

**UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO
(*Gnetum gnemon* L.) 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 :

HIBSAH

08061181722015

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : UJI EFEK TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA FETUS MENCIT (*Mus
musculus*) GALUR SUB SWISS WEBSTER

Nama Mahasiswa : HIBSAH

NIM : 08061181722015

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar 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, Juli 2021

Pembimbing :

1. apt. Herlina, M. Kes.
NIP. 197107031998022001
2. apt. Rennie Puspa Novita, M. Farm, Klin.
NIP. 198711272013012201


(.....)


(.....)

Pembahas :


1. Dr. Salni, M. Si.
NIP. 196608231993031002
2. Dr. Nirwan Syarif, M. Si.
NIP. 197010011999031003
3. apt. Annisa Amriani, S.M. Farm.
NIP. 198412292014082201


(.....)


(.....)


(.....)

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 MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA FETUS
MENCIT (*Mus musculus*) GALUR SUB SWISS
WEBSTER

Nama Mahasiswa : HIBSAH
NIM : 08061181722015
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

Pembimbing :

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



(.....)

Anggota :

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


(.....)

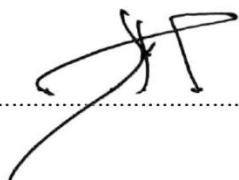
2. Dr. Salni, M. Si.
NIP. 196608231993031002


(.....)

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

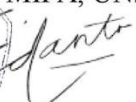

(.....)

4. apt. Annisa Amriani, S.M. Farm.
NIP. 198412292014082201


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama Mahasiswa : Hibsah

NIM : 08061181722015

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 1 (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini 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.

Indralaya, Juli 2021

Penulis,



Hibsah

NIM. 08061181722015

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

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

Nama Mahasiswa : Hibsah
NIM : 08061181722015
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 Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster” beserta pangkat 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.

Indralaya, Juli 2021

Penulis,



Hibsah

NIM. 08061181722015

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Janganlah Kamu bersikap lemah dan jangan pula kamu bersedih hati, padahal kamulah orang-orang yang paling tinggi derajatnya jika kamu beriman.” (QS. Ali Imron: 139).

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala (dari kebajikan) yang diusahakannya dan ia mendapat siksa (dari kejahatan) yang dikerjakannya” (QS. Al Baqarah: 286).


Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua yang paling saya cintai, Guru, Dosen, kakak, adik, keluarga, serta orang-orang terdekat yang selalu memberikan doa dan semangat.

Motto:

“Belajar disaat orang lain tertidur, bekerja sementara yang lain bermalas-malasan, mempersiapkan disaat orang lain bermain, dan bermimpi sementara yang lain sedang berharap”

-William Arthur Ward-

Work hard in Silence. Let Success make a noise!

With love, Hibsah 

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Paa 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. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai batas aman dosis penggunaan dan derajat bahaya daun melinjo jika dikonsumsi oleh ibu hamil.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini dengan baik, serta nabi Muhammad SAW sebagai manusia yang menjadi suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tuaku, Mamak (Maisaroh) dan Abak (Huzami) tersayang, terima kasih atas semua perjuangan dan pengorbanan kalian selama ini. Terima kasih telah memberikan semangat, doa, dukungan, ridho, kasih sayang, dan pemakluman kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik.
3. Saudara tersayang, ayuk-ayukku Hikmah, S. Pd, dan Hasimah, S.H., yang selalu ikhlas mejadi tempat penulis meminta banyak bantuan dan adikku M. Rohimin yang walaupun sedang sibuk mengejar gelar Amd. T tetap ikhlas mengantar jemput kemanapun. Penulis sangat berterimakasih kepada kalian karena selalu memberikan semangat, motivasi serta doa kepada penulis.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. Selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan ilmu, dukungan dan nasihat selama perkuliahan.
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing pertama dan Pembimbing akademik serta Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm., Klin, Apt. selaku

pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.

6. Dosen pembahas dan penguji sidang, Bapak Dr. Salni, M.Si., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M. Si., dan Ibu Annisa Amriani, S.M. Farm., Apt., yang telah memberikan saran, masukan, dan ilmu kepada penulis baik dalam perkuliahan maupun dalam menyelesaikan skripsi.
7. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri dan Kak Vitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
9. Bapak Waluyo, S. Pd., M. Si., dan Laboran FKIP Pendidikan Biologi (Kak Budi Eko Wahyudi, S.Pd.) yang telah membantu dan memberikan ilmunya kepada penulis selama penelitian.
10. Tim “Teratogenik”, Alda Oktarina dan Putri Alderesta selaku partner Penelitian. Terimakasih untuk kalimat “Bismillah, semangat, bisa yok bisa!” yang ratusan kali terucap, terimakasih sudah mengajak penulis untuk selalu berfikir positif terhadap semua hal yang terjadi terhadap penelitian dan perskipsian kita, dan terimakasih sudah ada di masa-masa sulit serta saling memberi semangat dan motivasi selama tugas akhir.
11. Sahabat “Omelet” tersayang, Siti Nurhaliza, Fadila Kurnia, Ropiana Purwaningsih, Dheta Umi Cahya, Ghina Raudyah, Puspa Yunita, Nurkholik dan Prantara Ardi, yang menemani masa-masa perkuliahan, menjadi tempat berbagi banyak hal, tempat bertukar pendapat serta tempat saling tolong menolong di berbagaai situasi. Terimakasih atas segala doa dan semangat yang kalian berikan.
12. Teman-teman seperjuangan Farmasi Unsri 2017 terutama kelas A “Retjeh” serta teman-teman seperjuangan PP Palembang-Inderalaya yang menemani serta saling mencari dan menunggu untuk pulang bersama.

