

**EFEK TERATOGENIK FRAKSI ETIL ASETAT DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) PADA FETUS MENCIT (*Mus
musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER**

SKRIPSI

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



Oleh :

SRI UMIATI

08061182025002

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Efek Teratogenik Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

Nama Mahasiswa : Sri Umiati

NIM : 08061182025002


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 Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

Nama Mahasiswa : Sri Umiati

NIM : 08061182025002

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

(.....)

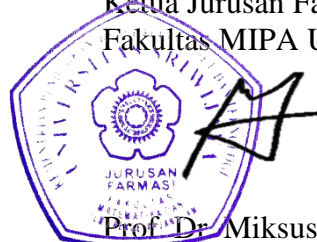
3. **apt. Annisa Amriani, M.Farm**
NIP. 198412292014082201

(.....)

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 ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sri Umiati

NIM : 08061182025002

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

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 saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 21 Oktober 2024



Sri Umiati

NIM. 08061182025002

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sri Umiati

NIM : 08061182025002

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 non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul : “Efek Teratogenik Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihkan, media/memformatkan, 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,



Sri Umiati

NIM. 08061182025002

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, diri saya sendiri, kedua orang tua saya, keluarga tercinta, almamater, sahabat serta teman seperjuangan Farmasi.

“Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan” (Q.S. Al Insyiroh 94: 6).

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui.” (QS. Al-Baqarah 2: 216).

Motto :

Bukan tentang seberapa besar mimpi yang kita buat, tetapi seberapa besar kita mewujudkan mimpi tersebut

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT Tuhan semesta alam atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Efek Teratogenik Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada fetus mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

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

1. Kedua orang tua yang tersayang yaitu Mama (Lili Maryani) dan Almarhum Papa (Samsudin) yang selalu mendoakan setiap langkah putrimu agar semuanya berjalan dengan lancar, selalu memberikan motivasi, memberikan nasehat, kasih sayang, perhatian, waktu dan dukungan material kepada penulis.
2. Kakak tersayang Eva, Indah, Misna, Abang Nito, Abang Adi, Abang Ibrahim, yang telah memberikan doa dan semangat kepada penulis dalam penyusunan skripsi serta keponakan-keponakanku yang lucu (Haidi, Disa, Alifa dan Hafis) yang telah memberikan senyum dan tawa kepada penulis.
3. Ibu apt. Herlina, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku dosen kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, bimbingan nasehat, semangat, motivasi dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini hingga selesai.
4. Ibu apt. Annisa Amriani, M.Farm dan Ibu Dra. Syafrina Lamin, M.Si selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penyusunan skripsi terselesaikan.
5. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun diluar kampus selama perkuliahan.

6. Seluruh staf administrasi Jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) yang telah banyak memberikan bantuan dalam urusan surat menyurat yang diperlukan selama perkuliahan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dengan baik.
7. Seluruh analis laboratorium (Kak Fitri dan Kak Tawan) Jurusan Farmasi, analis laboratorium Kak Budi FKIP Biologi dan Pak Waluyo atas segala bantuan selama masa penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
8. Tim tugas akhirku, Annisa Fitriani Nurul Pasha yang telah kebersamai dan berjuang dari awal hingga selesai penelitian dalam keadaan suka maupun duka. Terima kasih atas seluruh bantuan yang telah diberikan dan memberikan semangat serta saling menguatkan dan mendengarkan satu sama lain dalam segala keadaan, baik senang, sedih, bingung, putus asa, fase sulit skripsi dan pada akhirnya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
9. Sahabatku semasa kuliah “Grabin” yaitu Gina, Muthia, Umi, Putri, Zila, Windy, Revi dan Diga yang telah kebersamai penulis, menjadi teman cerita, membantu, memberikan dukungan dan semangat selama perkuliahan di farmasi. Semoga kebersamaan kita akan selalu terjaga sampai kedepannya, Aamiin.
10. Teman-temanku “Prabumulih Pride” yaitu Sazkia dan Dinda yang telah kebersamai penulis, membantu, memberikan dukungan dan semangat selama penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
11. Temanku Zulfa Rara yang telah banyak membantu penulis, memberikan dukungan, saran, dan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
12. Sahabat semasa sekolahku, Rini dan Yorra yang selalu mendengar cerita dan menghibur penulis, yang menyempatkan waktu untuk *meet up* dan berbagi cerita, semoga pertemanan kita langgeng sampai akhir. Aamiin.
13. Keluarga 002 Kak Nana (2019) sebagai kakak asuhku, serta Salma (2021), Fathiyah (2022) dan Nasywa (2023) sebagai adik asuhku. Terima kasih atas segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan hingga penulis berada dititik

ini. Semoga jalan kalian dipermudah dan tetap semangat dalam berjuang dibangku kuliah.

