

Artikel Penelitian

POTENSI EKSTRAK ETANOL AKAR SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park) Fosberg) DALAM MENGHAMBAT PERTUMBUHAN FETUS MENCIT (*Mus musculus*)

Wempi Elwuar¹, Chomsa Dintasari Umi Baszary¹, Efraim Samson¹

Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pattimura

Corresponding author e-mail : empielwuar06@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan. Kontrasepsi hormonal beresiko terjangkit kanker payudara dan endometriosis. Eksplorasi suatu sumber bahan kontrasepsi dari bahan alami, terutama dari tanaman dapat dijadikan solusi sebagai bahan pengatur fertilitas. Salah satu jenis tanaman yang mengandung senyawa metabolit sekunder yang dapat berpotensi dalam menghambat pertumbuhan fetus adalah Sukun. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol akar sukun (*Artocarpus altilis*) dalam menghambat pertumbuhan fetus mencit (*Mus musculus*). **Metode.** Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan empat perlakuan dan tiga kali ulangan. Mencit betina dikawinkan dengan metode *one mating* (1 mencit jantan dan 1 mencit betina). Mencit yang sudah mengalami kebuntingan kemudian diberi perlakuan. Setiap induk mencit kontrol hanya diberi aquades dan untuk induk mencit perlakuan diberi ekstrak etanol akar sukun dengan dosis 0,4 ml/ekor/hari, dosis II sebanyak 0,6 ml/ekor/hari dan dosis III sebanyak 0,8 ml/ekor/hari mencit pada hari ke 6 sampai ke 15 periode perkembangan embrio (organogenesis). Pada hari ke-21 mencit dibedah untuk diambil fetus mencit, kemudian diukur panjang dan berat fetus. Data hasil penelitian dianalisis dengan ANOVA. **Hasil.** Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol akar sukun berpengaruh terhadap perkembangan fetus mencit. Ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB efektif menghambat perkembangan fetus mencit.

Kata kunci: *Artocarpus altilis*, fetus, kontrasepsi, ekstrak etanol

Abstract

Introduction. Hormonal contraception is at risk of contracting breast cancer and endometriosis. Exploration of a source of contraception from natural materials, especially from plants, can be used as a solution as a fertility regulator. One type of plant that contains secondary metabolites which can potentially inhibit fetal growth is Breadfruit. **Aim.** The purpose of this study was to determine the potential of the breadfruit root ethanol extract (*Artocarpus altilis*) in inhibiting the growth of mouse fetuses (*Mus musculus*). **Methods.** This study uses a completely randomized design (CRD) with four treatments and three replications. Female mice were mated by the one mating method (1 male mouse and 1 female mouse). Mice that have experienced pregnancy and then given treatment. Each control mice were only given distilled water and for the treatment mice were given ethanol breadfruit extract with a dose of 0.4 ml / head / day, dose II as much as 0.6 ml / head / day and dose III as much as 0.8 ml / head / days of mice on days 6 to 15 of the embryonic development period (organogenesis). On the 21st day the mice were dissected to take the fetus of the mouse, then the length and weight of the fetus were measured. Research data were analyzed by ANOVA. **Result.** The results showed that the administration of breadfruit root ethanol extract influenced the development of mice fetus. Breadfruit root ethanol extract dose of 0.6 ml / 20g BW effectively inhibits the development of the fetus of mice.

Keywords: *Artocarpus altilis*, fetus, contraception, ethanol extract

Pendahuluan

Meningkatnya populasi manusia di seluruh dunia utamanya di Negara berkembang dan terbelakang akan mempengaruhi sistem kehidupan di bumi. Pengaturan kesuburan melalui kontrasepsi dan manajemen infertilitas merupakan komponen penting kesehatan

reproduksi.¹ Program Keluarga Berencana (KB) telah dicanangkan oleh pemerintah sebagai program nasional. Salah satu usaha yang telah dilakukan dalam program KB adalah penyediaan sarana kontrasepsi. Sarana kontrasepsi lebih banyak ditujukan pada kaum

<http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

wanita, sedangkan pada pria pilihannya masih sangat terbatas.