Terima kasih untuk waktu, kebersamaan, dan kesan selama perkuliahan.

13. Kakak-kakak Farmasi 2013, 2014, 2015 dan 2016 yang telah memberikan arahan serta dukungan selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2018, 2019, dan 2020 yang juga mendoakan dan membantu penulis.
14. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

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 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, 30 Juli 2021
Penulis,



Hibsah
NIM. 08061181722015

**The Teratogenic Effect of Ethanolic Extract of melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Leaves on Mice (*Mus musculus*) Fetus of Sub Swiss Webster Strain**

Hibsah

08061181722015

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 dosage given is 700, 850, 1000 and 1150 mg/kgBW. The extract was administered during the organogenesis days of the 9th to 17th days of pregnancy and then the mother mice were dissected on the 18th day to observe the fetus weight, live fetus, dead fetus, implantation, resorption, fetus external abnormalities and fetus skeletal disorders. The result of statistic analysis with ANOVA and Kruskal-Wallis followed by DMRT AND Mann-Whitney showed that extract have a significant effect on pregnant mice weight gain, fetus weight, delay of supraoccipital bone, sacrocaudal vertebra body, sternum bone (*shaped*), sternum bone (*dumbbell-shaped*), anterior intermediate phalanx and posterior proximal phalanx ($p < 0,05$). The results of the DMRT (Duncan Multiple Range Test) test showed that the dose of P2 (850 mg/kgBW) was the minimum dose that caused the teratogenic effect ($p < 0.05$), so it could be concluded that the ethanolic extract of melinjo leaves has a teratogenic effect on the fetus of mice (*Mus musculus*).

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

Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)

Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster

Hibsa

08061181722015

ABSTRAK

Uji toksisitas khusus yaitu uji efek teratogenik 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 700, 850, 1000, dan 1150 mg/kgBB. Pemberian ekstrak 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 rangka fetus. Hasil analisis statistika dengan ANOVA dan Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji DMRT dan Mann-Whitney menunjukkan pemberian ekstrak berpengaruh nyata terhadap penambahan berat badan induk, berat badan fetus, keterlambatan penulangan tulang supraoksipital, badan vertebra sakrokaudalis, tulang sternum (cacat asimetris *shaped* dan cacat asimetris *dumbbell-shaped*) ($p < 0,05$). Hasil dari Uji DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) dan Mann-Whitney menunjukkan dosis P2 (850 mg/kgBB) merupakan dosis minimum penyebab efek teratogenik ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun melinjo memiliki efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*).

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

DAFTAR ISI

ABSTRACT	i
ABSTRAK	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR ISTILAH	x
BAB I_PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB I TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.).....	6
2.1.1 Manfaat Daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	7
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.).....	7
2.2 Ekstraksi	7
2.3 Uji Teratogenik	9
2.3.1 Zat Teratogenik dan Mekanismenya.....	10
2.3.2 Periode Kritis Perkembangan Fetus.....	11
2.4 Siklus Estrus	13
2.4.1 Pengertian Siklus Estrus	13
2.4.2 Fase Siklus Estrus.....	13
2.5 Pemeriksaan Skeleton Fetus.....	17
BAB III_METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1 Waktu dan Tempat	19
3.2 Alat dan Bahan.....	19
3.2.1 Alat-alat	19
3.2.2 Bahan.....	19
3.2.3 Hewan Uji.....	20
3.3 Prosedur Penelitian	20
3.3.1 Persiapan Sampel	20
3.3.2 Pembuatan Ekstrak	20
3.3.3 Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo	21

