

**UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.) SECARA MAKROSKOPIS
PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)**



Oleh:

**Suryani Sagala
20144237A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.) SECARA MAKROSKOPIS
PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)**



Oleh:

**Suryani Sagala
20144237A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.) SECARA MAKROSKOPIS
PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)**

Oleh :

Suryani Sagala
20144237A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : Juni 2018



Dekan,

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., MSc., Apt.

Pembimbing Utama

Dr. Jason Merari Peranginangin, MM., M.Si, Apt

Pembimbing Pendamping

Dra. Yul Mariyah., M.Si, Apt

Penguji:

1. Dr. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt
2. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt
3. Anita Nilawati, M. Farm., Apt
4. Dr. Jason Merari Peranginangin, MM., M.Si., Apt.

HALAMAN PERSEMBAHAN

TUHAN adalah kekuatanku dan perisaiku; kepada-Nya hatiku percaya. Aku tertolong sebab itu beria-ria hatiku, dan dengan nyanyianku aku bersyukur kepada-Nya.

(Mazmur 28:7)

God is my strength and my shield; to Him my heart believes. I am helped because it makes me happy, and with my song I thank Him.

(Psalm 28:7)

Skripsi ini saya persembahkan kepada:
Tuhan Yesus Kristus sang Juruslamat
Orangtua, bang ronny, bang anton dan keluarga besar
Semua orang-orang yang kukasihi
Almamater, bangsa dan negara

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 05 Juli 2018

Penulis,



Suryani Sagala

KATA PENGANTAR

Segala Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkah, karunia dan anugrah kesehatan, serta jalan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* L.) SECARA MAKROSKOPIS PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Strata 1 pada Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi.

Skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Jason Merari Peranginangin., S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, nasehat dan motivasi kepada penulis selama penelitian sehingga dapat terlaksana dengan baik.
4. Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, perhatian, dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga skripsi ini selesai.
5. Dosen pembimbing akademik, Yane Dila Keswara, M.Sc., Apt. yang selalu membimbing dan mengarahkan sejak pertama kuliah hingga selesai.
6. Segenap Dosen pengajar, karyawan, dan Staff Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.
7. Teman-temanku yang kukasih terutama Desi dan Wulan (satu tim skripsi) dan semua angkatan 2014 Universitas Setia Budi.
8. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik

dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua bantuan yang telah diberikan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan almamater tercinta.