14. Semua pihak yang telah memberikan dukungan, doa, bantuan, dan semangat kepada penulis baik secara langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis sangat berterimakasih dan bersyukur atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, 21 Oktober 2024

Penulis,



Sri Umiati

NIM. 08061182025002

**The Teratogenic Effect of Ethyl Acetate of melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Leave on Mice (*Mus musculus*) Fetus of Sub Swiss Webster Strain**

Sri Umiati

08061182025002

ABSTRACT

One of the special toxicity tests is the teratogenic test which is carried out to obtain information on the presence of fetal abnormalities that occur due to the administration of test preparations during the formation of fetal organs (organogenesis period) and to complete safety data from the melinjo plant. The doses given were 69.48, 104.22, 138.96 and 173.7 mg/kgBW. The administration of the fraction was carried out during the period of organogenesis on the 9th to 17th day of pregnancy, on the 18th day the mother mice were dissected to observe fetal body weight, live fetuses, dead fetuses, implantation, resorption, fetal external abnormalities, and fetal internal abnormalities. The results of data analysis with ANOVA and DMRT (Duncan multiple range test) provided that the ethyl acetate fraction of melinjo leaves had a significant effect on dead fetuses, weight gain, fetus weight gain, fetus length, hematoma, the delay in bone ossification including the interparietal bone, sacrocaudal vertebral body, sacrocaudal vertebral arch, sternal bone (asymmetrical shaped defect and asymmetrical dumbbell-shaped defect), anterior proximal phalanges and posterior proximal phalanges ($p < 0.05$). The administration of the fraction at a dose of 69.48 mg/kgBB has caused teratogenic effects so it can be concluded that the ethyl acetate fraction of melinjo leaves has a teratogenic effect on the development of mice fetuses (*Mus musculus*).

Keyword(s): *Gnetum gnemon* L., teratogenic, mice fetus, ossification, pregnancy

Pembimbing I



Apt. Herlina, M.Kes

NIP. 197107031998022001

Pembimbing II



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

**Efek Teratogenik Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster**

Sri Umiati

08061182025002

ABSTRAK

Uji toksisitas khusus yaitu uji efek teratogenik yang telah dilakukan untuk memperoleh informasi adanya abnormalitas fetus yang terjadi karena pemberian sediaan uji selama masa pembentukan organ fetus (masa organogenesis) serta untuk melengkapi data keamanan dari tanaman melinjo. Dosis yang diberikan adalah 69.48, 104.22, 138.96 dan 173.7 mg/kgBB. Pemberian fraksi dilakukan selama masa organogenesis hari ke-9 sampai ke-17 kehamilan, pada hari ke-18 induk mencit dibedah untuk diamati berat badan fetus, fetus hidup, fetus mati, implantasi, resorpsi, kelainan eksternal fetus, dan kelainan internal fetus. Hasil analisis data dengan ANOVA dan DMRT (*Duncan multiple range test*) memberikan fraksi etil asetat daun melinjo berpengaruh nyata terhadap fetus mati, kenaikan berat badan induk, berat badan fetus, panjang fetus, hematoma, keterlambatan osifikasi tulang diantaranya tulang interparietal, badan vertebra sakrokaudalis, lengkung vertebra sakrokaudalis, tulang sternum (cacat asimetris *shaped* dan cacat asimetris *dumbbell-shaped*), falang proksimal anterior dan falang proksimal posterior ($p < 0,05$). Pemberian fraksi pada dosis 69,48 mg/kgBB sudah menimbulkan efek teratogenik sehingga dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat daun melinjo memiliki efek teratogenik terhadap perkembangan fetus mencit (*Mus musculus*).

Kata kunci: *Gnetum gnemon* L., teratogenik, fetus mencit, osifikasi, kehamilan

Pembimbing I



Apt. Herlina, M.Kes

NIP. 197107031998022001

Pembimbing II



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si

NIP. 196807231994032003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



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

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
DAFTAR ISTILAH.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2Rumusan Masalah.....	3
1.3Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tanaman Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i>).....	4
2.1.1 Kandungan Kimia Daun Melinjo.....	5
2.1.2 Manfaat Daun Melinjo.....	5
2.2 Ekstraksi.....	6
2.3 Teratologi dan Teratogen.....	7
2.3.1 Prinsip-prinsip teratologi.....	8
2.3.2 Mekanisme Teratogen.....	9
2.4 Uji Teratogenik.....	10
2.5 Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	13
2.5.1 Klasifikasi Hewan Uji.....	13
2.5.2 Teknik Pemeliharaan Hewan Uji.....	14
2.5.3 Siklus Estrus.....	15
BAB III METODE 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.....	19
3.3 Prosedur Pengujian.....	20
3.3.1 Penyiapan Sampel.....	20
3.3.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	20
3.3.3 Pembuatan Fraksi Etil Asetat.....	20
3.3.4 Penetapan Kadar Tanin.....	21
3.3.5 Penetapan Kadar Fenolik.....	22
3.4 Perlakuan Hewan Uji.....	23
3.4.1 Pengkondisian dan Rancangan Hewan Uji.....	23
3.4.2 Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting.....	24
3.4.3 Pengamatan Kondisi Hewan Uji.....	25
3.4.4 Pembedahan dan Pemeriksaan tikus.....	25