Menurut Hidayati *et al.*,² penggunaan obat antifertilitas/kontrasepsi yang ideal untuk penggunaan massal sebaiknya efektif tanpa resiko kegagalan, mempunyai efek samping sesedikit mungkin, kerjanya reversibel, mudah didapat, harganya terjangkau, mudah penggunaannya dan tidak memerlukan motivasi terus menerus untuk digunakan.

Eksplorasi suatu sumber bahan kontrasepsi dari bahan alami, terutama dari tanaman dapat dijadikan solusi sebagai bahan pengatur fertilitas. Penggunaan bahan obat-obatan dari tanaman memiliki beberapa keuntungan diantaranya toksisitas rendah, mudah diperoleh, harganya terjangkau dan kurang menimbulkan efek samping. Berbagai senyawa bioaktif pada tumbuhan, khususnya kelompok senyawa-senyawa steroid, alkaloid, isoflavonoid, triterpenoid dan xanthon memiliki khasiat sebagai bahan pengatur fertilitas. Menurut Hidayati *et al.*,² pengaruh yang ditimbulkan antara lain antigonadotropin, mengganggu oogenesis maupun spermatogenesis, mencegah terjadinya ovulasi, menghalangi pertemuan ovum dengan spermatozoa, menghambat implantasi meningkatkan persentase kehilangan gestasi dan mereduksi jumlah anak sekelahiran.³

Salah satu jenis tanaman yang mengandung senyawa metabolit sekunder yang dapat berpotensi sebagai obat untuk mencegah kehamilan adalah Sukun (*Arthocarpus altilis*). Masyarakat di Negeri Saleman kecamatan Seram Utara Barat, Kabupaten Maluku Tengah

sudah sejak dulu menggunakan tumbuh – tumbuhan di sekitar sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit, salah satunya adalah akar sukun. Akar sukun digunakan sebagai obat kontrasepsi alami bagi wanita. Penggunaan akar sukun sebagai obat KB dilakukan dengan cara direbus dan airnya diminum.

Secara empiris penggunaan oleh masyarakat dengan cara direbus, bertujuan untuk mendapatkan sari tanaman yang berkhasiat sebagai obat kontrasepsi. Namun di satu sisi cara rebusan dapat juga mempengaruhi kandungan zat aktif karena ada zat tertentu yang dapat mengalami kerusakan akibat perebusan dengan suhu yang tinggi.⁴

Menurut Sarasati,⁵ sukun mengandung senyawa, alkaloid, flavonoid, tannin, kuersetin, dan komponen fenol yang diduga dapat bersifat toksik bagi embrio. Alkaloid merupakan golongan fitoestrogen. Alkaloid memiliki efek hormonal khususnya efek estrogenik.⁶ Flavonoid termasuk dalam golongan fitoestrogen yaitu sumber estrogen yang berasal dari tanaman yang merupakan senyawa non steroidal dan memiliki aktivitas estrogenik. Flavonoid dapat menghambat FAS (*Fatty Acid Synthase*) dengan cara menghalangi asetil-Koa dan malonil-Koa yang merupakan substrat dari asil-transferase yang berpotensi menghambat gen-gen yang berperan dalam adipogenesis sehingga menurunkan jumlah adiposit.⁷

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi ekstrak etanol akar sukun (*Artocarpus altilis*) dalam menghambat pertumbuhan fetus mencit (*Mus musculus*).

<http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

Metode

Tipe penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan menggunakan metode deskriptif kuantitatif

Rancangan penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan empat perlakuan dan tiga kali ulangan.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah erlenmeyer, gelas kimia kertas saring whatman, penguap putar (rotavator), pisau, gunting, botol plastic, blender, kandang mencit (*Mus musculus*), pisau bedah, gunting, pinset, alas bedah paraffin (paraffin blok), mikroskop stereo, kertas millimeter blok, mistar, kaca pembesar (*loop*), timbangan neraca analitik dan kamera digital.