3.3.3.1	Kadar Sari Larut Air	21
3.3.3.2	Kadar Sari Larut Etanol.....	21
3.3.3.3	Kadar Air	21
3.3.3.4	Penetapan Kadar Abu Total.....	22
3.3.3.5	Penetapan Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	22
3.3.3.6	Ientifikasi Flavonoid Menggunakan KLT	23
3.3.3.7	Penetapan Kadar Total Flavonoid	23
3.3.4	Pengkondisian dan Rancangan Percobaan Hewan Uji	25
3.3.5	Penentuan Tahap Siklus Estrus	26
3.3.6	Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting.....	27
3.3.7	Pemberian Sediaan Uji Ekstrak Etanol Daun Melinjo	28
3.3.7.1	Pembuatan NaCMC 1% b/v.....	28
3.3.7.2	Pembuatan Seiaan Uji.....	28
3.3.8	Pengamatan Kondisi Hewan Uji	29
3.3.9	Pembedahan dan Pengamatan Terarologi Umum Mencit.....	29
3.3.9.1	Pembedahan Mencit.....	29
3.3.9.2	Pemeriksaan Fetus	29
3.3.9.3	Pembuatan Larutan KOH 1% dan Pewarna <i>Alizarin Red</i> <i>S</i>	29
3.3.9.4	Pembuatan Preparat Rangka Fetus	29
3.4	Analisis Data.....	30
BAB IV_HASIL DAN PEMBAHASAN		32
4.1.	Preparasi dan Ekstraksi Daun Melinjo	32
4.2.	Karakterisasi Ekstrak Daun Melinjo	34
4.2.1	Kadar Sari Larut Air dan Larut Etanol	34
4.2.2	Kadar Air	35
4.8.3	Kadar Abu Total.....	36
4.8.4	Kadar Abu Tidak larut Asam	36
4.3.	Penetapan Total Flavonoid.....	37
4.4.	Identifikasi Flavonoid menggunakan KLT	38
4.5.	Pemeriksaan Pengawinan Mencit.....	39
4.6.	Penampilan Reproduksi Induk Mencit.....	40
4.7.	Kelainan Eksternal Fetus Mencit	40
4.8.	Kelainan Internal (Rangka) Fetus Mencit	46
4.8.1	Tulang Interparietal dan Supraoksipital	46
4.8.2	Kolumna Vertebratalis	49
4.8.3	Tulang Dada (Sternum).....	43
4.8.4	Tulang Anggota Gerak Depan (Anterior) dan Tulang Anggota Gerak Belakang (Posterior)	55

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
5.1 Kesimpulan	62
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan Unsur Gizi Melinjo per 100 g Bahan.....	8
Tabel 2. Perkembangan embrio mencit.....	13
Tabel 3. Kelompok hewan uji	25
Tabel 4. Penilaian tahap siklus estrus	27
Tabel 5. Karakterisasi ekstrak etanol daun melinjo	34
Tabel 6. Rata-rata jumlah fetus, fetus hidup, feus mati, implantasi, dan resorpsi	40
Tabel 7. Rata-rata Pertambahan Berat Badan Induk	41
Tabel 8. Rata-rata Berat Badan Fetus	42
Tabel 9. Rata-rata kelainan eksternal (hematoma).....	44
Tabel 10. Rata-rata kelainan eksternal (hemoragi)	45
Tabel 11. Rata-rata tulang interparietal dan supraoksipital yang mengalami keterlambatan penulangan	47
Tabel 12. Rata-rata jumlah tulang kolumna vertebralis yang telah menulang.....	50
Tabel 13. Rata-rata kecacatan pada sternum.....	53
Tabel 14. Rata-rata jumlah tulang anggota gerak depan (anterior) yang sudah menulang	56
Tabel 15. Rata-rata tulang anggota gerak belakang (posterior) yang sudah menulang	57
Tabel 16. Hasil analisis statistika kelainan rangka fetus mencit	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tumbuhan Melinjo (<i>Gnetum gnemon Linn.</i>) (a) Pohon Melinjo (b) Daun Melinjo.....	6
Gambar 2. Tampilan vagina secara visual pada siklus estrus (A) proestrus, (B) estrus, (C) metestrus, (D) diestrus.....	16
Gambar 3. Tampilan apusan vagina pada siklus estrus (A) proestrus, (B) estrus, (C) metestrus, (D) diestrus).....	16
Gambar 4. Posisi penempatan cairan vagina pada kaca objek.....	26
Gambar 5. Maserat dan hasil ekstraksi.	32
Gambar 6. Kromatogram identifikasi flavonoid ekstrak etanol daun melinjo.....	38
Gambar 7. Pengamatan pengawinan: mencit sumbat vagina (a) dan apusan vagina (b).....	39
Gambar 8. Plot rata-rata pertambahan berat badan induk mencit.....	42
Gambar 9. Plot rata-rata Berat Badan Fetus.....	43
Gambar 10. Plot kelainan eksternal (hematoma) pada fetus.....	44
Gambar 11. Plot kelainan eksternal (hemoragi) pada fetus	45
Gambar 12. (a) Fetus normal; (b) fetus hematoma; (c) fetus hemoragi.....	46
Gambar 13. Tulang Interparietal dan Supraoksipital	49
Gambar 14. Tulang badan vertebra sakrokaudalis.....	50
Gambar 15. Tulang lengkung vertebra sakrokaudalis.....	51
Gambar 16. Tulang sternum.....	54
Gambar 17. Tulang anggota gerak depan (anterior)	56
Gambar 18. Tulang anggota gerak belakang (posterior).....	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	71
Lampiran 2. Penyiapan Sampel dan Pembuatan Ekstrak.....	72
Lampiran 3. Penentuan Kadar Sari Larut Air dan Etanol	73
Lampiran 4. Penentuan Kadar Air	74
Lampiran 5. Penentuan Kadar Abu Total	75
Lampiran 6. Penentuan Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	76
Lampiran 7. Identifikasi Flavonoid Menggunakan KLT	77
Lampiran 8. Penetapan Total Flavonoid	78
Lampiran 9. Rancangan Hewan Uji	79
Lampiran 10. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian	80
Lampiran 11. Penentuan Siklus Estrus Apusan Vagina (<i>Vagina Smear</i>)	81
Lampiran 12. Pengawinan dan Penetapan Masa Bunting.....	82
Lampiran 13. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	83
Lampiran 14. Pembedahan dan Pengamatan Teratologi Umum Mencit	86
Lampiran 15. Pembuatan Preparat Rangka Fetus	87
Lampiran 16. Perhitungan Nilai Rendemen.....	88
Lampiran 17. Perhitungan Kadar Sari Larut Air.....	89
Lampiran 18. Kadar Sari Larut Etanol.....	90
Lampiran 19. Perhitungan Kadar Air.....	91
Lampiran 20. Perhitungan Kadar Abu Total.....	92
Lampiran 21. Perhitungan Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	93
Lampiran 22. Perhitungan Kadar Total Flavonoid	94
Lampiran 23. Hasil Identifikasi Tanaman Melinjo	96
Lampiran 24. Sertifikat Persetujuan Etik	97
Lampiran 25. Hasil Analisis Secara Statistika	98
Lampiran 26. Sertifikat Hewan Uji.....	114
Lampiran 27. Foto Metode Penelitian.....	115