3.5 Pembuatan Na CMC 1% b/v	26
3.6 Pembuatan dan Pemberian Sediaan Uji	26
3.7 Penentuan Siklus Estrus	27
3.8 Pembuatan Preparat Rangka Tikus	28
3.9 Analisis Data	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Preparasi dan Ekstrak Daun Melinjo	30
4.2 Hasil Rendemen Ekstrak dan Fraksi Daun Melinjo	32
4.3 Penetapan Kadar Fenolik Total	33
4.4 Hasil Uji Kadar Tanin	34
4.5 Pengaruh Etil Asetat Daun Melinjo Terhadap daun melinjo	34
4.6 Kelainan Eksternal Pada Fetus Mencit	40
4.6.1 Kelainan Eksternal (Hematoma)	40
4.6.2 Kelainan Eksternal (Hemoragi)	41
4.7 Kelainan Internal (Rangka) Fetus Mencit	43
4.7.1 Tulang Interparietal dan Supraoksipital	43
4.7.2 Kolumna Vertebratalis	47
4.7.3 Tulang Dada (Sternum)	50
4.7.4 Tulang Anggota Gerak Depan dan Belakang	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Hewan Uji	26
Tabel 2. Data Keberadaan Cairan Vagina pada Berbagai fasa kesuburan mencit (BPOM RI, 2014)	27
Tabel 3. Rata-rata jumlah fetus hidup, fetus mati, implantasi dan embrio tereorpsi	35
Tabel 4. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap kenaikan berat badan induk.....	37
Tabel 5. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap berat badan fetus	39
Tabel 6. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap kelainan eksternal (hematoma)	40
Tabel 7. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap kelainan eksternal (hemoragi)	42
Tabel 8. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap terjadinya keterlambatan osifikasi	44
Tabel 9. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap jumlah tulang kolumna vertebralis yang telah menulang	47
Tabel 10. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap terjadinya kecacatan tulang dada	50
Tabel 11. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap terjadinya kecacatan tulang anggota gerak depan (anterior)	53
Tabel 12. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap terjadinya kecacatan tulang anggota gerak belakang (posterior) yang sudah menulang	56
Tabel 13. Hasil analisis statistika kelainan rangka fetus mencit akibat pemberian fraksi daun melinjo	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun Melinjo.....	4
Gambar 2. fraksi etil asetat.....	32
Gambar 3. Gambaran pengaruh fraksi daun melinjo (a) fetus hematoma; (b)fetus hemoragi	43
Gambar 4. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap tulang interparietal dan supraoksipital	46
Gambar 5. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap tulang badan vertebra sakrokaudalis	49
Gambar 6. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinji terhadap tulang lengkung vertebra sakrokaudalis.....	49
Gambar 7. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap terjadinya kecacatan pada tulang dada	51
Gambar 8. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap terjadinya kecacatan tulang anggota gerak depan (anterior).....	55
Gambar 9. Pengaruh variasi konsentrasi fraksi daun melinjo terhadap tulang anggota gerak belakang (posterior).....	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	62
Lampiran 2. Penyiapan sampel dan pembuatan fraksi etil asetat daun melinjo....	63
Lampiran 3. Rancangan Hewan Uji	64
Lampiran 4. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian	65
Lampiran 5. Penentuan Siklus Estrus Apusan Vagina (Vagina Smear)	67
Lampiran 6. Pengawinan dan penetapan masa bunting	68
Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	69
Lampiran 8. Pembedahan dan Pengamatan Teratologi Umum Mencit	72
Lampiran 9. Pembuatan Preparate Rangka Fetus	73
Lampiran 10. Perhitungan nilai rendemen	74
Lampiran 11. Perhitungan Kadar Tanin.....	75
Lampiran 12. Perhitungan Kadar Fenolik.....	77
Lampiran 13. Hasil Analisa Statistika.....	79
Lampiran 14. Sertifikat Hewan Uji.....	99
Lampiran 15. Sertifikat Persetujuan Etik.....	100
Lampiran 16. 1 Foto Metode Penelitian.....	100

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
ED50	: <i>Effective Dose</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose 50</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxalocetic Transminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transminase</i>
VAO	: <i>Volume Administrasi Obat</i>