Bahan – bahan yang digunakan adalah 12 ekor Mencit (*Mus musculus*) (12 mencit jantan dan 12 mencit betina), akar sukun, NaCl fisiologis, formalin 4%, etanol 70%, aquades, pakan standar untuk mencit (AD1), air minum, zat warna (asam pikrat), jerami untuk alas kandang, CMC Na 0,5 %.

Prosedur kerja

- Aklimatisasi mencit

Sebelum percobaan dilakukan, semua mencit diaklimatisasi dalam kandang modifikasi berbentuk kotak terbuat dari plastik dengan sedikit sekam padi dengan beding kawat ram sebagai penutup dan diberi pakan standar jenis AD1 hingga berat badan mencit mencapai kisaran 25 – 30 g. Bobot badan mencit ditimbang pada awal penelitian dan

kemudian secara reguler setiap hari sampai pada akhir penelitian.

- Ekstraksi

Pembuatan ekstrak etanol akar sukun dilakukan dengan menggunakan metode menurut Kristiani.⁸ Langkah-langkah yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Akar sukun diambil kemudian dibilas dengan air setelah itu dikering anginkan di tempat yang teduh. Setelah kering, haluskan dengan blender (alat penghalus).
2. Serbuk akar sukun kemudian ditimbang menggunakan timbangan analitik sebanyak 100 gram kemudian dimasukkan ke dalam dua buah erlenmeyer dengan ukuran 1000 ml. Serbuk akar sukun sebanyak 50 gr dimasukkan ke masing-masing erlenmeyer.
3. Setelah itu masukkan etanol 70% sebanyak 500 ml pada masing-masing Erlenmeyer dan dibiarkan selama 24 jam.
4. Setelah 24 jam, larutan tersebut disaring menggunakan kertas saring whatman ukuran 0,2 untuk mendapatkan ekstrak cair dari akar sukun dan dimasukkan kedalam Erlenmeyer dengan ukuran 500 ml. Residu ekstraksi diulangi hingga larutan berwarna bening yang menandakan bahwa semua metabolik telah tersaring.
5. Ekstrak cair dari etanol akar sukun kemudian dikumpulkan dan diuapkan dengan menggunakan penguap putar (rotavapor) pada suhu 27⁰C hingga diperoleh ekstrak pekat akar sukun.

6. Ekstrak yang telah pekat selanjutnya ditimbang dan diencerkan dengan aquades sesuai dengan dosis yang telah ditentukan yaitu dosis I sebanyak 0,4 ml/ekor/hari, dosis II sebanyak 0,6 ml/ekor/hari dan dosis III sebanyak 0,8 ml/ekor/hari.

- **Penentuan dosis ekstrak**

Penentuan dosis dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan dosis pemakaian dalam masyarakat yaitu ± 140 ml (dengan berat badan 70 kg). Faktor konversi untuk manusia (70 kg) ke mencit (20 g) = 0,0026 sehingga dosis mencit $140 \text{ ml} \times 0,0026 = 0,4 \text{ ml}$. Jadi berdasarkan hasil di atas digunakan dosis I sebanyak 0,4 ml/ekor/hari, dosis II sebanyak 0,6 ml/ekor/hari dan dosis III sebanyak 0,8 ml/ekor/hari.

- **Mengawinkan mencit**

Mencit betina dikawinkan dengan cara dikumpulkan dengan mencit jantan dalam satu kandang dengan memakai metode *one mating* (1 mencit jantan dan 1 mencit betina). Untuk mengetahui apakah pada mencit betina sudah dikawini atau belum, maka pada hari berikutnya setelah dikawinkan, diamati adanya sumbat vagina (*vaginal plug*). Sumbat vagina ini terdiri dari gelatin yang sudah menggumpal yang berfungsi untuk menjaga agar spermatozoa tidak tumpah keluar. Apabila terdapat sumbat vagina maka dapat dianggap bahwa kopulasi telah terjadi dan pada saat ini dianggap sebagai kebuntingan hari ke nol. Dengan adanya tanda kebuntingan ini, mencit betina diberi nomor dan diletakkan pada kandang individual dan nantinya dikelompokkan berdasarkan umur

kebuntingan. Nomor mencit diberikan dengan cara pemberian zat warna (asam pikrat) pada bagian tubuh, kemudian dicatat tanggal fertilisasinya.

