

**UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN  
KENIKIR (*Cosmos caudatus* H.B.K.) PADA FETUS MENCIT  
(*Mus musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER**

**SKRIPSI**

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



**Oleh**

**ALDA OKTARINA**

**08061381722087**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN  
KENIKIR (*Cosmos caudatus* H.B.K.) PADA FETUS MENCIT  
(*Mus musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER

Nama Mahasiswa : ALDA OKTARINA

NIM : 08061381722087

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Makalah Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Juli 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Juli 2021

Pembimbing :

1. Herlina, M. Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001


()

2. Rennie Puspa Novita, M. Farm, Klin., Apt.  
NIP. 198711272013012201

()

Pembahas :


1. Dr. Salni, M. Si.  
NIP. 196608231993031002

()

2. Dr. Nirwan Syarif, M. Si.  
NIP. 197010011999031003


()

3. Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.  
NIP. 199308162019032025

()

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



  
Dr. rer. nat. Mardiyanto, M. Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN  
KENIKIR (*Cosmos caudatus* H.B.K.) PADA FETUS MENCIT  
(*Mus musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER

Nama Mahasiswa : ALDA OKTARINA

NIM : 08061381722087

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Juli 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 02 Agustus 2021

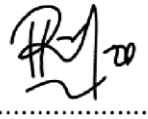
Ketua :

1. Herlina, M. Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001

  
(.....)

Anggota :

1. Rennie Puspa Novita, M. Farm, Klin., Apt.  
NIP. 198711272013012201

  
(.....)

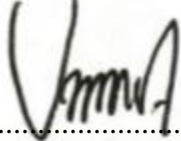
2. Dr. Salni, M. Si.  
NIP. 196608231993031002

  
(.....)

3. Dr. Nirwan Syarif, M. Si.  
NIP. 197010011999031003

  
(.....)

4. Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.  
NIP. 199308162019032025

  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. rer.nat. Mardiyanto, M. Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Alda Oktarina

NIM : 08061381722087

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 syarat untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi 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, 02 Agustus 2021  
Penulis  
  
DACC2A1X004207782  
Alda Oktarina  
NIM. 08061381722087

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

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

Nama Mahasiswa : Alda Oktarina  
NIM : 08061381722087  
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: “Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) 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, mengalihmedia/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, 02 Agustus 2021  
Penulis



Alda Oktarina  
NIM. 08061381722087

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

**-Terima kasih untuk kedua orang tua saya yang telah memberikan dukungan dan doa tentang semua jalan yang saya pilih dalam kehidupan ini-**

**“Boleh jadi kamu membenci sesuatu padahal ia amat baik bagimu dan boleh jadi pula kamu menyukai sesuatu padahal ia amat buruk bagimu. Allah maha mengetahui sedangkan kamu tidak mengetahui”**

**(Al-Baqarah:216)**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca untuk mengetahui keamanan dari tanaman kumis kucing serta memberikan informasi tentang efek teratogeniknya jika dikonsumsi oleh ibu hamil. Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tuaku, Mama (Sri Indrawati) dan Papa (Ahmad Bastari) yang selalu memberikan doa, nasihat, dukungan dan perhatian kepada penulis. The best support system in my life.
2. Ayuk Yessi Miranda, Abang Meka Adrianto, Aldi Oktareza, Ayuk Wulan, dan Kak Amran yang telah memberikan doa dan semangat kepada penulis dalam penyusunan skripsi serta keponakan-keponakan (Jeni, Azzam, Fadlan, Tendo, dan Kezo) yang telah memberikan senyum dan tawa kepada penulis.
3. Ibu Herlina, M. Kes., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dan memberikan ilmu, bimbingan nasehat dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini hingga selesai.
4. Dosen pembahas dan penguji sidang (Bapak Dr. Salni, M. Si., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M. Si., dan Ibu Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.

5. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penullis selama perkuliahan.
6. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin), analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, Kak Vitri) Jurusan Farmasi, analis laboratorium Kak Budi FKIP Biologi dan Pak Waluyo atas segala bantuan dan ilmu yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan dan penelitian.
7. Teman seperjuangan skripsi teratogenik Putri Alderesta dan Hibsah yang telah bekerja sama sedari awal penyusunan skripsi hingga menyelesaikan skripsi ini.
8. Kelompok belajar TBC (Dea, Putri, Ngka, Galang, Nissa, Amel, dan Soel) yang telah menemani perkuliahan sedari semester awal dan memberikan warna selama perkuliahan Semangat untuk langkah-langkah selanjutnya kawan.
9. Shania, Mareska, Intan, Thania, Lina, Momo, Gayat, Tipalen, Alana, Cecek, Icha Sya, Nuhak, Niak, Nandayol, Kinanthi, Memed, Vira, Nadiyah, Selly, Bella, Sania, Afifah, Tasya, Eriska, Ulfi, Iyak, Amak, Lelek, Aufa, Cicik, Della, Dina, Mellin dan Aul yang telah menjadi bagian cerita dalam kehidupan.
10. Teman-Teman Kelas Retjeh “2017” yang telah menemani penulis dari awal perkuliahan hingga penulis selesai studi farmasi ini. Terima kasih banyak atas kekompakan kita yang tak akan terlupakan.
11. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini

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, 02 Agustus 2021  
Penulis



Alda Oktarina  
NIM. 08061381722087



**The Teratogenic Effect of Ethanolic Extract Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.)  
Leaves on Mice (*Mus musculus*) Fetus of Sub Swiss Webster Strain**