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibitory Concentration 50</i>
KLT	: <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose 50</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
KOH	: <i>Kalium Hidroksida</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
NaCl	: <i>Natrium Clorida</i>
Na CMC	: <i>Natrium Carboxyl Metil Cellulose</i>
NaOH	: <i>Natrium Hidroksida</i>

DAFTAR ISTILAH

Akut	: Timbul secara mendadak atau cepat memburuk
Amnion	: Membran yang menutupi embrio
Anterior	: Anggota gerak depan
<i>Asimetris shaped</i>	: Keadaan tulang dada tidak rata tetapi masih menempel
<i>Asimetris cleaved</i>	: Keadaan tulang dada tidak rata dan tidak menempel
<i>Asimetris dumbbell- shaped</i>	: Keadaan tulang dada berbentuk seperti barbel
Blastokista	: Embrio yang sudah berkembang sekitar lima
Costae	: Tulang rusuk
Degradasi	: Penguraian
Diferensiasi	: Pembelahan sel
Diuretik	: Obat yang menambah kecepatan pembentukan urin
Distal	: Ke menjauhi pangkal
Embrio	: Organisme atau sel yang hidup di masa awal pertumbuhan
Embriionik	: Jaringan sel penyusunnya mampu terus membelah diri untuk membentuk jumlah sel tubuh (pembentukan embrio)
Embriotoksik	: Zat yang dapat menyebabkan kematian pada embrio
Endokondral	: Pusat osifikasi primer
Endometrium	: Dinding rahim
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 ovarium	: Proses pelunakan dan pengawetan fetus : Struktur selular bundar yang ditemukan dalam ovarium yang berisi telur
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
Hemolisis	: Kerusakan atau penghancuran sel darah merah
Hipofisis	: Kelenjar utama yang menghasilkan bermacam-macam hormon
Hipoksia	: Suatu kondisi jaringan tubuh kekurangan oksigen
Hipotalamus	: Pusat pengendali fungsi tubuh dan sistem syaraf
Implantasi	: Pelekatan sel telur yang telah dibuahi ke dalam dinding rahim
Intramembran	: Melewati bagian dalam membran

Intermediet	: Ditengah
Interparietal	: Tulang yang melindungi lobus parietal
Karsinogenik	: Suatu bahan atau zat yang dapat menyebabkan kanker
Kopulasi	: Hubungan kelamin
Korion	: Membran yang menutupi amnion
Korpus luteum	: Massa jaringan kuning di dalam ovarium
Letal	: Kematian
Malformasi	: Kelainan bentuk
Metakarpal	: Telapak tangan
Metatarsal	: Telapak kaki
Mitosis	: Proses pembagian genom yang telah digandakan oleh sel dentik yang dihasilkan oleh pembelahan sel
Mutagenik	: Sifat dasar kimia yang menyebabkan mutasi gen
Mutasi somatik	: Perpindahan sel yang membentuk suatu organisme
Organogenesis	: Tahapan pembentukan organ
Osteoblas	: Sel yang membentuk tulang baru
Osifikasi	: Proses pembentukan tulang
Ovarium	: Organ yang memproduksi sel telur
Ovulasi	: Pembuahan
Ovum	: Sel telur
Pascasomit	: Fase pembentukan organogenesis
Pelvis	: Panggul
Pemejanaan	: 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
Prasomit	: Lapisan primer embrio dan membran fetus
Proksimal	: Ke arah pangkal
Preeklamsi	: Tekanan darah tinggi pada wanita hamil
Rematik	: Penyakit yang menimbulkan rasa nyeri pada sendi dan otot
Replikasi	: Proses penggandaan DNA
Rongga <i>blastocoel</i>	: Campuran sel blastokista yang membentuk rongga
Sakrokaudalis	: Tulang ekor
Serviks	: Leher rahim
Sitoplasma	: Bagian sel yang terbungkus membran sel
Skeleton	: Tulang
Somit	: Pola dasar sistem tubuh dan organ utama
Sternum	: Tulang dada
Sub kronis	: Berlangsung lama
Supraoksipital	: Tulang yang melindungi lobus oksipital
Surfaktan paru	: Suatu lapisan yang menjaga alveoli tetap berkembang dan berisi udara
Teratogenik	: Ilmu yang mempelajari kecacatan pada janin