- **Perlakuan pada mencit**

Setiap induk mencit kontrol hanya diberi aquades dan untuk induk mencit perlakuan diberi ekstrak etanol akar sukun dengan dosis 0,4 ml/ekor/hari, dosis II sebanyak 0,6 ml/ekor/hari dan dosis III sebanyak 0,8 ml/ekor/hari mencit pada hari ke 6 sampai ke 15 periode perkembangan embrio (organogenesis).

- **Pengamatan**

Pada hari ke 21 saat kelahiran, mencit kemudian dibius menggunakan kloroform dan dilakukan pembedahan. Pembedahan dimulai dari bagian atas vagina membentuk huruf "V" menuju ke arah perut dengan menggunakan gunting kecil. Selanjutnya dicari uterus untuk mengeluarkan fetus dan dimasukkan kedalam NaCl fisiologis untuk dicuci agar dapat diamati dengan baik dan kemudian dimasukkan kedalam formalin 4% untuk penyimpanan. Parameter yang diamati dari fetus adalah panjang dan berat fetus.

Analisa data

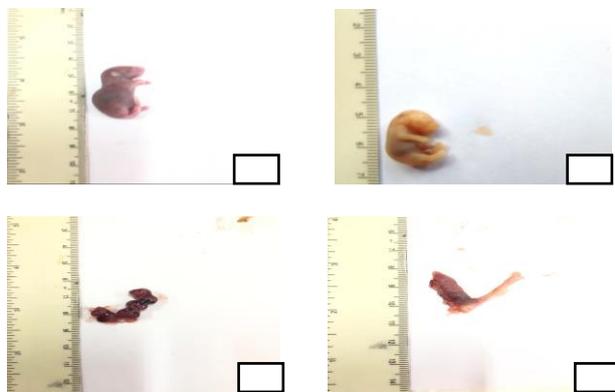
Untuk mengetahui adanya pengaruh ekstrak etanol akar sukun yang bersifat teratogenik maka data hasil penelitian ini akan dianalisis menggunakan analisis of varians (ANOVA) dengan menggunakan software SPSS 16.0 dan apabila hasil analisis of varians (ANOVA) menunjukkan adanya perbedaan maka akan dilanjutkan dengan uji Beda Nyata

Terkecil (BNT) untuk mengetahui perbedaan pada tiap perlakuan.⁹

Hasil

Morfologi fetus mencit

Pemberian ekstrak etanol akar sukun dalam penelitian ini berpengaruh terhadap morfologi fetus mencit. Gambaran morfologi fetus mencit selama penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Morfologi fetus mencit setelah diberi ekstrak akar sukun. (A) Kontrol, (B) dosis 0,4 ml/20g BB, (C) dosis 0,6 ml/20g BB dan (D) dosis 0,8 ml/20g BB.

Berdasarkan Gambar 1 terlihat bahwa pada kelompok mencit kontrol fetus mencit dalam keadaan normal (Gambar 4A), pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,4 ml/20g BB fetus mengalami keterlambatan perkembangan tunas tungkai fase organogenesis (Gambar 1B), pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB fetus mengalami resorpsi pada uterus (Gambar 1C)

dan pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,8 ml/20g BB belum terjadi perkembangan embrio (Gambar 1D).