**Alda Oktarina  
080613817220087**

**ABSTRACT**

Teratogenic toxicity on ethanol extract of kenikir leaves (*Cosmos caudatus* H. B.K.) have been carried out to determine the safety if consumed by pregnant women. The dosage given is 250, 500, 750, and 1000 mg/kgBW. The extract administered during the organogenesis day of the 9<sup>th</sup> to 17<sup>th</sup> days of pregnancy, on the 18<sup>th</sup> day the mother mice were dissected to observe live fetus, dead fetus, implantation, resorption, fetus body weight, fetus length, fetus external abnormalities, and fetus internal abnormalities. The result of statistical analysis with ANOVA and DMRT (*Duncan multiple range test*) showed that the extract has a significant effect on dead fetus, fetus body weight, fetus length, hematoma, hemorrhage, delay of interparietal bone, asymmetric-shaped sternum bone and dumbbell-shaped asymmetric sternum ( $p_{value} < 0,05$ ). The result of statistical analysis with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney showed that the extract has a significant effect on delay supraoccipital bone, sacrocaudal vertebra body, sacrocaudal vertebra curved, anterior proximal phalanx, posterior proximal and intermediate phalanx posterior ( $p_{value} < 0,05$ ). The administration of the extract at dose 250 mg/kgBW has caused a teratogenic effect, it can be concluded that the ethanolic extract of kenikir leaves has a teratogenic effect on the fetus mice (*Mus musculus*).

**Keyword(s):** *Cosmos caudatus* H.B.K., teratogenic, pregnancy, mice fetus, ossification

**Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.)  
pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster**

**Alda Oktarina  
08061381722087**

**ABSTRAK**

Penelitian toksisitas teratogenik pada ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) telah dilakukan untuk mengetahui keamanan apabila diberikan pada ibu hamil. Dosis yang diberikan adalah 250, 500, 750, dan 1000 mg/kgBB. Pemberian ekstrak 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 ekstrak berpengaruh nyata terhadap fetus mati, berat badan fetus, panjang fetus, hematoma, hemoragi, keterlambatan osifikasi interparietal, sternum asimetris *shaped*, sternum asimetris *dumbbell-shaped* ( $p_{value} < 0,05$ ). Hasil analisis data menggunakan Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney menunjukkan pemberian ekstrak berpengaruh nyata terhadap keterlambatan osifikasi supraoksipital, badan vertebra sakrokaudalis, lengkung vertebra sakrokaudalis, falang proksimal anterior, falang proksimal posterior, dan falang intermediet posterior ( $p_{value} < 0,05$ ). Pada pemberian ekstrak pada dosis 250 mg/kgBB sudah menimbulkan efek teratogenik sehingga, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kenikir memiliki efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*).

**Kata kunci:** *Cosmos caudatus* H.B.K., teratogenik, kehamilan, fetus mencit, osifikasi

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PESETUJUAN 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 .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
SINGKATAN .....	xvii
DAFTAR ISTILAH .....	xviii
BAB I     PENDAHULUAN .....	1
1.1   Latar Belakang .....	1
1.2   Rumusan Masalah .....	3
1.3   Tujuan Penelitian .....	4
1.4   Manfaat Penelitian .....	4
BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1   Klasifikasi dan Morfologi Tanaman .....	5
2.1.1   Kandungan Kimia Daun Kenikir .....	6
2.1.2   Manfaat Daun Kenikir .....	7
2.2   Ekstraksi .....	8
2.3   Teratologi dan Teratogenik.....	9
2.4   Embriologi .....	11
2.4.1   Fase Embriogenesis Manusia.....	12
2.4.2   Fase Embriogenesis Mencit .....	13
2.5   Zat Teratogen.....	15
2.6   Siklus Estrus .....	16
2.6.1   Pengertian Siklus Estrus .....	16
2.6.2   Fase Siklus Estrus .....	17
2.7   Pemeriksaan Skeleton Fetus .....	22
BAB III   METODOLOGI PENELITIAN .....	24
3.1   Waktu dan Tempat Penelitian .....	24
3.2   Alat dan Bahan .....	24

3.2.1	Alat-Alat .....	24
3.2.2	Bahan .....	24
3.2.3	Hewan Uji .....	25
3.3	Prosedur Penelitian .....	25
3.3.1	Penyiapan Sampel dan Pembuatan Ekstrak .....	25
3.3.2	Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Kenikir .....	26
3.3.2.1	Kadar Sari Larut Air .....	26
3.3.2.2	Kadar Sari Larut Etanol .....	26
3.3.2.3	Penetapan Kadar Air .....	27
3.3.2.4	Penetapan Kadar Abu Total.....	27
3.3.2.5	Penetapan Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	28
3.3.2.6	Identifikasi Flavonoid Menggunakan KLT ..	28
3.3.2.7	Penetapan Total Flavonoid .....	29
3.4	Pengodisian dan Rancangan Hewan Uji .....	29
3.4.1	Penentuan Tahap Siklus Estrus .....	30
3.4.2	Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting .....	32
3.4.3	Pemberiaan Sediaan Uji .....	32
3.4.3.1	Pemberiaan Sediaan Uji.....	32
3.4.3.2	Pembuatan Sediaan Uji.....	33
3.4.4	Pengamatan Kondisi Hewan.....	33
3.4.5	Pembedahan dan Pengamatan Teratologi Umum.....	33
3.4.6	Pembuatan Preparat Rangka Fetus Mencit .....	34
3.5	Analisis Data .....	35
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>36</b>
4.1	Identifikasi Tanaman .....	36
4.2	Persiapan Sampel dan Pembuatan Ekstrak .....	36
4.3	Karakterisasi Ekstrak .....	39
4.3.1	Kadar Sari Larut Air dan Larut Etanol .....	39
4.3.2	Kadar Air .....	40
4.3.3	Kadar Abu Total dan Abu Tidak Larut Asam .....	40
4.3.4	Identifikasi Flavonoid Menggunakan KLT .....	41
4.3.5	Penetapan Kadar Total Flavonoid .....	42
4.4	Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir Terhadap Penampilan Reproduksi Induk Mencit (Fetus Hidup, Fetus Mati, Implantasi dan Resorpsi.....	44
4.5	Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir Terhadap Kelainan Eksternal Fetus Mencit (Hematoma dan Hemoragi) .....	50
4.6	Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir Terhadap Kelainan Internal Fetus Mencit (Osifikasi Tulang).....	53
4.6.1	Tulang Interparietal dan Supraoksipital.....	54
4.6.2	Tulang Kolumna Vetebralis .....	56
4.6.3	Tulang Dada/ <i>Sternum</i> .....	59
4.6.4	Tulang Anggota Gerak Depan ( <i>Anterior</i> ) dan Tulang Anggota Gerak Belakang ( <i>Posterior</i> ) .....	61

