan Ibu Dra. Syafrina Lamin, M.Si selaku dosen pembahas yang telah memberikan saran, mendoakan, dan memberikan semangat serta kemudahan dan kelancaran kepada penulis.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Herlina, M.Kes., Apt. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. Ibu Fitriya, M.Si., Apt. Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt. Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt., yang telah memberikan ilmu, wawaan yang luas, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staff (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan administratif sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Partner istimewa Muhammad Dwi Hidayatullah, S.KM, M.KM selalu memberikan semangat serta selalu membersamai penulis.
11. Sahabatku Lika, Pelin, Indah yang selalu yang selalu menghibur, menemani, memberi semangat kepada penulis.
12. Sahabat jauhku Tiara Devi Permatasari yang selalu memberikan semangat, saran dan tempat berkeluh kesah selama masa sulit yang dihadapi penulis.
13. Partner penelitian Sri Umiati yang telah memberikan semangat, dukungan serta berjuang bersama.
14. Kepada Kak Alda Oktarina yang selalu memberikan saran, masukan, refrensi, semangat dan selalu membersamai penulis.
15. Kepada kak Muthia Wulan Suci yang telah memberikan nasehat, arahan, saran serta semangat yang selalu diberikan kepada penulis.
16. Kakak asuhku Anita Pratiwi Edicie yang selalu mengasuh dan membimbing adiknya selama masa perkuliahan hingga saat ini.
17. Kepada Pana, Mimip, Zulpak, Adel, Sahur, Kia dan Dindut yang selalu membantu dikala penulis sedang bingung, sedih, berkeluh kesah dan selalu membersamai selama perkuliahan.

Penulis sangat berterima kasih untuk segala doa, dukungan dan bantuan dari semua pihak untuk keberlangsungan studi penulis. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 22 Oktober 2024

Penulis,



Annisa Fitriani Nurul Pasha
NIM. 08061382025119

**The Teratogenic effect of Ethanollic Fraction Kersen (*Muntingia Calabura L*)
Leaves on Mice (*Mus musculus*) Fetus of Sub Swiss Webster Strain**

**Annisa Fitriani Nurul Pasha
08061382025119**

ABSTRAK

Kersen leaves (*Muntingia Calabura L*) contain secondary metabolite compounds alkaloids, flavonoids and tanins. The use of herbal medicine during pregnancy needs to be considered because the drug can cross the placenta so that it can cause teratogenic effects on the fetus. Teratogenic toxicity research on the ethanol fraction of kersen leaves (*Muntingia Calabura L*) has been conducted to determine the safety when given to mice. The doses given were 63.55; 95.32; 137.09; and 158.86 mg/kgbw. Administration of the fraction was done in the organogenesis phase of the 9th heri to the 17th day of pregnancy, on the 18th day of pregnancy. On the 18th day, the mother mice were dissected to observe live fetuses, dead fetuses, implantation, resorption, fetus weight, fetus length, fetus external abnormalities, and fetus internal abnormalities. The results of data analysis using ANOVA and DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) showed that the fraction administration had a significant effect on fetus survival. The results of data analysis using ANOVA and DMRT (*Duncan multiple range test*) showed that the administration of fractions had a significant effect on fetal death, fetal body weight, hematoma, hemorrhage, delayed interparietal ossification, asymmetrical shaped sternum, asymmetrical dumbbell-shaped sternum ($p_{value} < 0.05$). At the administration of the fraction at a dose of 63.55 mg / kgBB has caused teratogenic effects so it can be concluded that the ethanol fraction of kersen leaves has a teratogenic effect on the fetus of mice (*Mus musculus*).

Keywords: *Muntingia Calabura L*, Teratogenic, Pregnancy, Fetus Mice, Ossification.

Pembimbing I,



apt. Herlina, M.Kes.
NIP. 198412292014082201

Pembimbing II,



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 197103101998021002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 197103101998021002

Efek Teratogenik Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

**Annisa Fitriani Nurul Pasha
08061382025119**

ABSTRAK

Daun kersen (*Muntingia Calabura L*) memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid dan tanin. Penggunaan obat herbal pada masa kehamilan perlu diperhatikan karena obat dapat melintasi plasenta sehingga dapat menyebabkan efek teratogenik pada janin. Penelitian toksisitas teratogenik pada fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura L*) telah dilakukan untuk mengetahui keamanan apabila diberikan pada mencit. Dosis yang diberikan adalah 63,55; 95,32; 137,09; dan 158,86 mg/kgBB. Pemberian fraksi dilakukan pada fase organogenesis hari ke-9 sampai hari ke-17 kehamilan, pada hari ke-18 induk mencit dibedah untuk diamati fetus hidup, fetus mati, implantasi, resorpsi, berat badan fetus, panjang fetus, kelainan eksternal fetus, dan kelainan internal fetus. Hasil analisis data menggunakan ANOVA dan DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) menunjukkan pemberian fraksi berpengaruh nyata terhadap fetus mati, berat badan fetus, keterlambatan osifikasi interparietal, sternum asimetris *shaped*, sternum asimetris *dumbbell-shaped* ($p_{value} < 0,05$). Pada pemberian fraksi pada dosis 63,55 mg/kgBB sudah menimbulkan efek teratogenik sehingga dapat disimpulkan bahwa fraksi etanol daun kersen memiliki efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*).