Transkripsi	: Proses penyalinan DNA
Translasi	: Proses penerjemahan kode genetik
Trofoblas	: Sel yang pada bagian tepi ovum yang telah dibuahi dan nantinya akan melekat di dinding rahim
Uterus	: rahim
Vertebra	: Tulang belakang
Zigot	: Sel yang terbentuk sebagai hasil bersatunya dua sel kelamin (sel ovum dan sel sperma)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat tradisional merupakan bahan atau ramuan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan galenik atau campuran dari bahan-bahan tersebut, yang secara tradisional banyak digunakan untuk pengobatan berdasarkan dari pengalaman (BPOM, 2005). Daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) merupakan satu dari banyak tanaman yang dapat dikonsumsi sebagai obat tradisional yang banyak tumbuh di beberapa daerah di Indonesia. Saponin, flavonoid dan tanin berupa kandungan kimia dari melinjo terutama pada biji dan daunnya. Banyak manfaat yang dimiliki daun melinjo terutama untuk kesehatan, seperti menghambat proses penuaan, bergizi tinggi, mencegah kanker, menurunkan gula darah, dan bersifat antioksidan (Ira dan Cikra, 2015).

Banyaknya penggunaan dari daun melinjo sebagai obat tradisional mendorong dilakukannya penelitian terkait aktivitas dari daun melinjo. Aktivitas antioksidan ($IC_{50} = 0,058$ mg/ml) dari daun melinjo berfungsi sebagai antiaging dan dapat menghambat suatu radikal bebas. Selain itu, didasarkan penelitian dari Santoso (2019), aktivitas sebagai diuretik daun melinjo memiliki $ED_{50} = 1068$ mg/kgBB. Noviarney (2019), menyatakan bahwasanya aktivitas antidiabetes daun melinjo memiliki nilai $ED_{50} = 720,86$ mg/kgBB. Menurut Safwan et al. (2016), ekstrak daun melinjo pada dosis 51,84 mg/KgBB telah terdapat efek analgetik yang hampir mirip dengan asam mefenamat pada dosis 1,3 mg/KgBB. Aktivitas antihiperlipidemia daun melinjo yang menghasilkan $ED_{50} = 879,7436$ mg/KgBB dengan dosis 500 mg/kgBB (Cahya, 2019).

Dalam pengembangan suatu obat menurut WHO (1993), terdapat 3 faktor penting yang harus dipenuhi yaitu safety, efficacy, dan quality. Oleh karena itu, perlu dilakukan serangkaian penelitian keamanan pada sediaan obat. Pengujian keamanan ini antara lain pengujian toksik umum (toksik akut dan toksik subkronik) serta pengujian toksik khusus (uji mutagenik, teratogenik, dan karsinogenik). Berdasarkan penelitian Lestari (2020), uji toksisitas akut dari ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada jumlah 2000 mg/kgBB tidak berbeda signifikan pada kadar kreatinin, SGPT, SGOT, dan ureum dari hewan uji sehingga ditetapkan LD50 ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) adalah \geq 2000 mg/kgBB serta tergolong praktis tidak toksik dalam kategori obat toksik.

Selain uji toksisitas akut, untuk melengkapi data toksisitas daun melinjo perlu juga dilakukan uji toksisitas khusus, salah satunya berupa teratogenik. Salah satu uji toksikologi yang bersifat khas yaitu uji teratogenik. Untuk mengetahui pengaruh senyawa terhadap hewan bunting digunakan pengujian ini. Manfaat dari pengujian ini adalah sebagai patokan risiko penggunaan dan derajat bahaya dari obat tertentu oleh wanita hamil, terutama janin yang dikandungnya dapat memiliki resiko adanya cacat bawaan (Donatus, 2005).

Menurut Munir (2005) dalam Nugrahini (2009), Obat yang diminum oleh ibu hamil patut mendapatkan perhatian, karena obat yang diminum dapat mempengaruhi janin yang dikandungnya. Hal itu disebabkan karena hampir sebagian besar obat dapat melintasi plasenta. Menurut Rubin (2000) dalam Rainandhita (2009), perempuan hamil di Inggris sekurang-kurangnya mengkonsumsi obat satu kali saat hamil sekitar 35%, walaupun selama trimester pertama yang minum suatu obat hanya 6%. Obat yang diminum oleh 12,9%

perempuan terbanyak digunakan berupa antinyeri bukan narkotik, dikonsumsi sekitar 10,3% perempuan, obat anti-bakteri; dan dikonsumsi sekitar 7,4% perempuan, antasida. Serta digunakan antidiabetes oleh ibu hamil sebagai terapi untuk diabetes yang diinduksi oleh kehamilan (diabetes gestasional). Dimana prevalensi diabetes gestasional bervariasi yaitu 1%-14% (Zainuddin, 2017).