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	63
5.1	Kesimpulan .....	63
5.2	Saran .....	64
DAFTAR PUSTAKA	.....	65
LAMPIRAN	.....	72

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perkembangan Fungsi Organ Janin.....	14
Tabel 2. Kelompok Hewan Uji .....	30
Tabel 3. Penilaian Tahap Estrus .....	31
Tabel 4. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Kenikir.....	39
Tabel 5. Hasil Pengukuran Absorbansi Kuersetin .....	42
Tabel 6. Rata-Rata Jumlah Fetus Hidup, Fetus Mati, Implantasi, dan Embrio Teresorpsi .....	44
Tabel 7. Kenaikan Berat Badan Induk .....	46
Tabel 8. Berat Badan dan Panjang Fetus Mencit .....	48
Tabel 9. Rata-Rata Hematoma dan Hemoragi .....	51
Tabel 10. Rata-Rata Tulang Interparietal dan Supraoksipital yang Mengalami Keterlambatan Osifikasi.....	54
Tabel 11. Rata-Rata Jumlah Tulang Kolumna Vertebralis yang Menulang .....	56
Tabel 12. Rata-Rata Jumlah Kecacatan Tulang Dada.....	60
Tabel 13. Rata-Rata Tulang Anggota Gerak Depan ( <i>Anterior</i> ).....	62
Tabel 14. Rata-Rata Tulang Anggota Gerak Belakang ( <i>Posterior</i> ).....	63
Tabel 15. Hasil Analisis Statistika Kelainan Rangka Fetus Mencit.....	65

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Kenikir.....	6
Gambar 2. Pertumbuhan dan Perkembangan Mencit.....	14
Gambar 3. Tampilan apusan vagina estrus .....	21
Gambar 4. Tampilan vagina secara visual .....	21
Gambar 5. Posisi Penempatan Cairan Vagina Pada Kaca Objek.....	31
Gambar 6. (a) hasil maserasi, (b) hasil evaporasi .....	38
Gambar 7. Hasil KLT Ekstrak Etanol Daun Kenikir .....	41
Gambar 8. Reaksi Pembentukan Kompleks Kuersetin dengan $AlCl_3$ .....	42
Gambar 9. (a) Fetus Hidup/Normal; (b) Fetus Mati .....	46
Gambar 10. Grafik Rata-Rata Kenaikan Berat Badan Induk Mencit .....	47
Gambar 11. Grafik Rata-Rata Berat Badan Fetus.....	48
Gambar 12. Grafik Rata-Rata Panjang Fetus.....	49
Gambar 13. Grafik Rata-Rata Jumlah Kelainan Eksternal Hematoma .....	51
Gambar 14. Grafik Rata-Rata Jumlah Kelainan Eksternal Hemoragi .....	52
Gambar 15. (a) Fetus Normal; (b) Fetus Hematoma; (c) Fetus Hemoragi .....	53
Gambar 16. Tulang Interparietal dan Supraoksipital .....	56
Gambar 17. Tulang Vertebra Sakrokaudalis yang Sudah Menulang.....	58
Gambar 18. Tulang Lengkung Vertebra Sakrokaudalis.....	59
Gambar 19. Tulang Dada yang Mengalami Kecacatan .....	61
Gambar 20. Tulang Anggota Gerak Depan ( <i>Anterior</i> ) .....	58
Gambar 21. Tulang Anggota Gerak Belakang ( <i>Posterior</i> ).....	64

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	72
Lampiran 2. Penyiapan Sampel dan Pembuatan Ekstrak .....	73
Lampiran 3. Rancangan Hewan Uji.....	74
Lampiran 4. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian.....	75
Lampiran 5. Penentuan Siklus Estrus Apusan Vagina .....	76
Lampiran 6. Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting.....	77
Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji.....	78
Lampiran 8. Pembedahan dan dan Pengamatan Teratologi Umum Mencit .....	86
Lampiran 9. Pembuatan Preparat Rangka Fetus .....	81
Lampiran 10. Hasil Identifikasi Tanaman Daun Kenikir .....	82
Lampiran 11. Sertifikat Pengajuan Etik.....	83
Lampiran 12. Perhitungan Persentase Rendemen .....	84
Lampiran 13. Perhitungan Karakterisasi Ekstrak.....	85
Lampiran 14. Hasil Analisis Secara Statistik .....	91
Lampiran 15. Sertifikat Hewan Uji .....	106
Lampiran 16. Foto Metode Penelitian .....	107