DAFTAR ISTILAH

Akut	: Timbul secara mendadak atau cepat memburuk
Amnion	: Membran yang menutupi embrio
Anterior	: Anggota gerak depan
<i>Asieetris shaped</i>	: Tulang dada tidak rata tetapi masih menempel
<i>Asimetris cleaved</i>	: Tulang dada tidak rata dan tidak menempel
<i>Asimetris dumbell-shaped</i>	: Keadaan tulang dada seperti barbel
Degradasi	: Penguraian
Diferensiasi	: Pembelahan sel
Embrio	: Organisme atau sel yang hidup di masa awal pertumbuhan
Estrus	: Suatu periode secara psikologis maupun fisiologis yang bersedia menerima pejantan untuk berkopulasi
Eviserasi	: Pembuangan kulit, jaringan lemak, dan organ
Falang	: Istilah medis untuk menggambarkan jari tangan dan kaki
Fetus	: Mamalia yang berkembang setelah fase embrio dan sebelum kelahiran
Hematoma	: Keluarnya darah dari dalam pembuluh darah lalu tertimbun di dalam suatu jaringan dan membentuk benjolan
Hemoragi	: Peristiwa keluarnya darah dari sistem kardiovaskular yang disertai dengan penimbunan di dalam jaringan tubuh
Hipoksia	: Suatu kondisi jaringan tubuh kekurangan dinding rahim
Intramembran	: Melewati bagian dalam membran
Intermediet	: Ditengah
Interparietal	: Tulang yang melindungi lobus kanker
Malformasi	: Kelainan bentuk
Metakarpal	: Telapak tangan
Organogenesis	: Tahapan pembentukan organ
Osteoblas	: Sel yang membentuk tulang baru
Osifikasi	: Proses pembentukan tulang

Ovarium	: Organ yang memproduksi sel telur
Ovulasi	: Pembuahan
Pelvis	: Panggul
Plasenta	: Suatu organ dalam kandungan pada masa kehamilan yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin
Posterior	: Anggota gerak belakang
Proksimal	: Ke arah pangkal
Replikasi	: Proses penggandaan DNA
Sakrokaudalis	: Tulang ekor
Serviks	: Leher rahim
Sitoplasma	: Bagian sel yang terbungkus membran sel
Sternum	: Tulang dada
Supraoksipital	: Tulang yang melindungi lobus
Teratogenik	: Ilmu yang mempelajari kecacatan pada janin
Transkripsi	: Proses penyalinan DNA
Translasi	: Proses penerjemahan kode genetik
Uterus	: Rahim
Vertebra	: Tulang belakang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Tumbuhan obat tradisional merupakan ramuan bahan alam yang secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman dan keanekaragaman tumbuhan obat-obatan dapat menunjang adanya ketersediaan obat-obat tradisional yang siap pakai (Jumiarni, 2017). Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dikenal sebagai tanaman berkhasiat yang sering dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional di Indonesia. Kandungan kimia daun melinjo seperti saponin, flavonoid, dan tanin. Manfaat melinjo untuk Kesehatan diantaranya menurunkan gula darah, bersifat antioksidan, mencegah kanker, dan menghambat proses penuaan (Ira dan Cikra, 2015).

Daun melinjo berpotensi sebagai sumber obat herbal yang mendorong berbagai penelitian mengenai manfaat farmakologisnya. Penelitian oleh Belinda (2021) menunjukkan bahwa pemberian daun melinjo dengan dosis 37,74 mg/kgBB lebih efektif dalam menurunkan kadar kolesterol pada tikus. Ini mengindikasikan potensinya sebagai agen penurun lipid yang bisa dimanfaatkan untuk penderita hiperkolesterolemia. Menurut Vansurna (2023), daun melinjo memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai ED50 sebesar 150 mg/kgBB. Hal ini menunjukkan kemampuan daun melinjo dalam menangkal radikal bebas dan melindungi sel-sel tubuh dari stres oksidatif. Berdasarkan penelitian Ermawaty (2022), daun melinjo terbukti memiliki efek antidiare dengan dosis 80,7123 mg/kgBB. Ini menandakan potensi daun melinjo untuk membantu mengatasi masalah pencernaan, terutama diare.

Menurut pedoman WHO (1993), terdapat tiga aspek utama yang harus dipenuhi: keamanan, efikasi, dan kualitas. Untuk memastikan keamanan, serangkaian uji toksisitas perlu dilakukan baik untuk obat sintetis maupun obat tradisional yang meliputi uji toksisitas umum diantaranya toksisitas akut dan toksisitas subkronik. Toksisitas khusus meliputi uji mutagenic, teratogenik, dan karsinogenik. Menurut penelitian Lestari (2020), ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dengan dosis 2000 mg/kgBB diuji untuk mengetahui efek toksisitas akutnya. Berdasarkan hasil penelitiannya daun melinjo dalam kategori praktis tidak toksik yang menunjukkan bahwa ekstrak ini relatif aman dalam rentang dosis yang diuji.