Kata kunci: *Muntingia Calabura L*, Teratogenik, Kehamilan, Fetus Mencit, Osifikasi

Pembimbing I,

apt. Herlina, M.Kes.
NIP. 198412292014082201

Pembimbing II,

Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 197103101998021002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 197103101998021002

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Morfologi dan Klasifikasi Tanaman Kersen (Muntingia calabura)....	6
2.2.1 Kandungan Kimia Daun Kersen.....	7
2.2.2 Manfaat Daun Kersen.....	8
2.2. Ekstraksi dan Fraksinasi.....	9
2.3. Teratogenik	10
2.3.1 Mekanisme Zat Teratogenik.....	11
2.4. Mencit (Mus Musculus) Galur Sub Swiss Webster.....	12
2.4.1 Periode Kritis Perkembangan Mencit.....	13

2.4.2 Siklus Estrus (Masa Birahi).....	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	19
3.2. Alat dan Bahan	19
3.2.1 Alat	19
3.2.2 Bahan.....	19
3.2.3 Hewan Uji.....	20
3.3. Prosedur Pengujian	20
3.3.1 Preparasi Sampel	20
3.3.2 Pembuatan Ekstraksi dan Fraksi Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i> L).....	20
3.3.3 Skrining Fitokimia Fraksi Etanol Daun Kersen	21
3.3.4 Penentuan Kadar Flavonoid Total Metode Spektro UV Vis..	22
3.4 Prosedur Hewan Uji.....	24
3.4.1 Aklimatisasi Hewan Percobaan (Proses Adaptasi)	24
3.4.2 Penentuan Daur Estrus (Masa Birahi)	25
3.4.3 Pengawinan Hewan dan Penetapan Masa Bunting	26
3.4.4 Pembuatan Sediaan Uji	27
3.4.5 Pengamatan Kondisi Hewan Uji	27
3.4.6 Pembuatan Larutan Alizarin Merah	27
3.4.7 Laparatomi (Prosedur Bedah)	27
3.4.8 Fiksasi dan Pengamatan Cacat Morfologi.....	29
3.5 Analisis Data.....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Rendemen Ekstrak dan Fraksi Daun Kersen.....	30
4.2 Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etanol Daun Kersen.....	31
4.3 Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total	34
4.4 Pengaruh Fraksi Etanol Daun Kersen Terhadap Penampilan Reproduksi Induk Mencit (Fetus Hidup, Fetus Mati, Implantasi, Resorpsi, Berat Badan Induk dan Berat Badan Fetus)	36
4.5 Pengaruh Fraksi Etanol Daun Kersen Terhadap Kelainan Eksternal Fetus Mencit (Hematoma dan Hemoragi).....	42
4.6 Pengaruh Fraksi Etanol Daun Kersen Terhadap Kelainan Internal Fetus Mencit (Osifikasi Tulang Fetus Mencit)	43

4.6.1 Tulang Interparietal dan Supraoksipital 43	
4.6.2 Tulang Kolumna Vertebralis	45
4.6.3 Tulang Dada (<i>Sternum</i>)	49
4.6.4 Tulang Anggota Gerak Depan (Anterior) dan Tulang Anggota Gerak Belakang (Posterior)	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
5.1 Kesimpulan	58
5.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN.....	66
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	100