Surakarta, 05 Juli 2018

Penulis



Suryani Sagala

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| PENGESAHAN SKRIPSI | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN..... | iii |
| PERNYATAAN..... | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xii |
| INTISARI..... | xiii |
| ABSTRACT..... | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 3 |
| C. Tujuan Penelitian..... | 4 |
| D. Manfaat Penelitian..... | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| A. Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>)..... | 5 |
| 1. Klasifikasi tanaman | 5 |
| 2. Nama daerah..... | 5 |
| 3. Deskripsi tanaman | 5 |
| 4. Kandungan kimia | 6 |
| 5. Ekologi penyebaran | 6 |
| 6. Kegunaan/khasiat | 7 |
| B. Simplisia | 7 |
| 1. Pengertian simplisia | 7 |
| 2. Pengeringan simplisia..... | 7 |
| C. Ekstraksi | 8 |
| 1. Pengertian ekstraksi..... | 8 |
| 2. Metode ekstraksi..... | 8 |
| 2.1. Maserasi..... | 8 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.2. | Perkolasi..... | 9 |
| 2.3. | Soxhletasi..... | 9 |
| 3. | Pelarut..... | 9 |
| D. | Hewan Uji..... | 10 |
| 1. | Klasifikasi hewan uji | 10 |
| 2. | Karakteristik | 10 |
| 3. | Perkembangan fetus mencit..... | 10 |
| 3.1. | Tahap blastula..... | 10 |
| 3.2. | Tahap organogenesis..... | 11 |
| 3.3. | Tahap pertumbuhan fetus..... | 11 |
| 4. | Teknik memegang dan penanganannya | 11 |
| 5. | Cara mengorbankan hewan uji | 11 |
| 6. | Cara pemusnahan hewan uji..... | 12 |
| E. | Angiogenesis | 12 |
| 1. | <i>Vascular endothelial growth factor (VEGF)</i> | 13 |
| 2. | <i>Fibroblast growth factor (FGF)</i> | 13 |
| 3. | <i>Transforming Growth Factor (TGF)</i> | 14 |
| F. | Uji Toksisitas..... | 14 |
| 1. | Uji toksisitas akut oral..... | 15 |
| 2. | Uji toksisitas subkronis oral | 15 |
| 3. | Uji toksisitas kronis oral..... | 16 |
| G. | Uji Teratogenik..... | 16 |
| 1. | Kematian | 18 |
| 2. | Kecacatan bentuk | 18 |
| 3. | Hambatan pertumbuhan | 18 |
| 4. | Gangguan fungsi..... | 18 |
| H. | Landasan Teori | 19 |
| I. | Hipotesis | 20 |
| J. | Skema Kerangka Pemikiran | 21 |
| | | |
| BAB III | METODE PENELITIAN | 22 |
| A. | Populasi dan Sampel..... | 22 |
| B. | Variabel Penelitian | 22 |
| 1. | Identifikasi variabel utama | 22 |
| 2. | Klasifikasi variabel utama | 22 |
| 3. | Definisi operasional variabel utama | 23 |
| C. | Waktu, Alat, Bahan dan Hewan Percobaan..... | 24 |
| 1. | Waktu penelitian..... | 24 |
| 2. | Alat | 24 |
| 3. | Bahan..... | 24 |
| 4. | Hewan percobaan | 24 |
| D. | Jalannya Penelitian | 24 |
| 1. | Determinasi tanaman kersen | 24 |
| 2. | Pengambilan tanaman..... | 25 |
| 3. | Pengeringan dan pembuatan serbuk daun kersen..... | 25 |
| 4. | Pembuatan ekstrak daun kersen | 25 |