Selain uji toksisitas akut, uji toksisitas khusus seperti uji teratogenik penting dilakukan untuk memastikan keamanan fraksi daun melinjo, terutama bagi wanita hamil. Uji teratogenik merupakan salah satu jenis uji toksikologi yang bertujuan untuk menilai efek suatu senyawa terhadap janin pada hewan bunting, mengidentifikasi risiko cacat bawaan atau kelainan perkembangan pada janin, dan menentukan batas aman penggunaan suatu obat atau senyawa, terutama bagi ibu hamil. Menurut Donatus (2005), uji teratogenik sangat penting untuk mendeteksi potensi risiko terhadap perkembangan janin seperti kelainan struktural atau gangguan perkembangan sistem saraf, terutama berkaitan dengan cacat bawaan janin yang dikandungnya.

Penelitian ini terdapat parameter kadar tanin dan kadar fenolik. Fenolik memiliki peran penting sebagai antioksidan dengan cara menetralkan radikal bebas yang bisa menyebabkan kerusakan oksidatif. Radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dihasilkan dari proses

metabolisme normal tubuh atau dari paparan lingkungan. Ketika produksi radikal bebas melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkannya (melalui antioksidan), terjadilah stres oksidatif. Stres oksidatif dapat merusak DNA, protein, dan lipid sel, yang berperan dalam perkembangan berbagai penyakit kronis (Dhurhania, 2018). Tanin bekerja dengan cara tanin berikatan dengan protein yang membentuk senyawa kompleks. Ikatan ini menghasilkan kompleks yang stabil dan sulit dipecah oleh enzim pencernaan seperti pepsin (di lambung) atau tripsin (di usus halus). Akibatnya protein yang terikat dengan tanin tidak bisa dipecah menjadi asam amino yang dapat diserap tubuh (Firdaus, 2010). Protein adalah makronutrien esensial yang berperan penting dalam pembentukan jaringan dan organ tubuh, terutama selama masa kehamilan ketika kebutuhan nutrisi ibu dan janin meningkat (Syari et al., 2015).

Berdasarkan uraian sebelumnya, penelitian mengenai efek teratogenik pada fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sangat penting untuk melengkapi data keamanan, terutama jika fraksi daun melinjo akan digunakan dalam pengobatan herbal yang mungkin dikonsumsi oleh wanita hamil. Parameter yang diamati meliputi kadar fenolik total dan kadar tanin. Sedangkan, parameter malformasi terdiri atas berat badan fetus, jumlah fetus hidup, jumlah fetus mati, jumlah implantasi, jumlah embrio yang diresorpsi, kelainan eksternal fetus, dan kelainan rangka fetus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa kadar total tanin dan kadar fenolik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*)?

2. Berapa dosis minimum fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang menimbulkan efek teratogenik pada fetus mencit galur *sub swiss webster*?
3. Bagaimana pengaruh variasi fraksi daun melinjo terhadap kecacatan fetus mencit (teratogenik)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan kadar total tanin dan kadar fenolik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).
2. Menentukan dosis minimum fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang menimbulkan efek teratogenik pada fetus mencit galur *sub swiss webster*?
3. Menentukan pengaruh variasi fraksi daun melinjo terhadap kecacatan fetus mencit (teratogenik).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat terutama ibu hamil dalam masa kehamilannya mengenai efek teratogenik daun melinjo terhadap ibu hamil sehingga dapat lebih selektif dalam mengkonsumsi daun melinjo yang tidak berlebihan. Serta diharapkan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, B. 2010, *Tumbuhan dengan kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai bahan antifertilitas*, Adabia Press, Jakarta, Indonesia.
- Al-enazi, n. m. (2018). phytochemical screening and biological activities of some species of alpinia and convolvulus plants. *international journal of pharmacology*, 14(3), 301– 309.
- Almahdy, A. 2010, Pengaruh ekstrak gambir (*Uncaria gambier* Roxb.) terhadap fetus dari mencit hamil yang diinduksi alkohol, *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(2): 115 – 120.
- A, A., Almunawwarah, N. A. and Fitria, N. (2013) ‘Uji Efek Teratogen Kakao Bubuk pada Fetus Mencit Putih’, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 11(1), pp. 9–26.
- Amelia, FR (2015). Penentuan jenis tanin dan penetapan kadar tanin dari buah bungur muda (*Lagerstroemia speciosa* Pers.) secara spektrofotometri dan permanganometri Calypta : *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol.4 No.2.
- Andriani, D. M dan Murtisiwi, L. 2018, Penetapan kadar fenolik total ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternate* L.) dengan metode spektrofotometri Uv vis, *Cendikia journal of farmasi*, hal 32-37.
- Anggadiredja, K., Elin, Y., & Slamet, S. 2006. Studi efek teratogenik ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) pada tikus wistar putih, *jkm*, 5(2), 71-73.
- Ansel, H. C., 2008, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, ed IV, Alih Bahasa Ibrahim, F.* Jakarta : UI Press.
- Apriani, I., Ressi, S., Nera, U. P. 2022. Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar, *Jurnal Kesehatan khatulistiwa*, 8(2), 8-9.
- Apsari, Dwi, P., Susanti, H., 2011, Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Metanol Kelopak Bunga Rosella Merah (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) dengan Variasi Tempat Tumbuh secara Spektrofotometri, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 2(1), 73-80.
- Ayndri, N., okky. 2015 koefisien transfer massa kurkumin dari temulawak, *jurnal ilmiah widya Teknik*, 14(1):26-30.
- Belinda, 2021, Aktivitas antihiperlipidemia fraksi Etil Asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan Galur wistar terinduksi