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kelompok Hewan Uji	24
Tabel 2. Data sel pada beberapa fase kesuburan mencit (BPOM RI, 2014).....	25
Tabel 3. Skrining fitokimia fraksi etanol daun kersen	32
Tabel 4. Rata-rata pengaruh fraksi daun kersen terhadap jumlah fetus hidup, fetus mati, implantasi dan embrio teresorpsi	36
Tabel 5. Pengaruh fraksi daun kersen terhadap kenaikan berat badan induk	39
Tabel 6. Pengaruh fraksi daun kersen terhadap kenaikan berat badan dan panjang fetus mencit.....	40
Tabel 7. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap rata-rata hematoma dan hemoragi	42
Tabel 8. Pengaruh fraksi daun kersen terhadap rata-rata tulang interparietal dan supraoksipital yang mengalami keterlambatan osifikasi.	43
Tabel 9. Pengaruh fraksi daun kersen terhadap rata-rata jumlah tulang kolumna vertebralis yang sudah menulang.....	45
Tabel 10. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap rata-rata jumlah kecacatan tulang dada (sternum)	49
Tabel 11. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap hasil rata-rata tulang anggota gerak depan (anterior)	51
Tabel 12. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap hasil rata-rata tulang anggota gerak belakang (posterior).....	53
Tabel 13. Hasil analisis statistika nilai signifikan kelainan rangka fetus mencit..	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Kersen.....	7
Gambar 2. Mencit (<i>Mus musculus</i>) Galur Sub Swiss Webster.....	13
Gambar 3. Tampilan vagina secara visual pada siklus estrus	17
Gambar 4. Tampilan apusan vagina pada siklus uterus (<i>Cora et al., 2015</i>).....	18
Gambar 5. Grafik Kurva Baku Kuersetin	35
Gambar 6. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap tulang interparietal dan tulang supraoksipital	44
Gambar 7. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap tulang vertebra sakrokaudalis yang sudah menulang.....	46
Gambar 8. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap tulang lengkung vertebra sakrokaudalis yang sudah menulang.....	49
Gambar 9. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap tulang dada (<i>Sternum</i>) .	50
Gambar 10. Pengaruh fraksi etanol daun kersen terhadap tulang anggota gerak belakang (Posterior)	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	66
Lampiran 2. Penyiapan sampel dan pembuatan fraksi etanol daun kersen	67
Lampiran 3. Uji Teratogenik.....	68
Lampiran 4. Penentuan Siklus Estrus Apusan Vagina (Vagina Smear)	70
Lampiran 5. Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting.....	71
Lampiran 6. Pembedahan dan Pengamatan Teratologi Umum Mencit	72
Lampiran 7. Rencana Pengamatan	73
Lampiran 8. Perhitungan Persen Rendemen	74
Lampiran 9. Penentuan Kurva Standar Standar Kuersetin.....	75
Lampiran 10. Rancangan Hewan Uji	77
Lampiran 11. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	78
Lampiran 12. Hasil Analisis Secara Statistik.....	80
Lampiran 13. Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etanol Daun Kersen	80
Lampiran 14. Dokumentasi Penelitian	94
Lampiran 15. Sertifikat Hewan Uji	98
Lampiran 16. Sertifikat Persetujuan Etik	99

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
c AMP	: <i>Cylic adenosine mono phospat</i>
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
KOH	: Kalium Hidroksida
ED50	: <i>Effective Dose 50</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
NaCl	: Natrium Klorida
Na CMC	: <i>Carboxyl Methyl Cellulose Sodium</i>
SD	: Standar Deviasi
VAO	: Volume Administrasi Obat

DAFTAR ISTILAH

Anterior	: Anggota gerak depan
Asimetris <i>shaped</i>	: Keadaan tulang dada rata tetapi masih menempel
Asimetris <i>dumbbell-shaped</i>	: Keadaan tulang dada berbentuk seperti barbel
Diestrus	: Periode saat korpus luteum matang
Embrio	: Tahap awal dari perkembangan organisme eukaryotik diploid multiseluler
Estrus	: Suatu periode secara psikologis maupun fisiologis yang bersedia menerima pejantan untuk berkopulasi
Falang	: Menggambarkan tangan dan kaki
Fertilisasi	: Proses bersatunya spermatozoa
Fetus	: Mamalia yang berkembang setelah fase embrio dan sebelum kelahiran
Fiksasi	: Proses pelunakan dan pengawetan fetus
Implantasi	: Proses saat telur yang telah dibuahi memasuki dinding endometrium
Intermediet	: Bagian Tengah
Interparietal	: Tulang yang berada di antara tulang parietal dan Supraoksipital
Kaudalis	: Bagian yang lebih dekat pada kaki
Malformasi	: Bagian tubuh yang terbentuk tidak sempurna
Metestrus	: Periode saat puncak estrus berhenti dan bekas folikel setelah ovulasi mengecil
Organogenesis	: Pembentukan atau perkembangan organ dari hewan atau tumbuhan
Osteoblas	: Sel yang mensekresikan matriks untuk pembentukan tulang baru
Osifikasi	: Pembentukan tulang baru dari osteoblast
Ovarium	: Organ reproduksi wanita yang memproduksi sel telur
Ovulasi	: Pelepasan sel telur dari ovarium
Plasenta	: Organ pada uterus mamalia yang hamil yang mensuplai gizi dan mempertahankan janin melalui tali pusat
Posterior	: Bagian belakang
Proestrus	: Periode saat folikel degraaf tumbuh dan menghasilkan estradiol
Proksimal	: Bagian pangkal
Proliferasi	: Tahap saat sel mengalami pengulangan siklus tanpa hambatan
Sakrokaudalis	: Tulang pada ekor vertebrata
Sternum	: Tulang dada