Panjang dan berat fetus mencit

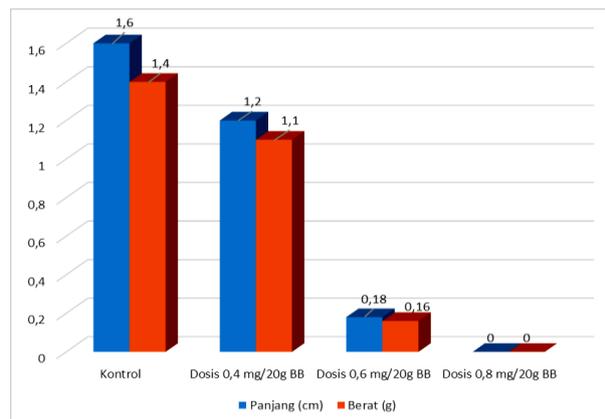
Rata-rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok kontrol, ekstrak etanol akar sukun dosis 0,4 ml/20g BB, 0,6 ml/20g BB dan 0,8 ml/20g BB dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata panjang dan berat fetus mencit

Ekstrak Etanol Akar Sukun (ml/20g BB)	Panjang (cm)	Berat (g)
Kontrol	1,60 ± 0,10 ^a	1,40 ± 0,10 ^a
0,4	1,20 ± 0,20 ^b	1,10 ± 0,17 ^b
0,6	0,18 ± 0,02 ^c	0,16 ± 0,00 ^c
0,8	-	-

Keterangan : Superskrip dengan huruf yang sama tidak berbeda nyata ($P > 0,05$).

Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata panjang fetus mencit pada kelompok kontrol sebesar 1,60 cm dan berat fetus sebesar 1,40 g. Pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,4 ml/20g BB, rata-rata panjang fetus sebesar 1,20 cm dan berat fetus sebesar 1,10 g. rata-rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB sebesar 0,16 cm dan berat 0,18 g. Rata-rata panjang dan berat fetus pada Tabel 1 dapat dilihat lebih jelas pada histogram berikut.



Gambar 2. Histogram rata-rata panjang dan berat fetus mencit

Berdasarkan hasil *Analisis Of Varian* (ANOVA) satu jalur dengan menggunakan program SPSS 16,0 (Lampiran 2) menunjukkan bahwa $\text{sig} < 0,05$ yang berarti bahwa ada pengaruh perlakuan ekstrak etanol akar sukun terhadap rata-rata panjang dan berat fetus mencit ($\text{sig} > 0,05$). Hasil uji BNT menunjukkan bahwa rata-rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok kontrol berbeda nyata dengan rata-rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,4 ml/20g BB, 0,6 ml/20g BB dan 0,8 ml/20g BB. Rata rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,4 ml/g berbeda nyata dengan rata-rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB dan 0,8 ml/20g BB. Sedangkan rata-rata panjang dan berat fetus mencit pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB tidak berbeda nyata dengan rata-rata panjang dan berat fetus kelompok mencit kontrol,

kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,8 ml/20g BB.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol akar sukun menyebabkan kelainan morfologi pada fetus mencit seperti mengalami keterlambatan perkembangan tunas tungkai fase organogenesis (Gambar 1B), kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB fetus mengalami resorpsi pada uterus (Gambar 1C). Senyawa alkaloid dan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak akar sukun dewa bersifat sitotoksik sehingga dapat mengakibatkan kematian sel pada bagian area tertentu (ekstremitas anterior dan posterior) dan menyebabkan keterlambatan perkembangan tunas tungkai serta bentuk ekstremitas menjadi tidak sempurna. Selain itu, senyawa-senyawa tersebut meningkatkan kontraksi otot polos uterus yang menyebabkan terjadinya tekanan mekanik pada fetus yang dapat menyebabkan perubahan arah pertumbuhan.¹⁰

Resorpsi fetus merupakan salah satu indikasi agen yang bersifat teratogenik.¹¹ Resorpsi merupakan proses penyerapan kembali embrio yang berhenti berkembang dan kemudian mati oleh makrofag pada masa kehamilan setelah implantasi. Resorpsi ditandai dengan adanya plasenta dan sisa-sisa embrio.¹² Menurut Renyoet dan Sanito,¹³ kejadian resorpsi pada embrio mencit kemungkinan dapat disebabkan karena senyawa kimia yang terdapat pada akar tumbuhan sukun dapat menembus sawar plasenta, namun belum <http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

diketahui senyawa apa yang secara spesifik menyebabkan resorpsi.