## DAFTAR SINGKATAN

AEAC	: <i>Acid Equivalent Antioxidant Capacity</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine mono phospat</i>
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
ED <sub>50</sub>	: <i>Effective dose</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
IC <sub>50</sub>	: <i>Inhibitory Concentraion 50</i>
KLT	: <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
LDL	: <i>Low Density Level</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>

## DAFTAR ISTILAH

Akut	: Timbul secara mendadak atau cepat memburuk
Amnion	: Membran yang menutupi embrio
Anterior	: Anggota gerak depan
Apoptosis	: Kematian sel
Asimetris shaped	: Keadaan tulang dada tidak rata tetapi masih menempel
Asimetris cleaved	: Keadaan tulang dada tidak rata dan tidak menempel
Asimetris dumbbell-shaped	: Keadaan tulang dada berbentuk seperti barbel
Blastokista	: Embrio yang sudah berkembang sekitar lima
Blastulasi	: Proses terbentuknya blastula pada embrio
Diferensiasi	: Pembelahan sel
Difusi	: Berpindahannya suatu zat dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah
Embrio	: Organisme atau sel yang hidup di masa awal pertumbuhan
Embrionik	: Jaringan sel penyusunnya mampu terus membelah diri untuk membentuk jumlah sel tubuh (pembentukan embrio)
Embriogenesis	: Proses pembentukan dan perkembangan embrio
Estrus	: Suatu periode secara psikologis maupun fisiologis yang bersedia menerima pejantan untuk berkopulasi
Eviserasi	: Pembuangan kulit, jaringan lemak, dan organ dalam
Falang	: Istilah medis untuk menggambarkan jari tangan dan kaki
Fertilisasi	: Proses bersatunya sel ovum dan sel spermatozoa
Fetus	: Mamalia yang berkembang setelah fase embrio dan sebelum kelahiran
Fiksasi	: Proses pelunakan dan pengawetan fetus
Folikel <i>de Graaf</i>	: Folikel yang telah matang dan siap mengeluarkan ovum
Folikel ovarium	: Struktur selular bundar yang ditemukan dalam ovarium yang berisi telur
Gastrulasi	: Fase awal dalam perkembangan embrio sebagian besar hewan
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
Hipofisis	: Kelenjar utama yang menghasilkan bermacam-macam hormon

Implantasi	: Pelekatan sel telur yang telah dibuahi ke dalam dinding rahim
Intermediet	: Ditengah
Interparietal	: Tulang yang melindungi lobus parietal
Kopulasi	: Hubungan kelamin
Korpus Luteum	: Massa jaringan kuning di dalam ovarium
Letal	: Kematian
Malformasi	: Kelainan bentuk
Metakarpal	: Telapak tangan
Metatarsal	: Talapak kaki
Mitosis	: Proses pembagian genom yang telah digandakan oleh sel identik yang dihasilkan oleh pembelahan sel
Morulas	: Segmentasi perubahan zigot menjadi sekelompok sel
Neurulasi	: Proses permulaan organogenesis pada vertebrae
Organogenesis	: Tahapan pembentukan organ
Osteoblas	: Sel yang membentuk tulang baru
Osteoklas	: Sel yang berfungsi untuk memecah dan menyerap kembali tulang yang rusak
Osteosit	: Sel tulang dewasa
Osifikasi	: Proses pembentukan tulang
Ovarium	: Organ yang memproduksi sel telur
Ovulasi	: Pembuahan
Ovum	: Sel telur
Pemejangan	: Pemaparan
Periode birahi	: Ketersediaan betina menerima pejantan untuk proses perkawinan
Plasenta	: Suatu organ dalam kandungan pada masa kehamilan yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin
Posterior	: Anggota gerak belakang
Preeklamsi	: Tekanan darah tinggi pada wanita hamil
Replikasi	: Proses pengandaan DNA
Sakrokaudalis	: Tulang ekor
Sitotoksik	: Zat atau proses yang mengakibatkan kerusakan sel
Skeleton	: Tulang
Sternum	: Tulang dada
Sub kronis	: Berlangsung lama
Supraoksipital	: Tulang yang melindungi lobus oksipital
Teratogenik	: Ilmu yang mempelajari kecacatan pada janin
Transkripsi	: Proses penyalinan DNA
Translasi	: Proses penerjemahan kode genetik
Toksik	: Beracun
Zigot	: Sel yang terbentuk setelah proses fertilisasi

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tumbuhan kenikir atau dikenal dengan nama latinnya *Cosmos caudatus* H.B.K. masuk ke dalam famili Asteeacea sering dikonsumsi masyarakat dengan memakan bagian daun atau pucuk daunnya mentah-mentah karena memiliki banyak khasiat dan rasa yang khas (Rasdi *et al.*, 2010). Penelitian mengenai daun kenikir telah dilakukan beberapa aktivitas dan menunjukkan bahwa daun kenikir mampu digunakan sebagai antihiperlipid (Perumal *et al.*, 2014), antiinflamasi (Ajaykumar *et al.*, 2012), analgesik dan antipiretik (Kaderi, 2017), diuretik yang mampu menurunkan tekanan darah (Amalia *et al.*, 2012), dan antidiabetes dengan nilai  $ED_{50} = 333$  mg/kgBB (Rahayu, 2018). Sehingga, memungkinkan penggunaannya sebagai obat herbal yang digunakan oleh ibu hamil.