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tanaman Kersen, yang juga dikenal sebagai Talok (*Muntingia Calabura* L), merupakan salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai obat. Tanaman ini menawarkan berbagai manfaat bagi kesehatan manusia, termasuk pengobatan batuk, asam urat, serta memiliki sifat antioksidan, antikanker, dan pengontrol diabetes. Kersen mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin, yang memberikan aktivitas farmakologis seperti antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antidiare, antihipertensi, antihiperurisemia, analgesik, antelmintik, antiobesitas, dan antihiperlipidemia (Sadino, 2022).

Penelitian tentang efek farmakologis daun kersen (*Muntingia Calabura* L.) oleh Solikha (2021) mengungkapkan bahwa pada dosis 100 dan 300 mg/KgBB, ekstrak etanol daun kersen menurunkan kadar glukosa darah, yang menunjukkan efek antidiabetik. Pada dosis 250 dan 500 mg/KgBB, ekstrak etanol daun kersen menunjukkan efek antiobesitas, menurut penelitian lebih lanjut oleh Akshay (2021). Selain itu, ekstrak etanol daun kersen menunjukkan aksi antihiperurisemia dengan ED₅₀ dalam menurunkan kadar asam urat sebesar 314 mg/KgBB, menurut penelitian Sari (2021). Aksi farmakologis antidiabetik ekstrak etanol daun kersen ditunjukkan oleh Herlina (2018) dalam penelitiannya, yang memiliki nilai ED₅₀ sebesar 692,424 mg/KgBB. Sementara itu, Amalia (2021) dan Azzahra (2022) meneliti efek farmakologis daun kersen terhadap fraksi etanol dan ekstrak, masing-masing dan menemukan bahwa ED₅₀ untuk fraksi etanol adalah 4,3078 mg/KgBB

dan 63,548 mg/KgBB. Penelitian penelitian tersebut dilakukan untuk melihat efek farmakologi yang diberikan oleh senyawa senyawa yang terkandung di dalam daun kersen.

Efek toksik yang terdapat pada tanaman obat kemunculannya tentu bisa saja timbul karena pada dasarnya tanaman obat tidak hanya memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang menimbulkan efek terapeutik saja. Flavonoid yang memiliki efek terapeutik yang baik tentu juga memiliki efek samping toksik yang dapat menyebabkan kerusakan pada sistem syaraf pusat (Sundari *et al.*, 2009). Efek-efek tersebut sangat perlu dilakukan adanya pengujian toksisitas terhadap komponen senyawa (Sangi, 2008).

LD₅₀ adalah jumlah dosis efektif yang menunjukkan efektivitas senyawa kimia yang menyebabkan kematian hingga 50% populasi hewan yang diuji. Nilai LD₅₀ yang tinggi maka menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah (dalam hal ini ditunjukkan dengan satuan mg/KgBB). Sedangkan LC₅₀ adalah jumlah senyawa kimia yang terdapat di lingkungan seperti contoh air dan udara, yang mengakibatkan kematian populasi hewan uji dalam jangka waktu tertentu (ppm) hingga 50 % . Terdapat penelitian toksisitas ekstrak etil asetat daun kersen secara invitro yang melaporkan LC₅₀ sebesar 278,72 ppm (Sari, 2016) selain itu LC₅₀ sebesar 250 ppm pada ekstrak etanol daun kersen (Kolambani *et al.*, 2021).

Untuk mengetahui lebih lanjut potensi kelainan janin akibat penggunaan sediaan uji tertentu selama masa organogenesis ketika organ bayi masih berkembang dilakukan uji teratogenisitas. Data ini meliputi kelainan pada tulang janin, jaringan lunak, dan bagian luar janin (morfologi). Selama fase organogenesis

kehamilan, minimal satu dosis sediaan uji harus diberikan kepada masing-masing dari banyak kelompok hewan bunting sesuai dengan konsep uji teratogenisitas. Bedah induk, pengangkatan rahim, dan evaluasi janin dilakukan sehari sebelum hari perkiraan lahir (BPOM, 2014).

Latar belakang hubungan LB (*Low Birthweight*) dengan ibu hamil mencakup pentingnya pemantauan kesehatan ibu selama kehamilan untuk mengurangi risiko bayi lahir dengan berat badan rendah. Berat badan lahir rendah sering kali dikaitkan dengan faktor-faktor seperti malnutrisi ibu, penyakit kronis, atau kondisi medis lainnya selama kehamilan. Dengan memahami hubungan ini, upaya pencegahan dan intervensi yang tepat dapat diterapkan untuk meningkatkan kesehatan ibu dan hasil kelahiran bayi.