| | | |
|-----------------------------------|---|----|
| 5. | Penetapan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen..... | 26 |
| 6. | Identifikasi kualitatif serbuk dan ekstrak daun kersen | 26 |
| 6.1. | Identifikasi flavonoid..... | 26 |
| 6.2. | Identifikasi alkaloid..... | 26 |
| 6.3. | Identifikasi tanin..... | 26 |
| 7. | Uji bebas alkohol..... | 26 |
| 8. | Pengelompokkan hewan uji..... | 26 |
| 9. | Pemeriksaan daur estrus | 26 |
| 10. | Pengawinan dan penetapan masa bunting | 27 |
| 11. | Perhitungan dosis dan penetapan sediaan uji | 27 |
| 12. | Pengamatan fetus..... | 27 |
| E. | Skema Penelitian | 28 |
| F. | Analisis Data | 28 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | | 29 |
| A. | Tanaman Kersen..... | 29 |
| 1. | Determinasi tanaman kersen | 29 |
| 2. | Pengeringan dan pembuatan serbuk daun kersen..... | 29 |
| 3. | Penetapan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen..... | 30 |
| 4. | Pembuatan ekstrak etanol daun kersen..... | 30 |
| 5. | Identifikasi kandungan serbuk dan ekstrak etanol daun kersen..... | 31 |
| 6. | Uji bebas etanol ekstrak etanol daun kersen | 32 |
| B. | Hasil Uji Teratogenik | 32 |
| 1. | Pengamatan berat badan hewan uji (induk) atau mencit..... | 32 |
| 2. | Pengamatan jumlah fetus mencit..... | 33 |
| 3. | Pengamatan berat badan fetus mencit | 34 |
| 4. | Pengamatan panjang fetus mencit | 35 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | | 37 |
| A. | Kesimpulan..... | 37 |
| B. | Saran..... | 37 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 38 |
| LAMPIRAN..... | | 42 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 1. Skema kerangka pemikiran uji teratogenik | 21 |
| Gambar 2. Skema uji teratogenik pada hewan uji mencit selama 9 hari | 28 |
| Gambar 3. Grafik berat badan hewan uji terhadap waktu dengan kelompok dosis yang berbeda | 33 |
| Gambar 4. Diagram berat badan fetus terhadap kelompok uji..... | 35 |
| Gambar 5. Diagram panjang badan fetus terhadap kelompok uji | 36 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel 1. Definisi operasional | 23 |
| Tabel 2. Rendemen pengeringan daun kersen..... | 29 |
| Tabel 3. Penetapan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen | 30 |
| Tabel 4. Rendemen ekstrak etanol daun kersen | 31 |
| Tabel 5. Hasil identifikasi kandungan senyawa serbuk dan ekstark daun kersen. | 31 |
| Tabel 6. Uji bebas etanol daun kersen | 32 |
| Tabel 7. Rata-rata berat badan induk mencit | 32 |
| Tabel 8. Rata-rata jumlah fetus mencit | 33 |
| Tabel 9. Rata-rata berat badan fetus mencit..... | 34 |
| Tabel 10. Rata-rata panjang fetus mencit..... | 36 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|----------------|
| Lampiran 1. Surat keterangan hasil determinasi tanaman kersen..... | 43 |
| Lampiran 2. Surat keterangan ethical clearance | 44 |
| Lampiran 3. Tanaman kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.)..... | 45 |
| Lampiran 4. Ekstrak etanol daun kersen..... | 46 |
| Lampiran 5. Hasil identifikasi serbuk daun kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.).... | 47 |
| Lampiran 6. Hasil identifikasi ekstrak daun kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.).... | 48 |
| Lampiran 7. Sumbat vagina mencit dan mencit bunting | 49 |
| Lampiran 8. Fetus mencit..... | 50 |
| Lampiran 9. Hasil perhitungan rendemen pengeringan daun kersen..... | 51 |
| Lampiran 10. Hasil perhitungan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen.... | 52 |
| Lampiran 11. Hasil perhitungan rendemen ekstrak etanol daun kersen | 53 |
| Lampiran 12. Perhitungan dosis peroral | 54 |
| Lampiran 13. Data berat badan induk mencit | 57 |
| Lampiran 14. Data berat badan fetus mencit | 58 |
| Lampiran 15. Data panjang badan fetus mencit..... | 59 |
| Lampiran 16. Data SPSS berat badan induk mencit | 61 |
| Lampiran 17. Data SPSS jumlah fetus mencit..... | 67 |
| Lampiran 18. Data SPSS berat badan fetus mencit | 69 |
| Lampiran 19. Data SPSS panjang badan fetus mencit..... | 71 |

INTISARI

SAGALA, S., 2018. UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* L.) SECARA MAKROSKOPIS PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*), SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung senyawa flavonoid yang mempunyai aktivitas antiangiogenesis serta senyawa alkaloid, saponin dan tanin yang mempunyai aktivitas antimiotik yang dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan fetus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek teratogenik pemberian ekstrak etanol daun kersen dan mengetahui dosis 100, 200, 400 mg/kgbb terhadap panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus.

Ekstrak etanol daun kersen diperoleh dari proses maserasi. Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit betina dan 12 ekor mencit jantan untuk uji teratogenik, yang terbagi atas 4 kelompok. Kelompok kontrol negatif dengan pemberian Na CMC 0,5 %, kelompok I, II dan III dengan pemberian ekstrak etanol daun kersen berturut-turut dengan dosis 100, 200 dan 400 mg/kgbb. Penelitian ini dilakukan selama 10 hari yaitu hari ke-6 sampai hari ke-15 kebuntingan pada masa organogenesis. Pada hari ke-17 kebuntingan, semua mencit dikorbankan dan dibedah untuk mengambil fetus dari uterus. Pengamatan meliputi: panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kersen pada dosis 200 mg/kgbb dan 400 mg/kgbb menyebabkan penurunan panjang dan berat badan fetus apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Kata kunci : ekstak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.), teratogenik, organogenesis, *Mus musculus*.

ABSTRACT

SAGALA, S., 2018. TERATOGENIC TESTS OF EXTRACT ETANOL KERSEN LEAF (*Muntingia calabura* L.) MECROSCOPICALLY ON WHITE PHYSICAL (*Mus musculus*), THRIPSI, PHARMACEUTICAL FACTS, UNIVERSITY SETIA BUDI, SURAKARTA.