Pada daun kenikir terdapat metabolit sekunder berupa flavonoid, tannin, saponin, steroid dan fenolik (Sari, 2020). Pada penelitian Andarwulan *et al.* (2010) daun kenikir memiliki kandungan flavonoid berupa golongan kuersetin terbanyak dibandingkan golongan flavonoid lainnya seperti kaemferol, luteolin, apigenin, dan mirisetin. Kuarsetin telah terbukti memberikan efek teratogenik pada beberapa hewan yang tidak memiliki tulang belakang (Rani *et al.*, 2016). Selain itu, Senyawa metabolit berupa flavonoid dan saponin bersifat sitotoksik yang dapat menyebabkan kematian beberapa sel penyusun sel-sel normal (Widyastuti, 2006).

Penelitian toksisitas pada daun kenikir telah dilakukan mengenai toksisitas akut dan sub-akutnya. Hasil toksisitas sub akut yang dilakukan oleh Sari (2020) didapatkan nilai  $LD_{50} > 2000$  mg/kgBB dan dikategorikan dalam kategori praktis tidak toksik (tingkat ke-5). Daun kenikir telah dilakukan uji toksisitas sub akutnya oleh Amna *et al.* (2013) selama 28 hari juga telah dilakukan dengan pengulangan jumlah dosis yang berbeda yaitu 125, 250, dan 500 mg/kgBB. Pengujian toksisitas penting dilakukan untuk menjamin keamanan penggunaan produk herbal yang akan digunakan sebagai bahan baku obat (Mulyani dkk., 2020). Sehingga, perlu dilakukan pengujian toksisitas teratogenik yang termasuk kedalam toksisitas khusus.

Tanaman obat herbal perlu untuk diketahui batas keamanan apabila dikonsumsi khususnya pada ibu hamil karena beberapa tanaman herbal seperti pemberian ekstrak etanol daun mindi yang menyebabkan cacat pada tubuh fetus (Handayani, 2003; Sutomo *et al.*, 2015), pemberian ekstrak etanol rimpang jahe putih menyebabkan penurunan jumlah fetus hidup (Harlis dkk., 2017), dan pemberian ekstrak etanol daun sambung nyawa yang masih satu famili dengan daun kenikir yakni *Astereaceae* menyebabkan terhambatnya pertumbuhan fetus (Uthia dkk., 2020). Hal ini disebabkan adanya metabolit flavonoid dan saponin yang terdapat di dalam ekstrak tersebut yang menembus *barrier* plasenta pada fase organogenesis.

Flavonoid dapat menyebabkan teratogenik dengan berbagai cara diantara dapat bersifat antiproliferasi pada fetus (Sundryono, 2011), bekerja sebagai agonis dan antagonis reseptor estrogen yang menghambat proliferasi sel kondrosit (Nurchayani *et al.*, 2017), menghasilkan produk sampingan bersifat pro oksidan yang dapat menyerang sel normal (Ainulyaqin *et al.*, 2019), dan menghambat aktivitas enzim fosfodiesterase

menyebabkan peningkatan konsentrasi cAMP dan terjadi akselerasi pertumbuhan terhambat (Santoso, 2004).

Penelitian mengenai efek teratogenik dari ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur Sub Swiss Webster perlu dilakukan untuk memberikan data keamanan dari ekstrak daun kenikir apabila dikonsumsi oleh ibu hamil dan mengetahui malformasi rangka yang disebabkan oleh pemberian ekstrak daun kenikir pada masa kehamilan. Parameter ekstrak yang dilakukan antara lain karakterisasi ekstrak dan penetapan kadar flavonoid total. Sedangkan, parameter malformasi yang diamati terdiri atas berat badan fetus, panjang fetus, fetus hidup, fetus mati, embrio yang teresorpsi, implantasi, kelainan eksternal fetus dan kelainan internal fetus yakni osifikasi tulang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana karakterisasi ekstrak dan berapa kadar total flavonoid ekstrak etanol 70% daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.)?
2. Bagaimana pengaruh efek teratogenik pemberian ekstrak etanol 70% daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) terhadap fetus mati, fetus hidup, implantasi, resorpsi, berat fetus, panjang fetus, dan kelainan eksternal fetus mencit galur Sub Swiss Webster?
3. Bagaimana pengaruh efek teratogenik ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) terhadap malformasi rangka fetus mencit galur Sub Swiss Webster?

### **1.3 Tujuan**

Menurut rumusan masalah tersebut, tujuan dari penelitian ini untuk:

1. Mengetahui karakterisasi ekstrak dan kadar flavonoid total dari ekstrak etanol 70% daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K).
2. Mengetahui efek teratogenik pada mencit yang diberikan ekstrak etanol 70% daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) terhadap fetus mati, fetus hidup, implantasi, resorpsi, badan fetus, panjang fetus dan kelainan eksternal pada mencit galur Sub Swiss Webster.
3. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) terhadap teratogenik malformasi rangka fetus mencit.