Diabetes mellitus gestasional (DMG) dapat menyebabkan komplikasi serius bagi ibu dan bayi, termasuk makrosomia dan hipoglikemia neonatus. Penanganan yang tepat meliputi pemantauan glukosa rutin, modifikasi gaya hidup, dan terapi nutrisi. Ibu hamil dengan DMG harus menjaga kadar gula darah, dengan target gula darah puasa <95 mg/dL dan 1 jam setelah makan <140 mg/dL. Intervensi dini dan pengelolaan yang baik dapat mengurangi risiko komplikasi, seperti preeklampsia dan kelainan kongenital pada bayi.

Ibu hamil dapat mengalami peningkatan kadar asam urat, yang berpotensi menyebabkan komplikasi seperti preeklampsia. Penelitian menunjukkan bahwa 29,4% ibu hamil memiliki kadar asam urat tinggi, terutama pada usia di atas 30 tahun dan di trimester ketiga. Hiperurisemia pada ibu hamil dapat disebabkan oleh peningkatan produksi asam urat dan penurunan ekskresi, yang berisiko

menimbulkan kondisi seperti arthritis gout atau batu ginjal. Penanganan yang tepat dan pemantauan kadar asam urat penting untuk mencegah komplikasi.

Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang bagaimana obat-obatan memengaruhi organ reproduksi dan perkembangan janin untuk memastikan bahwa wanita, dan khususnya wanita hamil, aman saat mengonsumsi obat-obatan farmasi. Kelainan bawaan (cacat lahir) merupakan kemungkinan akibat dari beberapa obat yang diberikan kepada wanita hamil, terutama selama trimester pertama. Fraksi etanol daun kersen belum memiliki informasi mengenai senyawa spesifik yang bersifat teratogen.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat mengetahui bahwa fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura L.*), obat herbal tradisional di Indonesia, diyakini memiliki efek teratogenik. Mencit betina ras Swiss Webster akan menjadi subjek penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tentang keamanan daun kersen. Beberapa parameter yang akan diamati dalam penelitian ini mencakup kadar total senyawa flavonoid, berat badan fetus, jumlah fetus yang hidup, jumlah fetus yang mati, jumlah implantasi, jumlah embrio yang mengalami resorpsi, serta kelainan eksternal dan rangka pada mencit.

1.2. Rumusan Masalah

1. Berapa kadar total flavonoid yang terkandung dalam fraksi etanol 96% daun kersen (*Muntingia Calabura L.*)?
2. Bagaimana pengaruh efek teratogenik pemberian fraksi etanol 96% daun kersen (*Muntingia Calabura L.*) terhadap fetus mati, fetus hidup, implantasi,

resorpsi, berat fetus, panjang fetus, dan kelainan eksternal fetus mencit galur Sub Swiss Webster?

3. Bagaimana efek teratogenik fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura* L) terhadap malformasi rangka fetus mencit galur Sub Swiss Webster?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menentukan kadar flavonoid total yang terkandung dalam fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura* L).
2. Menentukan efek teratogenik pada mencit yang diberikan fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura* L) terhadap fetus mati, fetus hidup, implantasi, resorpsi, berat fetus, panjang fetus, dan kelainan eksternal fetus mencit galur Sub Swiss Webster.
3. Menentukan efek teratogenik fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura* L) terhadap malformasi rangka fetus mencit galur Sub Swiss Webster.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai uji efek teratogenik fraksi etanol daun kersen (*Muntingia Calabura* L) pada ibu hamil sehingga masyarakat khususnya ibu hamil dapat mengetahui keamanan dan efek penggunaan pada masa kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adani, Muhammad Farizan. 2017, Efek Antifertilitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) dengan Pelarut Air terhadap Bobot Anak Mencit (*Mus Musculus L.*), Buletin Anatomi dan Fisiologi, 2(1):13.
- Aditya, 2022. Identifikasi Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L*) dengan metode spektrofotometri UV Vis. *Jurnal Dunia Farmasi*. Vol.7, No.1.
- Ainulyaqin., Elyani, H. & Purnomo, Y. 2019, Efek teratogenik dekokta daun pulutan (*Urena labota L.*) terhadap kelengkungan tulang belakang dan panjang badan pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*), 5(3): 197-201.
- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai bahan Antifertilitas*, Adabia Press, Jakarta, Indonesia.
- Anggraheni, D., Legowo, P. S., Tambunan, M. E., & SE, A. (2021). Analisis Resiko Hematoma Pada Pengambilan Darah (Studi Kasus: Klinik “P”). *Jurnal Manajemen Risiko*, 2(1), 1-34.
- Amalia, Hanisah. 2021. Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L. (Linn.)*) pada Mencit Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Bakteri *Escherichia coli*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Palembang, Indonesia.
- Azzahra, Nariyah. 2022. Aktivitas Antidiare Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L. (Linn.)*) pada Mencit Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Bakteri *Salmonella Typhi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Palembang, Indonesia.
- BPOM RI, 2014. *Uji Toksisitas Nonklinis secara In Vivo, Pusat Riset Obat Dan Makanan*. BPOM RI Jakarta, Indonesia.
- Byers, S.L., Wiles, M.V., Dunn, S.L. & Taft, R.A. 2012, Mouse estrous cycle identification tools and image, *Plos One*, 7(4): 355 – 358
- Carlson, B.M. 1988, *Patten's foundation of embryology*, 4th edition, Tata Mc Graw- Hill Publishing Company LTD, New Delhi, India.
- Cannas, A. 2013, Tannis : fascinating but sometimes dangerous molecules, College of Agriculture and Life Science, <https://poisonousplants.ansci.cornell.edu/toxicagents/tannin.html> diakses pada 6 Juni 2021
- Cora, M.C., Kooistra, W & Travlos, G. 2015, Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for staging of the estrous cycle using