Pada kelompok mencit yang diberi ekstrak etanol akar sukun dosis 0,8 ml/20g BB terjadi perkembangan embrio fase awal. Saat umur kebuntingan mencit 66-82 jam, embrio mencit berada pada tahap blastokista. Embrio yang perkembangannya terganggu akan terhambat perkembangannya atau embrio akan mengalami abnormalitas. Apabila perkembangan embrio terhambat maka akan ditemukan embrio yang berada pada tahap pembelahan, tahap morula atau pada saat embrio masih memiliki 1 sel atau tahap zigot. Embrio praimplantasi yang berada pada tahap blastokista adalah embrio yang tidak mengalami penghambatan perkembangan.

Berat badan adalah parameter penting untuk mengetahui pengaruh senyawa asing terhadap fetus, ditunjukkan dengan penurunan berat fetus. Laju pertumbuhan dan perkembangan fetus menentukan variasi ukuran anakan. Menurut Widyastuti *et al.*,¹⁰ mengemukakan bahwa parameter berat maupun panjang fetus keduanya dipengaruhi oleh sekresi hormon pertumbuhan yaitu *Growth Hormone-Releasing Hormone* (GHRH) dan *Growth Hormone-Inhibiting Hormone* (GHIH). Kedua hormon pertumbuhan tersebut sekresinya diatur oleh kelenjar hipotalamus.¹⁴

Berdasarkan hasil uji ANOVA, nilai F hitung rata-rata panjang dan berat fetus memiliki nilai yang berbeda nyata. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol akar sukun memiliki pengaruh terhadap penurunan

panjang dan berat fetus. Berat badan dan panjang badan fetus yang rendah berkaitan dengan kejadian *Intra-Uterine Growth Restriction* (IUGR). IUGR adalah keadaan dimana fetus mengalami keterlambatan perkembangan yang ditandai dengan berat badan dan panjang badan fetus yang tidak sesuai dengan usianya. Kondisi tersebut merupakan manifestasi dari lingkungan di dalam uterus yang tidak mendukung perkembangan fetus.¹⁵

Kandungan senyawa alkaloid dan flavonoid dalam akar sukun diduga dapat meningkatkan aktivitas otot uterus sehingga menyebabkan terganggunya proses penyaluran zat-zat gizi penting pada fetus melalui plasenta, yang berujung pada rendahnya berat badan dan panjang badan fetus. Menurut Rossant dan Cross,¹⁶ plasenta merupakan organ perantara yang berperan penting dalam menyalurkan gas, zat gizi, dan produk sisa antara induk dan fetus. Plasenta berperan sebagai pelindung bagi fetus terhadap zat-zat yang berbahaya. Zat-zat asing yang tidak dibutuhkan untuk perkembangan fetus tetap dapat disalurkan dari tubuh induk jika memiliki karakteristik tertentu, seperti molekul dengan ukuran yang kecil, tidak bermuatan, komponen yang bersifat lipofilik, dan memiliki konsentrasi yang tinggi pada tubuh maternal.¹⁷

Penyusutan panjang dan berat badan merupakan bentuk teringan dari ekspresi teratogen sehingga mampu menjadi indikator terjadinya hambatan pertumbuhan akibat gangguan terhadap proses-proses yang mendasari pertumbuhan seperti pembelahan <http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

sel, metabolisme, dan sintesis didalam sel. Laju pertumbuhan dan perkembangan janin menentukan variasi ukuran anakan, individu yang mengalami malformasi (kecacatan) umumnya lebih kecil dibandingkan individu normal, sehingga hambatan pertumbuhan suatu organ merefleksikan hambatan pertumbuhan secara umum.¹⁸ Penurunan panjang dan berat badan fetus juga dipengaruhi oleh nutrisi yang diterima embrio, fungsi plasenta dalam mengantarkan nutrisi, dan genetik embrio. ketiga faktor tersebut kemudian mempengaruhi perkembangan.

Kesimpulan

Dari hasil yang didapatkan maka dapat disimpulkan pemberian ekstrak etanol akar sukun berpengaruh terhadap perkembangan fetus mencit serta ekstrak etanol akar sukun dosis 0,6 ml/20g BB efektif menghambat perkembangan fetus mencit.