Kersen leaf (*Muntingia calabura* L.) contains flavonoid compounds that have antiangiogenesis activity as well as alkaloid compounds, saponins and tannins that have antimitotic activity that can disrupt the growth and development of the fetus. This study aims to determine the teratogenic effect of ethanol extract of cherry leaf and to know the dose of 100, 200, 400 mg/kgbb on fetal body length, fetal body weight and fetal number.

Ethanol extract of kersen leaf obtained from maceration process. This study used 20 female mice and 12 male mice for teratogenic test, divided into 4 groups. The control group was negative with NaCC 0.5%, group I, II and III with ethanol extract of cherry leaves, respectively with doses of 100, 200 and 400 mg / kgbb. This study was carried out for 10 days ie day 6 to day-to-15 pregnancy at the time of organogenesis. On the 17th day of pregnancy, all mice are sacrificed and dissected to take the fetus from the uterus. Observations included: fetal body length, fetal body weight and fetal number.

The results of this study showed that administration of ethanol extract of kersen leaves at doses of 200 mg/kgbb and 400 mg/kgbb resulted in decreased fetal length and weight when compared with negative control group, but did not cause death in mouse fetus.

Keywords: ethanol extract of kersen leaf (*Muntingia calabura* L.), teratogenic, organogenesis, *Mus musculus*.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Ibu hamil memiliki kekhawatiran tersendiri terhadap efek samping dari zat kimia obat sehingga memilih untuk mengkonsumsi obat tradisional atau obat herbal untuk mengeliminasi efek samping dari zat kimia obat. Obat kimia dapat menyebabkan efek yang tidak dikehendaki pada janin selama masa kehamilan. Awal kehamilan merupakan masa untuk janin mengalami pembelahan dan pembentukan organ-organ vital tubuh. Semua itu tergantung dari nutrisi serta asupan makanan yang dikonsumsi oleh ibu hamil. Tanaman kersen salah satu tanaman yang digunakan sebagai antidiabetes pada ibu hamil.

Kanker merupakan suatu kondisi dimana sel-sel mengalami proliferasi yang tidak terkendali. Selama proses pertumbuhan kanker, angiogenesis memiliki peran yang sangat penting (Hyder & Stancel 1999). Hal ini disebabkan jika sel kanker yang mengalami proliferasi kemudian menjauhi pembuluh darah, maka akan terjadi kondisi kekurangan oksigen dan nutrisi, sehingga sel kanker mengeluarkan *tumour angiogenic factor* (TAF) untuk memicu terjadinya angiogenesis. Angiogenesis mengindikasikan bahwa sel kanker telah mengalami pertumbuhan lanjut yaitu mengalami metastasis ke jaringan yang lain (Matter 2001).

Senyawa yang mampu menghambat terjadinya angiogenesis juga berpotensi besar dalam terapi pengobatan kanker (Ribatti *et al.* 1997). Salah satu metabolit sekunder dalam tanaman yang memiliki efek antikanker khususnya antiangiogenesis adalah flavonoid. Penelitian Ratheshsh *et al.* (2012) menyebutkan bahwa kuersetin dan luteolin yang merupakan golongan flavonoid dapat menghambat salah satu *tumour angiogenic factor* (TAF) yaitu *vascular endothelium growth factor* (VEGF) sehingga dapat mencegah pertumbuhan lanjut sel kanker ke jaringan yang lain dengan cara menghambat penyebaran sel kanker melalui pembuluh darah dan sel getah bening serta membunuh sel target dengan menghambat suplai darah ke sel kanker. *Vascular endothelium growth factor*

(VEGF) dihambat oleh suatu senyawa seperti flavonoid maka proses angiogenesis pada janin akan terhambat sehingga mengakibatkan pembentukan sel atau organ pada janin akan terganggu bahkan bisa menyebabkan kematian sel atau organ yang mengakibatkan kecacatan pada janin.