### **1.4 Manfaat**

Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi data keamanan dari daun kenikir serta, memberikan informasi ilmiah tentang efek teratogenik ekstrak etanol 70% daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K), dan mengetahui keamanan penggunaan daun kenikir terhadap perkembangan janin selama masa kehamilan sehingga, ibu hamil lebih selektif dalam memilih obat herbal yang dikonsumsi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, R., Setiawan, A. & Nita, S. 2017, Pengaruh fraksi aktif dari ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) terhadap uji sitotoksik, apoptosis dan antiproliferasi kanker payudara sel T47D secara in vitro, *Journal Biomedik Indonesia*, **3(3)**: 138-144.
- Ainulyaqin., Elyani, H. & Purnomo, Y. 2019, Efek teratogenik dekokta daun pulutan (*Urena lobota* L.) terhadap kelengkungan tulang belakang dan panjang badan pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*), **5(3)**: 197-201.
- Ajaykumar, T.V., Anandarajagopal, K., Sunilson, A.J., Arshad, A., Jainal, R.A.M. & Venkateshan, N. 2012, Anti-inflammatory activity of *Cosmos caudatus*, *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*, **1(2)**: 40-48.
- Amalia, L., Anggadiredja. K., Sukrasno., Fidrianny, I. & Inggriani, R. 2012, Antihypertensive potency of wild *Cosmos* (*Cosmos caudatus* Kunth, Astereceae) leaf extract, *Journal of Pharmacology and Toxicologi*, **7(8)**: 359-368.
- Amna, O.F., Nooraain, H., Noriham, A., Azizah, A.H. & Husna R.N. 2013, Acute and oral subacute toxicity study of ethanolic extract of *Cosmos caudatus* leaf in Sprague Dawley rats. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, **3(4)**: 301-305.
- Andarwulan, N., Batari, R., Sandrasari, D.A., Bolling, B. & Wijaya, H. 2010, Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia, *Food chemistry*, **12(1)**: 1231-1235.
- Anisa, I.N., Muslimah, I., Sutjiatmo, B., Andreanus, A. & Soemardji. 2014, Uji teratogenik ekstrak air daun kecubung gunung (*Brugmansia suaveolens* Bercht & Presl) pada tikus wistar, *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(1)**: 21-27.
- Ansel, H.C. 2008, *Pengantar bentuk sediaan farmasi, Edisi 4*, diterjemahkan oleh Goeswin, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Arma, N., Karlinah, N. & Yanti, E. 2015, *Bahan ajar obstetri fisiologi*, Deepublish, Sleman, Indonesia.
- Badan Pengawas Obat & Makanan Republik Indonesia. 2014, *Peraturan kepala badan pengawas obat dan makanan Republik Indonesia nomor 7 pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo*, BPOM RI, Jakarta, Indonesia.
- Bunawan, H., Syarul., Baharum, N., Bunawan, S. N., Amin, N. M. A. & Noor, N.M. 2014, *Cosmos Caudatus* Kunth: a traditional medicinal herb, *Global Journal of Pharmacology*, **8(3)**: 420-426.
- 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.



- Caliogioni, C. 2009, Assessing reproductive status/stages in mice. Current protocols in neuroscience, *Appendix*, **48(1)**: 41-48.
- 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.
- Chairunnisa, S., Wartini, N.M. & Suhendra, L. 2019, Pengaruh suhu dan waktu maserasi terhadap karakterisasi ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai sumber saponin, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, **7(4)**: 551-560.
- Champlin, A.K., Door, D.L. & Gates, A.H. 1973, Determining the stage of the estrous cycle in the mouse by the appearance of the vagina, *Biology of Reproduction*, **8(4)**, 491-494.
- Cheng, S.H., Nisak, M.Y.N., Anthony, J. & Ismail, A. 2016, Article: Potential medicinal benefits of *Cosmos caudatus* (ulam raja): a scoping review, *Review Journal of Research in Medical Sciences*, **20(10)**:1000-1006.
- Clements, J.L., Lee, J.R., Gross, B., & Koretzky, G.A. 1999, Fetal hemorrhage and platelet dysfunction in SLP 76-deficient mice, *Journal of clinical investigation*, **103(1)**: 19-25.
- Conn, H.J., Mary A. Darrow. & Victor M. Emmel. 1960. *Staining Procedures*. 2nd Edition. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, Amerika Serikat dalam Purnomo, T., Santoso, L. M. & Riyanto. 2016, Efek teratogenik ekstrak ciplukan (*Physalis mima* Linn.) terhadap fetus mencit (*Mus musculus*) galur sub swiss webster, *Jurnal Pembelajaran Biologi*, **3(1)**: 8-21.
- Cora, M.C., Kooistra, L. & 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)**:776-793.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat, Edisi 1*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006, *Monografi ekstrak tumbuhan obat Indonesia, volume ke-2*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope herbal Indonesia*, edisi ke-2, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Deswani., Desmanirta, U. & Mulyanti, Y. 2018, *Asuhan keperawatan prenatal dengan pendekatan neurosains*, Wineka Media, Malang, Indonesia.
- Dewi, P., Sabri, M., Rahmi, E., Jalaludin, M., Asmilia, N. & Azhar, A. 2017, Density of lumbale vertebrae bone ovariectomized rat (*Rattus norvegicus*) given extract