propiltiourasil, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

- BPOM RI 2014, *Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo*, Pusat Riset Obat dan Makanan BPOM RI, Jakarta, Indonesia
- Byers SL, Wiles M V, Dunn SL, Taft RA, 2012. Mouse Estrous Cycle Identification Tool and Images. *Plos One Journal* ;7(4):1–5.
- Cahaya, A.D. 2019, Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Cannas, A. 2013, Tannis : fascinating but sometimes dangerous molecules, College59 of Agriculture and Life Science, <https://poisonousplants.ansci.cornell.edu/toxicagents/tannin.html> diakses pada 6 Juni 2021
- Christiani. 2016, Morfologi dan perkembangan skeleton Fetus tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi ransum daun kaliandra (*Calliandra calothyrsus*) selama kebuntingan, *jurnal biologi* 20 (2): 69-74.
- Conour, L.A., Murray, K.A. & Brown, M.J. 2006. Preparation of Animals for Research—Issues to Consider for Rodents and Rabbits. *ILAR Journal*. 47(4): 283-293.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope herbal Indonesia*, edisi ke-2, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Dhurhanian. 2018, Uji Kandungan Fenolik Total dan Pengaruhnya terhadap Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*), *jurnal farmasi dan ilmu kefarmasian indonesia*, 5 (2): 62-65.
- Djati. 2018, Tatalaksana hematoma akibat trauma, *stomatognathic*, 15(2): 26-29.
- Donatus, I.A. 2005. *Toksikologi Dasar, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi*, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta.
- Dhurhanian. 2018, Uji Kandungan Fenolik Total dan Pengaruhnya terhadap Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*), *jurnal farmasi*, 5(2); 62-67.
- Effting C, de Paula DJ, Junior GPN. 2004. A Model for the Study of Skeletal Anomalies in Rat Fetuses. *Braz Arch Biol Technol* 47(1): 33-39.

- Eka, R., Miyarso, C., Naelaz, N. 2023, Uji sitotoksik ekstrak daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb) terhadap larva artemia salina Leach, *Jurnal farmasi klinik*, 3(2); 1-10.
- 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
- Erjon.,2019, Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) terhadap Fetus Tikus Putih Galur Wistar, *Jurnal Penelitian Sains*, 21(2), 78-82.
- Emiati, Y. 2009, Efek Teratogenik Ekstrak Air Daun Talok (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Fetus Mencit (*Mus musculus* L.), *Skripsi*, Biologi, Fakultas MIPA, UNS, Surakarta, Indonesia.
- Ermawati, 2022, Uji aktivitas antidiare fraksi Etil Asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada tikus putih jantan Galur wistar yang diinduksi bakteri *Escherichia coli*, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- 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.
- Felix L. (ed). 2018, *Teratogenicity Testing: Methods and Protocols*, Springer New York; Humana Press, New York, USA.
- Firdaus. 2010. Pengaruh Formulasi Pakan Hijauan (Rumput Gajah, Kaliandra dan Gamal) terhadap Pertumbuhan dan Bobot Karkas Domba. *J.Agripet* 10(1):42-46.
- Fiya, F., Tri W., Widodo, F. 2020, Ekstraksi senyawa biokatif sebagai antioksidan alami spirulina platensis segar dengan pelarut yang berbeda, *JPHP*, 18(1); 28-35.
- Harborne, J. B. 2006, *Metode Fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hardani, R. (2015). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa Paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) Yang Diinduksi Karagenan Anti-Inflammatory Activity Test Of Ethanolic Extract Of Banana Leaf (*Musa Paradisiaca* L.) On Carrageena. *Galenika Journal of Pharmacy* 126 *Journal of Pharmacy*, 1(2), 126–132.