- stained vaginal smears, *Toxicologic Pathology*, 43(6):776-793P. Akshay Kumar, 2021. Antiobesity Effect of Ethanolic Extract of *Muntingia calabura* Leaves on High Fat Diet-Induced Obesity in Rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Volume 10, Issue 11, 1782-1792.
- CP. Akhsay Kumar,. 2021. Antiobesity Effect of Ethanolic Extract of *Muntingia calabura* Leaves on High Fat Diet-Induced Obesity in Rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Volume 10, Issue 11, 1782-1792.
- Erjon.,2019, Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) terhadap Fetus Tikus Putih Galur Wistar, *Jurnal Penelitian Sains*, 21(2), pp. 78-82.
- Elwuar, W. Dintasari, C. U & Samson, E. 2020, Potensi ekstrak etanol akar sukun (*Artocarpus altilis* (Park) Fosberg) dalam menghambat pertumbuhan fetus mencit (*Mus musculus*), *Molucca Medica*, 130):3 29-37.
- Fajriaty, I., Riza, H., Nugraha, F. & Frianto, F. 2019, The teratogenic effect of ethanolic extract of bintagur leaves (*Calophyllum soulatri* Burm F.) on female white rats, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(8): 160-163.
- Gilbert Barness E. 2010, *Teratogenic causes of malformations*, *Ann Clin Lab Sci*, 40(2):99-114.
- Hadi.2019. Uji Fitokimia Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L) dan Pemanfaatannya sebagai Luka. *Semnas. UMRI*. Vol.1.
- Haeria, Hermawati. *et al.* Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.) *Haeria, J Pharm Med Sci*. 2016;1(2):57-61.
- Hamad Suryana,2017, Chemical Constiyunts and Antimicrobial Activities of Essential Oils of *Syzygium polyanthum*. *Journal of Chemistry*. 10 (2) : 564-569
- Hamka,Z., & Arief R.2022, Pengaruh Metode Maserasi Bertingkat Terhadap Nilai Rendemen dan Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L). *Jurnal Kesehatan Yamasi*, Makassar, 6(1): 154-162.
- Handayani, Virsa.,2015. Pengujian Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. Vol2 No.1.
- Harborne. 2006, *Metode Fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K ., Soediro L.,3 Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.