Diperlukan pemahaman khusus terhadap penggunaan obat pada saat kehamilan hal ini dilanjutkan masa-masa menyusui yang sangat penting bagi farmasis klinis sehingga pelayanan kefarmasian untuk kelompok pasien tersebut diharapkan dapat menjadi lebih baik lagi. Tidak ada obat sama sekali aman pada masa awal kehamilan meskipun terdapat sedikit obat yang dibuktikan memperlihatkan aktivitas teratogenik di manusia. (Aslam dkk, 2001).

Tanaman melinjo memiliki senyawa metabolit sekunder yang cukup banyak, diantaranya flavonoid, saponin, tannin dan alkaloid. Sehingga jika dikonsumsi berlebihan oleh ibu hamil dapat menyebabkan banyaknya metabolit sekunder yang masuk ke tubuh ibu hamil. Menurut Kimmel (1995), Flavonoid dapat menyerang sel normal dan dapat mengganggu perkembangan sel embrio terutama struktur tulang belakang apabila jumlahnya berlebih dalam tubuh. Flavonoid yang diuji dan di analisis dalam pengujian ini merupakan flavonoid golongan kuersetin, karena menurut Hollman (2004), kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman.

Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian mengenai efek teratogenik ekstrak etanol daun melinjo yang sering dikonsumsi masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional serta pengaruhnya terhadap janin jika dikonsumsi oleh ibu hamil. Parameter yang diamati meliputi karakteristik ekstrak

etanol daun melinjo, kadar flavonoid total ekstrak etanol daun melinjo, kelainan rangka fetus, jumlah fetus hidup, berat badan fetus, jumlah fetus mati, jumlah embrio yang diresorpsi, jumlah implantasi, dan kelainan eksternal fetus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan yang ada dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana karakterisasi dan kadar flavonoid total dari ekstrak etanol 70% daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
2. Berapakah dosis peroral ekstrak etanol 70% daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang mampu menyebabkan efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur *Sub Swiss Webster*?
3. Bagaimana pengaruh efek teratogenik pemberian ekstrak etanol 70% daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap fetus mencit (*Mus musculus*) galur *Sub Swiss Webster*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui :

1. Karakterisasi dan Kadar flavonoid total ekstrak etanol 70% daun melinjo(*Gnetum gnemon* L.)
2. Dosis peroral ekstrak etanol 70% daun melinjo(*Gnetum gnemon* L.) yang menimbulkan efek teratogenik pada fetus mencit (*Mus musculus*) galur *Sub Swiss Webster*
3. Efek teratogenik pemberian ekstrak etanol 70% daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap fetus mencit (*Mus musculus*) galur *Sub Swiss*

Webster

1.4 Manfaat Penelitian

Melengkapi data keamanan dari tanaman melinjo dan sebagai informasi mengenai efek teratogenik jika dikonsumsi oleh ibu hamil, sehingga masyarakat Indonesia khususnya bagi ibu hamil lebih selektif lagi dalam memilih obat herbal yang dikonsumsi selama masa kehamilan. Serta diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat sebagai referensi penelitian dan pengembangan daun melinjo untuk menjadi obat herbal terstandar.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel, C.R., Afrizal, & Mai, E. 2016, *Evaluasi Aktivitas Antioksidan, Toksisitas Dan Fenolik Total Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.)*, Universitas Andalas, Padang, **5(3)**: 30-35.
- Akbar, B. 2010, *Tumbuhan dengan kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai bahan antifertilitas*, Adabia Press, Jakarta, Indonesia.
- Almahdy, A. 2010, Pengaruh ekstrak gambir (*Uncaria gambier* Roxb.) terhadap fetus dari mencit hamil yang diinduksi alkohol, *Majalah Farmasi Indonesia*, **21(2)**: 115 – 120.
- Anfiandi, V. 2013, Uji teratogenik infusa daun pegagan (*Centella asiatica* L. urban) pada mencit betina (*Mus musculus*), *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, **2(1)**: 14.
- Aslam, M., Tan, C.K., dan Prayitno, A. 2003, *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy), Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT Gramedia, Jakarta.
- 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.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan R.I. 2005, *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor: HK.00.05.4.1380 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik*, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Bajpai, M.S. 1990, *Osteologi tubuh manusia*, Binarupa Aksara, Jakarta, Indonesia.
- Beck, S.L. 1989, Prenatal ossification as an indicator of exposure to toxic agent, *Teratology*, **40(3)**: 365 – 374.
- 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.
- 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.
- Campbell, N.A., Reece & Mitchell. 2004, *Biology concept and connection*, 5th edition, Benjamin Cummings, San Fransisco, USA.
- Campbell. 2012, *Buku Ajar Biologi*, Penerbit Erlangga, Jakarta, Indonesia.