- Ibrahim, A.M., Yunita dan H.S. Feronika. (2015). Pengaruh Suhu dan Lama Waktu Ekstraksi terhadap Sifat Kimia dan Fisik pada Pembuatan Minuman Sari Jahe Merah dengan Kombinasi Penambahan Madu sebagai Pemanis. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(2), 530-541.
- 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.
- Ira, C.D.F., & Cikra, I. 2015, Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Sebagai Antihiperqlikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%, *J Pharm Sci Pharm Pract*, 5(1): 27- 32.
- Julitasari, E., Nurcahyani, N., Busman, H. 2016, Struktur Tulang Belakang Fetus Mencit (*Mus Musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Teki (*Cyperus Rotundus* L.), *Jurnal Biologi Eksperimen Dan Keanekaragaman Hayati*, 3(1), pp. 9-16.
- Kimmel, C.B. 1995, *Stages of embryonic development of the zebrafish. Developmental Dynamics*, 203(1): 253 – 310.
- Kolb, 1993, *Teratogens Chemicals Which Cause Birth Defects (2 completely revised edition)*. Department of Chemistry University of Wisconsin-Parkside Kenosha, WI U.S.A.
- Krishna Prasanth Baalann dkk. 2022, Hematoma langit-langit lunak. *Jurnal Medis Pan Afrika*. ;41(144).
- Latifah. 2015. *Identifikasi Golongan Senyawa Flavonoid dan Uji aktivitas antioksidan pada Ekstrak Rimpang Kencur (Kaempferia galanga L.) dengan metode DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil)*. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Negeri. Malang.
- Lestari, A.A. 2020, Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode Fixed-Dose-Procedure, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Lestari, S. & muharfiza, 2017. Karakterisasi fisikokimia kerupuk melinjo sebagai upaya diversifikasi produk olahan melinjo, *Jurnal ISSN*, 1(1), 131-132.
- Lestari, Sri., Ratmawati Malaka., Syamsuddin Garantjan. 2013. *Pengawetan Telur Dengan Perendaman Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon Linn)*. Fakultas Pertanian Universitas Khairun Ternate, Fakultas Peternakan Universitas Hasanuddin.

- Malini. 2016, Malformasi Rangka Fetus Tikus Wistar Akibat Efek Teratogenik Insektida Endosulfan, *Jurnal Veteriner* 18(3): 318-326.
- Manner, H.I.&C.R.Elevitch.2006.*Gnetum gnemon (gnetum).Species Profile for Pasific Island Agroforestry.*
- Manongko. 2020, Uji Senyawa Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli L.*), *Jurnal MIPA*, 9 (2); 64-69.
- Miftahul, 2023, uji toksisitas akut fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap tikus putih jantan Galur wistar dengan metode fixed dose procedure, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Muadifah, A., Astutik, T. K., & Amini, H. W. (2019). Studi aktivitas ekstrak etanol dan sediaan gel daun melinjo (*Gnetum gnemon L*) sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus Aureus*. *Chempublish Journal*, 4(2), 89–100.
- Mugera, G.H. (2000). *Veterinary Pathology In The Tropics: For Students and Practitioners. Kenya: Nairabi University Press. New Age International Publisher.*
- Mulyani, T., Cinta I. J., & Rikkit S. 2020. Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik pada Obat Herbal, *Jurnal farmasi udayana*, 9(1), 31-32.
- Mulyani, dkk, 2020. Teknik pengujian toksisitas teratogenic pada obat herbal, *jurnal farmasi udayana*, 9(1): 31-36.
- Muna, L., Astirin, O. P., dan Sugiyarto. (2011). Uji teratogenik ekstrak *Pandanus conoideus* varietas buah kuning terhadap perkembangan embrio tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Nusantara Bioscience*, 2, 126-134.
- Murelina. 2018, Perbandingan Kadar Fenolik Total Sari Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana*) Segar dan Terfermentasi, *Journal Cis-Trans (JC-T)*, Malang, Indonesia. Vol. 2(2): 20-24.
- Musdalipah, m., tee, s. a., karmilah, k., sahidin, s., fristiohady, a., & yodha, a. w. m. (2021). total phenolic and flavonoid content, antioxidant, and toxicity test with bslt of meistera chinensis fruit fraction from southeast sulawesi. *borneo journal of pharmacy*, 4(1), 6–15.
- Noviarny. H. 2019, Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Histopatologi Pankreas, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi,