Ekstrak daun kersen diketahui mengandung senyawa flavonoid, yaitu flavon, flavonon, flavan dan biflavan sebagai komponen senyawa utama yang memiliki aktivitas sitotoksik (Krishnaveni dan Dhanalaksmi 2014). Hasil analisis fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun kersen mempunyai kandungan metabolit sekunder berupa alkaloid, steroid, flavonoid, saponin dan tanin. Keberadaan metabolit sekunder tersebut menunjukkan bahwa daun kersen mempunyai efek farmakologi dan berpotensi untuk dijadikan sebagai bahan obat-obatan (Setyowati 2016 ; Sulistyowati 2009).

Hasil penelitian dengan uji BSLT diketahui bahwa ekstrak daun kersen mempunyai aktivitas sitotoksik dengan nilai LC_{50} sebesar 295,76 ppm dimana masuk ke dalam kategori toksik (Setyowati & Cahyanto 2016). Efek negatif dari saponin pada reproduksi hewan diketahui sebagai abortivum, menghambat pembentukan zigot dan anti implantasi (Rusmiati 2010). Saponin bersifat sitotoksik terhadap sel terutama yang sedang mengalami perkembangan, seperti pada saat oogenesis (Nurliani 2007). Senyawa alkaloid, selain memperlihatkan sifat antiproliferasi juga memiliki sifat embriotoksik dan teratogenik, seperti yang dilaporkan Sabri (2007) alkaloid dapat menyebabkan meningkatnya kehilangan praimplantasi secara nyata, jumlah implantasi dan jumlah fetus hidup menurun secara nyata serta bersifat antifertilitas.

Menurut Anso *et al.* (2010) pengaruh kelompok yang terdiri dari 20 flavonoid terkait struktur, termasuk flavon, flavonol dan isoflavon pada produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan hasil penelitian menemukan bahwa apigenin, luteolin, fisetin dan kuersetin menghambat ekspresi VEGF akibat hipoksia. Tanin mampu berikatan dengan protein dan menyebabkan kurangnya protein yang diserap tubuh induk sehingga mengganggu proliferasi sel osteoblas pada proses pembentukan tulang. Menurut Cannas (2013) tanin merupakan senyawa yang dapat menghambat penyerapan nutrisi di dalam usus dan

meningkatkan ekskresi protein dan asam amino. Terhambatnya penyerapan nutrisi tersebut menyebabkan kurangnya ketersediaan nutrisi yang dibutuhkan oleh embrio yang sedang berkembang (malnutrisi).

Aulia (2016) telah melakukan penelitian uji antidiabetes pada seduhan daun kersen terhadap tikus, didapatkan hasil bahwa dosis paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu 750 mg/kgbb tikus. Meninjau dari hasil penelitian terdahulu tentang khasiat yang diperoleh dari tanaman kersen untuk pengobatan penyakit diabetes yang dikonsumsi dalam jangka yang terbilang cukup lama, maka keamanan dalam penggunaan tanaman kersen haruslah dapat diketahui. Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional dalam jangka waktu yang lama bisa saja menyebabkan terjadinya gejala toksisitas seperti toksisitas kronis, karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik (Newell C. A *et al* 1996). Maka perlu dilakukannya uji teratogenik terhadap tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis 750 mg/kgbb tikus yang efektif menurunkan kadar glukosa darah.

Uji toksisitas yang dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik bersifat selektif atau non selektif pada jaringan normal yang sedang berkembang adalah uji teratogenik. Uji teratogenik dilakukan selama rentang waktu penggunaan ekstrak daun kersen yang mencakup fase organogenesis fetus.. Uji teratogenik ini menggunakan ekstrak etanol daun kersen yang diberikan pada mencit bunting selama masa organogenesis yaitu pada hari ke-6 sampai hari ke-15 kebuntingan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Pertama, apakah pemberian ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) selama masa kebuntingan mencit menimbulkan efek teratogenik (panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus) pada fetus mencit putih?

Kedua, berapakah dosis ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) selama masa kebuntingan mencit yang menimbulkan efek teratogenik (panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus) pada fetus mencit putih?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

Pertama, mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) selama masa kebuntingan mencit menimbulkan efek teratogenik (panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus) pada fetus mencit putih.

Kedua, ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dosis 100 mg/kgbb, 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb selama masa kebuntingan mencit menimbulkan efek teratogenik (panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus) pada fetus mencit putih.

D. Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, maka manfaat dari penelitian adalah sebagai berikut:

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmu pengetahuan terutama di bidang farmasi dalam pengembangan penelitian tanaman berkhasiat obat serta informasi bagi masyarakat luas mengenai efek teratogenik ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus apabila dikonsumsi dalam jangka panjang.
2. Manfaat bagi penulis
Mengetahui efek teratogenik ekstrak etanol 70 % daun kersen sehingga dapat menerapkan materi perkuliahan dan mengaplikasikan di lapangan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kersen (*Muntingia calabura* L.)

1. Klasifikasi tanaman

Klasifikasi tanaman kersen menurut Cronquist (1981) sebagai berikut:

| | |
|--------------|---|
| Kingdom | : Plantae (tumbuhan) |
| Sub kingdom | : Tracheobionta (berpembuluh) |
| Super divisi | : Spermatophyta (berbiji) |
| Divisi | : Magnoliophyta (berbunga) |
| Kelas | : Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil) |
| Sub kelas | : Dilleniidae |
| Bangsa | : Malvales (<i>Culumniferae</i>) |
| Suku | : Elaeocarpaceae |
| Marga | : Muntingia |
| Jenis | : <i>Muntingia calabura</i> L. |

2. Nama daerah

Jawa: talok, kersem, keres, kersen. Jakarta: kadang-kadang disebut ceri. Lumajang: anak-anak menyebutnya baleci. Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah Capulin, Jamaica cherry (Inggris); datiles, aratiles, manzanitas (Filipina), mat sam (Vietnam); khoom somz, takhob (Laos); takhop farang (Thailand); krakhob barang (Kamboja); dan kerukup siam (Malaysia). Kersen juga dikenal sebagai capulin blanco, cacaniqua, nigua, niguito (Spanyol); dan nama yang tidak tepat Japanese kers (Belanda) (Morton 1987).

3. Deskripsi tanaman

Daun tanaman ini tunggal, berseling, bulat telur bentuk lanset, panjang 6-10 cm, ujung dan pangkal runcing, tepinya bergerigi, berbulu, sistem 4 pertulangan menyirip, tidak simetris, hijau, mudah layu. Bunganya berisi 1-3-5 kuntum, terletak di ketiak agak di sebelah atas tumbuhnya daun, bertangkai panjang, berkelamin dua dan berbilangan 5, kelopak berbagi dalam, taju meruncing bentuk benang, berambut halus, mahkota bertepi rata, bundar telur

terbalik dan putih tipis. Benang sari berjumlah banyak, 10 sampai lebih dari 100 helai. Bunga yang mekar menonjol keluar, ke atas helai-helai daun, namun setelah menjadi buah menggantung ke bawah, tersembunyi di bawah helai daun. Umumnya hanya satu atau dua bunga yang menjadi buah dalam tiap berkasnya (Ogata 1995).

Tanaman ini biasanya tumbuh dengan ukuran kecil namun kadang juga bisa berukuran besar bahkan ada yang bisa mencapai tinggi hingga 12 meter. Daunnya selalu hijau terus menerus, berbunga dan berbuah sepanjang tahun. Cabang-cabang mendatar, menggantung di ujungnya membentuk naungan yang rindang. Ranting-ranting berambut halus bercampur dengan rambut kelenjar demikian pula daunnya. Buah memiliki diameter hingga 1,5 cm berbentuk seperti ceri jika matang maka akan berwarna merah dan berasa manis. Sedangkan bijinya berbentuk bulat, kecil, putih kekuningan, tiap buah mengandung ratusan biji, dan pada akarnya tunggang (Perry 1980).

4. Kandungan kimia

Daun dan kulit batang *Muntingia calabura* L. mengandung alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, polifenol, flavonol (kaemferol dan kuersetin) serta proantosianidin dan sianidin, beberapa mioinositol, serta setiap 100 gram tanaman ini memiliki kandungan : 76,3 g air, 2,1 g protein, 2,3 g lemak, 17,9 g karbohidrat, 4,6 g serat, 1,4 g abu, 125 mg kalsium, 94 mg fosfor, 0,015 mg vitamin A, 90 mg vitamin C. Nilai energinya 380 kJ/100 g (Perry 1980).