- Harbone, 2002. Advances in Flavonoid Reserch Since 1992, *Phytochemistry*. 55, 481-504.
- Harbinson, R. D. 2001, *The basic science of poison cassaret and doull's toxicology*, Macmillan Publishing Co.Inc, New York, USA.
- Haryani, S, & Aisyah Y, Kandungan Senyawa Kimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L*), *Prosiding Seminar Nasional*, 5-6 Agustus 2016.
- Harlis .O., et al. 2017, Kebuntingan Mencit (*Mus Musculus L.*) Tahap Pasca Implantasi Lanjut. Pasca Pemberian Ekstrak Rimpang Jahe Putih (*Zingiber Officinale Var. Amarum*), *Biowallacea*, 4(2), pp. 576--584.
- Herlina, 2018. Antidiabetic Activity Test of Ethanolic Seri Leave's (*Muntingia calabura L.*) Extract in Male Rats Induced by Alloxan. *Science & Technology Indonesia*. 3 (1). 7-13.
- Ihwan. 2020, Teratogenik Ekstrak Etanol Uwi Banggai Ungu (*Dioscorea alata L.* pada Mencit Betina (*Mus musculus*), *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 5(2), pp. 309-318.
- Ikalinus, R., Widyastuti, S. K., & Setiasih, N. L.E. 2015, Skrining fitokimia ekstrak etanol kulit bpatang kelor (*Moringa oleifera*), *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1), 71-79.
- Kala, TR., Simbala, H.E.I & Mansauda, K.L.R. 2020. Skrining Fitokimia dan Potensi antioksidan dari ekstrak daun tumbuhan ekor tikus (*Stachytarpheta jamaicensis L.*). *Jurnal MIPA*, 9(2), 91-96.
- Kauffman, M.H. 1992, *The atlas of mouse development*, Academic Press, New York
- Kimmel, C.B. 1995, Stages embryonic development of thae zebrafish. *Developmental Dynamics*, 203(1): 253- 310
- Kosasih, E., Supriatna, N., Ana, E. 2013. *Informasi singkat benih kersen/talok (Muntingia Calabura L.)*. Balai pembenihan Tanaman Hutan Jawa dan Madura.
- Kolb. 1993, Teratogens Chemicals Which Cause Birth Defecth. Departement of Chemistry University Of Wisconsin - Parkside Kenosha, WI, U.S.A.
- Kolambani, Ade FUR, 2021. *Identifikasi Senyawa Fitokimia pada Daun Kersen (Muntingia Calabura L.) dan Uji Toksisitasnya terhadap Larva Udang Artemia salina Leach*. Nandur. Fakultas Pertanian, Universitas Udayana, Vol.1. No.4.

- Langlais RP, Miller CS, Nield-Gchrig JS. 2013, Atlas Berwarna Lesi Mulut yang Sering Ditemukan , 4rd ed, EGC, Jakarta.
- Malini. 2016. Malformasi Rangka Fetus Wistar Akibat Efek Teratogenik. *Jurnal Veteriner*.18 (3) : 318- 326.
- Manik, 2014. Analisis Korelasi Antara Kadar Flavonoid dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Kersen (*Muntingia Calabura L*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Khasanah*.
- Margaretta, S., Handayani, S. D., Indraswati, N., & Hindarso, H. 2013, *Ekstraksi senyawa phenolic Pandanus amaryllifolius roxb. sebagai antioksidan alami*. *Widya Teknik*, 10(1), 20-30.
- Maulida D. dan Naufal Z.2010, Ekstraksi Antioksidan (Likopen) dari buah tomat dengan menggunakan Solvent Campuran, *Skripsi*, Universitas Diponegoro.
- Modlinska, K. and Pisula, W. (2020) 'The Natural History of Model Organisms: The Norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet'.
- Muna, L., Astirin, O.P. & Sugiyarto. 2010, Teratogenic test of *Pandanus conoideus* var. yellow fruit extract to development of a rat embryo (*Rattus norvegicus*), *Jurnal Bioscience*, 2(3):126-134.
- Mulyani, T., Ida Julianti, C. and Sihombing, R. (2020). Pengujian Toksisitas Teratogenik Pada Obat Herbal', *Jurnal Farmasi Udayana*, 9(1).
- Nurjannah, I, Mustariani, B. A. A., & Suryani, N. 2022, Skrining Fitokimia dan Uji Antibakteri Ekstrak Kombinasi Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) dan Kelor (*Moringa Oleifera L.*) Sebagai Zat Aktif Pada Sabun Antibakteri, *Spin Jurnal Kimia & Pendidikan Kimia*, 4(1), 23-36.
- Oktaviani. P.R. 2010. Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) pada berbagai teknik Pengeringan. *Skripsi*, Fakultas Pertanian, Universitas Sebelas Maret.
- Parbuntari, H., Prestica, Y., Gunawan, R., Nurman, M. N., & Adella, F. 2018, Preliminary phytochemical screening of cacao leaves (*Theobroma cacao L.*), *EKSAKTA: Berkala Ilmiah Bidang MIPA*, 19(2), 40-45.
- Parwati, N. K. F., Napitupulu, M., & Diah, A. W. M. 2014, Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) dengan 1, 1-Difenil-2-Pikrilhidrazil (DPPH) menggunakan spektrofotometer UV- Vis. *Jurnal Akademika Kimia*, 3(4), 206-213.
- Pratiwi Handayani,2019, Embriologi Hewan. Tim UB Press. Malang, Indonesia.
- Purnomo, T., Santoso, L, M. & Riyanto. 2016, Efek Tetatogenik ekstrak Ciplukan