Referensi

1. Allag L.S and Rangari K. 2002, Extragenomic Action of Steroids on Spermatozoa, Prospect for Regulation of Fertility. *Health Popul*, 25(1):38-44.
2. Hidayati N.L.D, Kristiani, R. dan Taufik P.G. 2015. Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona squamosal* L.) Sebagai Antifertilitas Pada Tikus Putih Betina Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1).
3. Harlis W.O, Malik N dan Nufrianti. 2018. Efektivitas ekstrak rimpang jahe putih (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) sebagai antifertilitas terhadap kebuntingan mencit (*Mus musculus* L.) Tahap praimplantasi. *Biowallacea*, 5(1): 761-772
4. Kakisina P dan Ukratalo A.M. 2011. Efek Ekstrak Metanol Kulit Batang Pohon Pule (*Alstonia scholaris* L. R. Br) Terhadap Penurunan Parasitemia Mencit (*Mus*

musculus) Terinfeksi Plasmodium berghei Anka Secara In Vivo. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan. Molluca Medica* 4:1

5. Sarasati F. 2019. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Total Mencit (*Mus musculus* L.) Yang Diinduksi Aloksan. Skripsi. Jurusan Biologi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Lampung. Bandar Lampung.
6. Widiana R dan Sumarmin R. 2016. Efek Toksik Dan Teratogenik Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa* L.) Terhadap Sistem Reproduksi Dan Embrio Mencit (*Mus musculus* L. Swiss Webster). *BioCONCETTA*, 2(1):1-11
7. Ariantari N.P, Erawati N.W dan Setyawati. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun *Spondias pinnata* terhadap Berat Badan Mencit Betina Galur Balb/c selama Kebuntingan. *Jurnal Farmasi Udayana*, 4(1):68-71.
8. Kristiani B.R. 2013. Kualitas Minuman Serbuk Effevescent Serai (*Cymbopogin nardu* L.) dengan Variasi Konsentrasi Asam Sitrat dan Natrium Bikarbonat. *Jurnal Universitas Atmajaya*. Yogyakarta. *Althea Medical Journal*.2(2): 221-225
9. Rinidar dan M.Isa. 2007. Pengaruh Ekstrak Metanol Hydroctyle javanica Thumb Sebagai Kontrasepsi pada Mencit Betina (*Mus musculus*). Tesis. Universitas umatera Utara, Lampung.
10. Widyastuti N.T. Widiyani, dan Listyawati S. 2006. Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) (Boerl.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar. *Bioteknologi* 3: 56-62.
11. Setyawati I dan Yulihastuti, D. A. 2011. Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda. *Jurnal Veteriner*, 12(3):192-199
12. Purnomo T, Santoso L.M dan Riyanto. 2016. Efek teratogenik ekstrak ciplukan (*Physalis minima* LINN.) Terhadap fetus mencit (*mus musculus*) Galur sub swiss webster. *Jurnal pembelajaran biologi*, 3(1): 8-21.
13. Renyoet A dan Sanito R.C. 2011. Uji Teratogen Ekstrak Akar Jarong

- (*Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl.) terhadap Sistem Reproduksi Mencit (*Mus musculus* L.) Betina. *Jurnal Biologi Papua*, 3(1):32-38.
14. Nugroho R.A. 2017. *Dasar-dasar Endokrinologi*. Mulawarman Press. Samarinda
15. Sutomo A.E, Sitorus T.D dan Pribadi A. 2015. The teratogenic effect of the mindi (*Melia azedarach* L) leaves ethanol extract on mice (*Mus musculus*) fetus.
16. Rossant J and Cross J.C. 2001. Placental development: Lessons from mouse mutants. *Nature Reviews Genetics*. 2(7):538-548.
17. Hood R.D. 2006. *Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach*. Edited by Ronald D. Hood. 2nd Edition. Boca Raton (US): CRC Press
18. Venty A. 2013. Uji Teratogenik Infusa Daun Pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) pada Mencit Betina (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(1):1-15.