- spinach-patah (*Cissus quadrangularis Salisb*), *Jurnal Medika Veterinaria*, **11(1)**: 39-44.
- Donatus, I.A. 2005, *Toksikologi dasar, Edisi 2*, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Elwuar, W., Dintasari, C. D. U & Samson, E. 2020, Potensi ekstrak etanol akar sukun (*Artocarpus altilis*(Park) Fosberg) dalam menghambat pertumbuhan fetus mencit (*Mus musculus*), *Molucca Medica*, **13(1)**: 29-37.
- Eroschenko, V. P. 2010, *Atlas histologi diFiore: dengan korelasi fungsional, Edisi 11*, diterjemahkan oleh Brahm U, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Fajriaty, I., Riza, H., Nugraha, F. & Frianto, F. 2019, The teratogenic effect of ethanolic extract of bintagur leaves (*Calophyllum soulattri* Burm F.) on female white rats, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **12(8)**: 160-163.
- Guyton, A. C. 1990, *Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit, Edisi 3*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia,
- Haeria., Hermawati. & Pine, A. T. 2016, Penentuan kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus spina-christi* L.), *Journal of Pharmaceutical and Medical Science*, **1(2)**: 57-61.
- Handayani, L. 2003, *Tanaman obat untuk masa kehamilan dan pasca-melahirkan*, Argomedia Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Harbone, J.B. 1987, *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkkn oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, edisi ke-2, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Harbinson, R. D. 2001, *The basic science of poison cassaret and doull's toxicology*, Macmillan Publishing Co.Inc, New York, USA.
- Harlis, W. O., Malik, N. & Amalia, H. 2017, Kebuntingan mencit (*Mus musculus* L) tahap pasca implantasi lanjut dan pasca pemberia ekstrak rimpang jahe putih (*Zingiber officinale* Var. Amarum), *Biowallacea*, **4(2)**: 576-584.
- Inouye, M. 1976, Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by alcian blue and alizarin red s, *Journal Congenital Anomalies*, **16(3)**: 171-173.
- Irwan., Dewi, N.P. & Mulyani, S. 2017, Uji efek ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) diabetes hiperkolestrolemia, *Jurnal Farmakologika Farmasi*, **16(2)**: 118-128.
- Junqueira, L.C., J. Carneiro. & R.O. Kelley. 1998, *Histologi Dasar*, diterjemahkan oleh J. Tambayong, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

- Kaderi, E.S. 2017, 'Uji aktivitas analgesik antipiretik ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*), Skripsi, S. Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta, Indonesia.
- Katzug, B.G. 1998, *Farmakologi dasar dan klinik*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kauffman, M.H. 1992, *The atlas of mouse development*, Academic Press, New York.
- Kispert, A. & Achim, G. 2012, *Early mouse development the laboratory mouse*, Academic Press, London, United Kingdom.
- Kristanti & Alfinda. 2008, *Buku ajar fitokimia*, Universitas Airlangga Press, Surabaya, Indonesia.
- Lu, F. C. 1995. *Toksikologi dasar*, Edisi 2, diterjemahkan oleh E. Nugroho, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Marianne., Harahap, U., Yuandani. Fawziah, R. 2019, Phytochemical constituent of *Picria fel-terrae* Lour. Ethanol extract and its teratogenic effect, *Rasayan Journal Chemistry*, **12(1)**: 28-63.
- Maryanto, S. 2013, Effect of red guava (*Psidium guajava* L.) fruits on lipid peroxidation in hypercholesterolemic rats, *Basic Res J Med Cli Sci*, **2(11)**: 116-12.
- Maryunani, A. 2010, *Biologi reproduksi dalam kebidanan*, Trans Info Media, Jakarta, Indonesia dalam Yani, A.P dan Pratama, A.Y. 2015, *Efek samping penggunaan daun sungkai (*Peronema canescens* Jack.) sebagai obat tradisional suku lembak pada mencit (*Mus musculus*)*, dalam prosiding Semirata Bidang MIPA BKS-PTN Barat, Universitas Pontianak, Pontianak, Indonesia.
- Moshawih, S., Cheema, M.S., Ahmad, Z., Zakaria, Z.A. & Hakim, M.N. 2017, A comprehensive review on *Cosmos caudatus* (ulam raja): pharmacology, ethnopharmacology, and phytochemistry, *International Research Journal of Education and Sciences*, **1(1)**: 15.
- Mulyani, T., Julianti, C.I. & Sihombing, R. 2020, Teknik pengujian toksisitas teratogenik pada obat herbal, *Jurnal Farmasi Udayana*, **9(1)**: 31-36.
- 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.
- Nunung., Luliana, S. & Apridamayanti, P. 2019, Identifikasi senyawa flavonoid ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) menggunakan metode kromatografi lapis tipis, *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura*, **4(1)**: 2-8.

- Nurchayani, N., Wirasti, Y., Jamsari, Tjong, D.H. & Mohammad. 2017, Methanol plant extract of rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) causing fetal skeleton retardment in mice, *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, **4(6)**: 128-131.
- Nurhasnawati, H., Sukarni. & Handayani, F. 2017, Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun jambu bol (*Syzygium malaccense* L.), *Jurnal Ilmiah Manuntung*, **3(1)**: 91-95.
- Partodiharjo, S. 1982, *Ilmu reproduksi hewan*, Mutiara, Jakarta, Indonesia.
- Pebriana, R.B., Wardhani, B.W.K., Widayanti, E., Wijayanti, N.L.S., Wijayanti, T.R., Riyanto, S., dkk. 2008, Pengaruh ekstrak metanolik daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) terhadap pemacuan apoptosis sel kanker payudara, *Jurnal Pharmacon*, **9(1)**: 21-25.
- Perumal, V., Hamid, A.A., Ismail, A., Sari, K., Abas, F., *et al.* 2014, Effect of *Cosmos caudatus* Kunth leaves on the lipid profile of a hyperlipidemia-induced animal model, *Journal Food Chemistry and Nutrition*. **2(1)**: 43-51.
- Pratiwi, H., Firmawati, A. & Herawati. 2019, *Embriologi hewan*, Universitas Brawijaya Press, Malang, Indonesia.
- Pringgoutomo, S., Himawan, S. & Tjarta, A. 2002, *Buku ajar patologi umum*, Penerbit Sagung Seto, Jakarta, Indonesia.
- Purnamasari, K.D. 2019, Nyeri punggung bawah pada ibu hamil trimester II dan III, *Midwifery Journal of Galuh University*, **1(1)**: 9-15.
- Purnomo, T., Santoso, L. M. & Riyanto. 2016, Efek teratogenik ekstrak ciplukan (*Physalis mima* Linn.) terhadap fetus mencit (*Mus musculus*) galur sub swiss webster, *Jurnal Pembelajaran Biologi*, **3(1)**: 8-21.
- Rachmawati, N.F., Suranto. & Solichatun. 2006, Pengaruh variasi metode pengeringan terhadap kadar saponin angka lempeng total (ALT), dan bakteri patogen ekstrak simplisia daun turi (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers.), *Biofarmasi*, **4(1)**: 4-9.
- Rahayu, V.A. 2018, 'Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K) terhadap tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Rai, A.A., Yuliyani, A.S., Dianita, B.R., Trimanda, D.A.W., Erliana, F.T, Kurniawan, H., dkk. 2020, Pengetahuan dan penggunaan obat analgesic dan antipiretik pada ibu hamil, *Jurnal Farmasi Komunitas*, **7(1)**: 8-16.
- Rani *et al.* 2016, Toxicity and physiological effect of quercetin on generalist herbivore *Spodoptera litura* Fab. and non target earthworm *Eisenia fetida* savigny, *Chemosphere*, **16(5)**: 257-267.