- Carlson, B.M. 1988, *Patten's foundation of embryology*, 4th edition, Tata McGraw-Hill Publishing Company LTD, New Delhi, India.
- Chang C. Yang M, Wen Hand Chern J.2002. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods, *Jurnal Food Drug Anal.*
- Conn, H.J., Mary, A.D. & Victor, M.E. 1960, *Staining procedures*, 2nd edition, The William & Wilkins Co, Baltimore, USA.
- Das, N., Islam, M.E., Jahan, N., Islam, M.S., Khan, A., Islam, M.R., *et al.* 2013, Antioxidant activities of ethanol extracts and fractions of (*Crescentia cujete*) leaves and stem bark and the involvement of phenolic compounds, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **2(4)**: 14 – 45.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Donatus, I.A. 2005, *Toksikologi dasar*, edisi ke-2, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Enucap, M. 2018, Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Bunga Rosella Merah (*Hibiscus sabariffa* L.) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster, *Skripsi S.Farm, Skripsi, S.Farm.*, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Gilbert, S.F. 2010, *Developmental biology*, 9th edition, Sunderland Sinauer Associates, New York, USA.
- Greep, R.O. 1966. *Histology*. 2nd edition. New York : Mc. Graw Hill Company.
- Guyton, A.C. 1983, *Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Hidayat, S.R. & Napitupulu, M.R. 2015, *Kitab Tumbuhan Obat*, AgriFlo, Jakarta, Indonesia.
- Harbinson, R.D. 2001, *The basic science of poison cassaret and doull's toxicology*, Macmillan Publishing Co Inc, New York, USA.
- Harbison, R.D. 1980, *Teratogen in toxicology the basic science of poison*, Mac Millan Publishing Co Inc, New York, USA.
- Harborne, J. B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, Padmawinata K. dan Soediro (penerjemah), Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.

- Harborne, J.B. 1996, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Menganalisis Tumbuhan. Terjemahan Padmawiyata, K dan Soediro, I*, IT, Bandung.
- Harborne, J. B. 2006, *Metode Fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hollman, P. C. 2004. Absorption, Bioavailability, and Metabolism of Flavonoids. *Pharmaceutical Biology*, **42**: 78-83
- Houtkooper, L. & Vanessa, A.F. 2011, *Calcium supplement guidelines*, University of Arizona, Arizona, USA.
- Ira, C.D.F., & Cikra, I. 2015, *Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (Gnetum gnemon L.) Sebagai Antihiperlikemia pada Mencit (Mus musculus) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%*, *J Pharm Sci Pharm Pract*, **5(1)**: 27- 32
- Junqueira, L.C., Carneiro, J dan Kelley, R.O. 1998. *Histologi Dasar*. Terjemahan oleh J. Tembayong. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kauffman, M.H. 1992, *The atlas of mouse development*, Academic Press, New York, USA.
- Kimmel, C.B. 1995, Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*, **203(1)**: 253 – 310.
- Klasing, G.J. 2015, *The Laboratory Rat. Chapter 13: Gross Anatomy*, Academic Press, New York dan London.
- Kristanti & Alfinda, N. 2008, *Buku ajar fitokimia*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Kshirsagar, A. & Purnima, A. 2008, Evaluation of *calotropis gigantea* R.Br. flower extract of alcohol induced hepatotoxicity, *Cell Tissue Research*, **4(19)**: 1551 – 1556.
- 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., Ratmawati, M., & Syamsuddin, G. 2013, *Pengawetan Telur Dengan Perendaman Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.)*, Fakultas Pertanian Universitas Khairun, Ternate, **13(2)**: 184 - 189.
- Lu, F.C. & Kacew, S. 2009, Toxicology of the live in fundamentals target organs and risk assessment, *Informa Healthcare*, **5(1)**: 187 – 194.

- Mien, D.J., Carolin, W.A. & Firhani, P.A. 2015, Penetapan kadar saponin pada ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata Prain varietas S. Laurentii*) secara gravimetri, *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan*, **2(2)**: 65
- Muliani, H. 2011. Pertumbuhan Mencit (*Mus musculus L.*) Setelah Pemberian Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas L.*), *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, **19(1)**: 44-54
- Nalbandov, A.V. 1990, *Fisiologi Reproduksi pada Mamalia dan Unggas*, Kemam S, penerjemah, Terjemahan dari: *Reproduction Physiology of Mammal and Poultr.*. Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- 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.
- Nugrahini, D. 2009, Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Ibu Hamil di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2008, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- 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
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 1984, *Clinical concepts of diseases processes*, McGraw-Hill Inc, New York, USA.
- Pringgoutomo, S., Himawan, S. & Tjarta, A. 2002, *Buku ajar patologi umum*, Penerbit Sagung Seto, Jakarta, Indonesia.
- Purnomo, T., Santoso, L. M. & Riyanto. 2016, Efek Teratogenik Ekstrak Ciplukan (*Physalis Minima L.*) Terhadap Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster, *Jurnal Pembelajaran Biologi*, **3(1)**: 8-21
- Rainandhita, J.V. 2009, Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pada Ibu Hamil Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta Bulan Maret 2009, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Ramelan. W. & Syahrin, H.M. 1994, *Kelainan pada proses perkembangan embrio (teratologi), reproduksi, dan embriologi dari satu sel menjadi organisme*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.

- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Rochani, A., Ria, Y.S., & Betty, L. 2016, *Skrining Fitokimia dan Total Fenol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) pada Fraksi yang Berbeda*, Universitas Negeri Malang, Malang.
- Sadler, T.W. 2006, *Embriologi kedokteran*, edisi ke-10, Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Safwan, Adikusuma, W., & Ananda, D.R. 2016, Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Menlinjo (*Gnetum gnemon L.*) Pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) jantan, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, **1(1)**: 71-78.
- Saifuddin, A., Rahayu, A. & Teruna, H.Y. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- 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.
- Santoso, H.B. 2006, Pengaruh kafein terhadap penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit (*Mus musculus L.*), *Tesis*, M.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farnasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Savira, I. P. 2018, Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphonstamineus Benth.*) Pada Fetus Mencit (*Mus musculus*) Galur Sub Swiss Webster, *Skripsi S.Farm*, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Setyawati, I. & D.A. Yulihastuti. 2011, Penampilan reproduksi dan perkembangan skeleton fetus mencit setelah pemberian ekstrak buah nenas muda, *Jurnal Veteriner*, **12(3)**: 192 – 199.
- Siswosudarmo, R. 1988, *Efek samping obat terhadap perkembangan janin*, Yayasan Melati Nusantara, Yogyakarta, Indonesia.
- Sperber, G.H. 1991, *Embriologi kraniofasial*, edisi ke-4, Hipokrates, Jakarta, Indonesia.
- Spornitz, U.M., Socin, C.D. & Dravid, A.A. 1999, Estrous stage determination inrats by means of scanning electron microscopic images of uterine surface epithelium, *The Anatomical Record*, **254(2)**: 116 – 126.
- Sundaryono, A. 2011, Teratoenitas senyawa flavonoid dalam ekstrak metanol daun benalu (*Dendrophthoe (L) Miq.*) pada *Mus musculus*, *Jurnal Exacta*, **9(1)**: 1-8.

- Svehla, G. 1990, Vogel: *Buku teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro*, Kalman Media Pustaka, Jakarta.
- Syahrum, M. Hatta. (1994). *Reproduksi dan Embriologi: Dari Satu Sel Menjadi Organisme*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta Indonesia. hal. 215
- Taroreh, T.N.C., Jimmy, F.R., & Krista, V.S. 2016, *Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Streptococcus mutan*, Fakultas Kedokteran UNSRAT, Manado, **5(3)**: 160 - 166.
- Taylor, P. 1986, *Practical teratology*, Academic Press, Harcourt Brace Jovanonic Publishers, London, UK.
- Tjitrosoepomo, G. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University press, Yogyakarta, Indonesia.
- Tomayahu, R. 2014. 'Identifikasi senyawa aktif dan uji toksisitas ekstrak daun binahong (*Anrederacordifolia Ten. Steenis*) dengan metode *brine shrimp lethality test* (BSLT)', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo, Indonesia.
- Trevor, R. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan*, ed. 6, diterjemahkan oleh Kosasih, Padmawinata, ITB, Bandung.
- Turner, C.D. & Bagnara, J.T. 1988, *Endokrinologi umum*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Voigt, R. 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Edisi ke-5*, Diterjemahkan oleh: Dr. Soendani Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Waynforth, H.B. 1980, *Experimental and surgical technique in the rat*, Academic Press, London, UK.
- WHO. 1993, *Research guidelines for evaluation the safety and efficacy of herbal medicinal*, Manila, Philipina.
- Widiyani, T. & Sagi, M. 2001, Pengaruh aflatoksin B1 terhadap pertumbuhan dan perkembangan embrio dan skeleton fetus mencit (*Mus musculus*), *Tecnosains*, **24(3)**: 409 – 427.
- Wilson, J.G. 1979. *Environment and Birth Defect*, Academic Press, New York and London, Amerika Serikat dalam Sari, Y., Munir, W., dan Allen, Y. 2014, Uji teratogenitas ekstrak bungo timah (*Peperomia pellucida L. Kunth.*) terhadap organ viseral embrio mencit putih (*Mus musculus L.*), *Biogenesis*, **2(2)**: 115-118

- Wurlina. 2006, Pengaruh antimitosis ekstrak *Achyranthes aspera* Linn. pada pembelahan sel embrio, *Berk Penel Hayati*, **11**: 161 – 165.
- Zainuddin, A.L., 2017 Karakterisasi Pasien Diabetes Melitus Gestational di RSIA Siti Khadijah Makassar Periode 2016-juni 2017, *Skripsi*, Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Zou, Y., Lu, Y. & Wei, D. 2004, Antioxidant activity of flavonoid rich extract of *Hypericum perforatum* L. *in vitro*, *J Agric Foo Chem*, **52(1)**: 5032 – 5039.