- (*Physalis mima* Linn) terhadap Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster), *Jurnal Pembelajaran Biologi*, 3(1) : 8-21.
- Roza, F. N. (2016). Efek Teratogenik Ekstrak Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) terhadap Jumlah Fetus, Panjang Ekstremitas Depan dan Belakang, serta Malformasi Lainnya pada Fetus Mencit (*Mus Musculus* L.) (Doctoral dissertation, MIPA).
- Sadino, 2022. Literature Review: Chemical Content and Pharmacological Activity of Kersen Leaves (*Muntingia Calabura* L.). *JFSP*. Vol.8. No.1. Page. 13-20.
- Saifudin, 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Permurnian*, Deepublish, Indonesia.
- Santoso, H.B. 2004, Kelainan struktur anatomi skeleton fetus mencit akibat kafein, *Jurnal Bioscintiae*, 1(2): 23-30.
- Sari, C. I. P. 2012. Kualitas minuman serbuk Kersen (*Muntingia Calabura* L.) dengan variasi konsentrasi maltodekstrin dan ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.). Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya, Yogyakarta.
- Sari, Dwi Puspita. 2021. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) terhadap Mencit Putih Jantan Galur Wistar. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya. Palembang, Indonesia.
- Sari, 2016. The Cytotoxic Activity of N-Hexane Extract of Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Leaves Using The Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) Method. *Jurnal Natural*. Vol.16, No.2.
- Scanlon VC, Sanders T. 2007, Buku Ajar Anatomi Dan Fisiologi (*Essentials of Anatomy and Physiology*), Edisi II, cetakan pertama, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sangi. 2008. Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahas Utara. *Chemistry Progress*. 1:43:53.
- Setyawati, I & Yulihastuti, D. A. 2011, Penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit setelah pemberian ekstrak buah nanas muda, *Jurnal Veteriner*, 12(9): 192-199
- Solikha, 2021. Effect of *Muntingia Calabura* L. Leaf Extract on Blood Glucose Levels and Body Weight of Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Pharmacogn*. Vol.13. 13(6): 1450-1455.
- Sukandar, E. Y., Kurniati, N F. & Fitria, V. 2014, Evaluation of teratogenicity effect of ethanolic extract of Binahong leaves (*Androdera cordifolia* (Ten)

- Steenis) in wistar rat, *Internasional Journal of Pharmaceutical Science*, 6(11): 422-426.
- Sundari. 2009, Toksisitas Akut (LD50) dan Uji Gelagat Ekstrak Daun The Hijau (*Camelia sinensis*) pada Mencit. *Jurnal Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Vol XIX. No. 4. P.198-203.
- Stevani Hendra, 2017. Efektifitas Rebusan Daun Kersen (*Muntingia Calabura L*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar* . 1(1)
- Tanaya, V., Retnowati, R. and Suratmo, S., 2015, Fraksi Semi Polar dari Daun Mangga Kasturi (*Mangifera casturi Kosterm*), Doctoral dissertation, Brawijaya University.
- T, Kris, E., et al. 2022, Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Andong Merah (*Cordyline fruticosa L*) pada Fetus Mencit Putih (*Mus musculus*), *Indonesian Journal of Pharma Science (IJPS)*, 4(2), pp. 132- 142.
- Tensiska., Marsetio., dan Yudiastuti, S. 2007. *Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak kasar Isoflafon dari Ampas Tempe*, Jurusan Teknologi Industri Pangan, FTIP, Universitas Padjajaran, Bandung.
- Toelihere, M, R. 1977, *Inseminasi Buatan Pada Ternak*, Bandung, Indonesia.
- Uthia, R., Anggraini, R., Fauziah, F. & Oktaviani, I. 2020, Teratogeneous effects of *Gynuraprocumbens* (Lour.) Merr. ethanol extract against *Musculus* fetal, *Jurnal Proteksi Kesehatan*, 9(1): 20-25.
- Verdayanti, T. E. 2009. Uji Efektifitas Jus Buah Kersen Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Putih. *UMM*. Malang.
- Wahyuningsih, Sri Puji., 2016. Toksisitas Kronis Polisakarida Krestin dari Ekstrak *Coriolus Versicolor* pada Histologi Ginjal dan Kadar Kreatinin Serum *Mus Musculus L.* *Jurnal UIN*. Alaudin.
- Wulandari I. 2011. *Teknologi Ekstraksi dengan Metode Maserasi dalam Etanol 70% Pada Daun Kumis Kucing (Orthosiphon Stamineus Benth)* di Balai Penelitian. Tawamangu. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Widina, R & Sumarmin, R. 2016, Efek toksik dan teratogenik ekstrak brotowali (*Tinospora crispa L.*) terhadap sistem reproduksi dan embrio mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster, *Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 2(1): 1-11.
- Wilson, JG. 1977. *Handbook of Teratology Vol. General Principels and Etiology*, Plenum Press, New York, USA,
- Zakaria, Z. A., Mohammed A. M., Jamil N. S. M. 2011. In vitro antiproliferative

and antioxidant activities of the Extracts of *Muntingia calabura* leaves. *The America Journal of Chinese medicine*. 39 (1). P 183-200