- Rasdi, N.H.M., Samah, O.A., Sule, A. & Q.U. Ahmed. 2010. Antimicrobial studies of *Cosmos caudatus* Kunth. (Compositae), *Journal of Medicinal Plants Research*, **4(8)**: 669–673.
- Rugh, R. 1968. *The Mouse its Reproduction and Development*. Burgess Publishing Company, United State of America dalam Huda, N.K., Sumarmin, R. & Adha, Y. 2017, Pengaruh ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap siklus estrus mencit (*Mus musculus* L. swiss webster), *Eksakta*, **18(2)**: 69-76.
- Sadler, T.W. 2009, *Langman Embriologi Kedokteran, Edisi 10*, diterjemahkan oleh Brahm U, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia,
- Sahid, A.P.N & Murbawani, E. 2016, Pengaruh bubuk daun kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes diinduksi streptozotocin, *Journal of Nutrition College*, **5(2)**: 51-57.
- Salamah, N., Rozak, M. & Abror, M.A. 2017, Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa* B.L.) dengan metode spektrofotometri visibel, *Pharmaciana*, **7(1)**: 113-122.
- Santoso, H.B. 2004, Kelainan struktur anatomi skeleton fetus mencit akibat kafein, *Jurnal Bioscintiae*, **1(2)**: 23-30.
- Sari, I.P. 2020, ‘Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) terhadap tikus putih jantan galur wistar dengan metode *Fixed-Dose-Procedure*’, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Senja, R.Y., Issusilaningtyas, E., Nugroho, A.K. & Setyowati, E.P. 2014, Perbandingan metode ekstraksi dan variasi pelarut terhadap rendemen dan aktivitas antioksidan ekstrak kubis uni (*Brassica oleracea* L. var. *capitata f.rubra*), *Jurnal Traditional Med*, **19(1)**: 43-48.
- 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.
- Shui, G., Leong, L.P, & Wong, S.P. 2005, Rapid screening and characterisation of antioxidants of *Cosmos caudatus* using liquid chromatography coupled with mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*, **827(1)**, 127-138.
- Sukandar, E. Y., Kurniati, N F. & Fitria, V. 2014, Evaluation of teratogenicity effect of ethanolic extract of Binahong leaves (*Andrographis cordifolia* (Ten) Steenis) in wistar rat, *Internasional Journal of Pharmaceutical Science*, **6(11)**: 422-426.
- Sumarmin, R. 2016, *Perkembangan hewan*, Kencana, Jakarta, Indonesia.
- Sumarmin, R., Surjono, T.W. & Sudarwati, S. 1999, Efek perlakuan rubratoksin B pada tahap praimplantasi terhadap perkembangan mencit embrio praimplantasi dan fetus mencit (*Mus musculus*) swiss webster, *Proc. ITB*, **31(3)**: 105-111.

- Sundaryono, A. 2011, Teratoenitas senyawa flavonoid dalam ekstrak metanol daun benalu (*Dendrothoe* (L) Miq.) pada *Mus musculus*, *Jurnal Exacta*, **9(1)**: 1-8.
- Supriningrum, R., Fatimah, N. & Purwanti, Y.E. 2019, Karakterisasi spesifik dan non spesifik ekstrak etanol daun putat (*Planchonia valida*), *Al Ulum Sains dan Teknologi*, **5(1)**: 6-12.
- Susanty & Bachrim, F. 2016, Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan refluks terhadap kadar fenolik dari ekstrak tongkol jagung (*Zea mays* L.), *Konversi*, **5(2)**:87-93.
- Sutomo, A. E., Sitorus, T.D. & Pribadi, A, 2015, The teratogenic effect of the mindi (*Melia azedarach* L) leaves ethanol extract on mice (*Mus musculus*) fetus, *Journal of Althea Medical*, **2(2)**:221-225.
- 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.
- 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.
- Widyastuti, N., Widiyani, T. & Listyawati, S. 2006, Efek teratogenik ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur wistar, *Bioteknologi*, **3(2)**: 56-62.
- Wiknjosastro, G.H. 2016, *Ilmu Kebidanan, Edisi 4*, PT. Bina Pustaka, Jakarta, Indonesia.
- Wilson, J.G. 1979. *Environment and Birth Defect*, Academic Press, New York and London, Amerika Serikat.