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

- Nugraheni, W.T., Ningrum, R.S., dan Lindasari, W. (2018). Analisis Senyawa Fenolik Pada Buah Dan Olahan Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) Di Kabupaten Kediri Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Prosiding Seminar Nasional Sains*. Kediri.
- Nurulifah, Arjuna & Randa, W. 2018, Efektivitas Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai Antihiperqlikemia pada Mencit (*Mus musculus*) BALB/C yang Diinduksi Streptozotocin, Seminar Nasional Teknologi Terapan Berbasis Kearifan Lokal, Kendari: 1 Desember 2018, Hal. 503- 507.
- Pratiwi., et al. (2016). Ekstrak Etanol, Ekstrak Etil Asetat, Fraksi Etil Asetat, dan Fraksi n-heksana Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Sumber Zat Bioaktif Penangkal Radikal Bebas. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(1), 71-82.
- Pratiwi H. dkk. 2019, *Embriologi Hewan*. Tim UB Press. Malang, Indonesia.
- Prawirohardjo, S. 2006, *Ilmu Kebidanan*. Yayasan Bina Pustaka, Jakarta.
- Prawirodiharjo, E. 2014. Uji Aktivitas Antioksidan dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol 70% dan Ekstrak Air Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Syarif Hidayatulloh. Jakarta.
- Purwo., et al. 2018, *ovariektomi pada tikus dan mencit*, airlangga university press, Surabaya, Indonesia.
- Rahimah, S., Mirnawati, S., & Nurbaiti, N. 2020. Uji toksisitas teratogenic ekstrak etanol daun asam jawa (*tamarindus indica* linn) terhadap tikus (*rattus novergicus*), *Jurnal farmasi*, 12 (1), 29-30.
- Rais, R, I. 2015. Isolasi dan penentuan kadar flavonoid ekstrak etanolik herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (BURM. F NESS). Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, *jurnal pharmacia*, 5(1): 1-7.
- Santoso, I. 2019, Studi Aktivitas Diuretik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*), *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Sunghong, b., & srichaikul, b. (2018). antioxidant activities, acute toxicity and chemical profiling of torch ginger (*etlingera elatior* jack.) inflorescent extract. *pharmacognosy journal*, 10(5).

- Syamsul, E., S., Desy, N., & supomo. 2015. uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kerehau (*callicarpa longifolia lam.*) terhadap mencit putih, *jurnal imiah manuntung. akademi farmasi samarinda*. 1 (2), 127-128.
- Sjahid, R, L. 2008. Isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid dari daun Dewandaru (*Eugenia uniflora L.*).Fakultas Farmasi, Universitas Muhamadiyah Surakarta, *jurnal pharmakon*, 12(2): 73-81.
- Stankovic, M.S. 2011. Total phenolic content, flavonoid concentration and antioxidant activity of *Marrubium peregrinum L.* extracts. *Kragujevac J Sci*. 33(2011):63-72
- Sturm, J.J., Zhang, Y.X., Roos, H., Nguyen, T. & Kandler, K. 2017. Noise Trauma-Induced Behavioral Gap Detection Deficits Correlate with Reorganization of Excitatory and Inhibitory Local Circuits in the Inferior Colliculus and Are Prevented by Acoustic Enrichment. *Journal Neuroscience*, 37(26):6314-6330.
- Suckow, M.A., Danneman, P. & Brayton, C. 2001. *The Laboratory Mouse*. Florida: CRC Press.
- Suckow MA, Steven HW, Craig LF. 2006. *The Laboratory Rat*. 2nd Edition. Academic Pr. California (USA). 71-91.
- Sumastuti, R. (2009) 'Pengaruh infus daun dan buah makuta dewa pada rahim marmot', *Medika*, 30(1), pp. 16–23.
- Syarif, M., J. Serudji., dan U. Mariati. 2015. Peran Asupan Zat Gizi Makronutrien Ibu Hamil terhadap Berat Badan Lahir Bayi di Kota Padang. *J.Kesehatan Andalas* 4(3):729-739.
- Tetti, M. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawa , dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7 (2): 361-367.
- Vansurna, 2023, uji aktivitas antioksidan fraksi etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap tikus putih jantan Galur wistar yang diinduksi ccl4, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Wa ode, J. & Oom, K. 2017. Eksplorasi jenis dan pemanfaatan tumbuhan obat pada masyarakat suku muna dipermukaan kota wuna, *Traditional medician journal*, 22 (1), 45-46.
- WHO. 1993, *Research guidelines for evaluation the safety and efficacy of herbal medicinal*, Manila, Philipina.
- Widyastuti, N., T. Widiyani., dan S. Listyawati. 2006. Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.)

pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar. *Bioteknologi* 3(2):56-62.

Wijayah, Alfonsius Bryan., Gayatri Citra ningtyas., Frenly Wehantouw. 2014. Potensi Ekstrak Etanol Tangkai Daun Talas (*Colocasia esculenta* L) Sebagai Alternatif Obat Luka Pada Kulit Kelinci (*Oryctolacuniculus*). *Journal. Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado*.

Wurlina. 2006, Pengaruh antimitosis ekstrak *Achyranthes aspera* Linn. pada pembelahan sel embrio, *Berk Penel Hayati*, 11: 161 – 165.

Yanti, E dan R. Sari. 2012. *Hubungan Berat Plasenta dengan Berat Badan Lahir di Rumah Bersalin Mutiara Bunda Padang Tahun 2012*. Stiker Mercubatijaya. Padang.