Kersen merupakan salah satu jenis dari marga *Muntingia* yang tumbuh selalu hijau sepanjang tahun. Tanaman ini kaya senyawa flavonoid dengan jenis flavon, flavonon, flavan dan biflavon sebagai kandungan yang penting (Chin 1989).

5. Ekologi penyebaran

Pohon kersen umumnya tidak dibudidayakan, tetapi tersebar secara spontan. Kersen berasal dari Meksiko Selatan, Amerika Tengah, Amerika Selatan yang beriklim tropis dan Trinidad. Kersen memiliki penyebaran yang luas terutama di daerah yang beriklim tropis/panas seperti India dan Asia tenggara (Indonesia, Malaysia dan Filipina) (Morton 1987).

6. Kegunaan/khasiat

Bagian-bagian tanaman ini telah digunakan sebagai obat-obatan di daerah Asia Tenggara dan di bagian tropis benua Amerika. Akar kersen telah digunakan sebagai aborsi di Malaysia. Bunga kersen telah biasa digunakan untuk mengobati sakit kepala, antiseptik dan antikejang. Cairan pada bunga tanaman kersen di minum sebagai obat penenang. Daun kersen berwarna hijau dan berbulu, berkhasiat sebagai obat batuk, peluruh dahak, antitumor dan rebusan daun kersen dapat menghambat pertumbuhan mikroba seperti *Corynebacterium diphteriae*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* serta dapat digunakan sebagai antiseptik, dan dapat mengatasi penyakit gula darah. Buah kersen dapat dimanfaatkan untuk mengobati sakit kuning, serta jus buah kersen sangat baik dijadikan sebagai minuman bagi seorang atlet untuk mencegah cedera otot saat beraktivitas (Zakaria 2006).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun, kecuali dinyatakan lain simplisia merupakan bahan yang telah dikeringkan (Gunawan & Mulyani 2004).

Simplisia terdiri atas tiga golongan yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia pelikan/mineral (Depkes RI 1985). Simplisia nabati adalah simplisia yang dapat berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan tidak berupa bahan kimia murni (Gunawan & Mulyani 2004).

2. Pengeringan simplisia

Tujuan pengeringan adalah untuk menurunkan konsentrasi air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri, menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zak aktif, dan

memudahkan dalam hal proses pengelolaan selanjutnya (Gunawan & Mulyani 2004). Pengerinan simplisia dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu pengerinan di bawah sinar matahari dan pengerinan teduh (Depkes RI 2008).

Kandungan air pada simplisia yang dikeringkan dapat mencapai 10 % atau lebih, namun disyaratkan kandungan lembab harus kurang dari 3 %. Kandungan air yang tinggi atau kondisi penyimpanan yang basah dapat menyebabkan kerusakan material tumbuhan akibat mikroba (Voigt 1994).

C. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Ekstraksi adalah proses perpindahan massa zat aktif yang awalnya berada di dalam sel kemudian ditarik keluar oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan penyari. Cara pengeksraksian yang tepat bergantung pada jenis senyawa yang diisolasi dan pelarut yang digunakan. Ekstraksi senyawa yang terdapat dalam tumbuhan terlebih dahulu enzimnya diinaktifkan dengan mengeringkan bagian tumbuhan yang akan diambil sebelum diekstraksi. Ekstraksi bisa menggunakan cara maserasi, soxhlet, dan perkolasi. cairan penyari dapat digunakan eter, *n*-heksana, dan alkohol (Harborne 1987).

2. Metode ekstraksi

Metode dasar penyari adalah maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik jenis ekstrasi dan bahan ekstraksi yang digunakan sangat tergantung dari kelarutan bahan kandungan serta stabilitasnya (Voigt 1994).

2.1. Maserasi. Maserasi (*macerace* = mengairi, melunakkan, merendam) merupakan cara penyarian yang sederhana. Proses maserasi diawali dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari sampai meresap dan melunakkan susunan sel sehingga zat-zat akan terlarut. Rendaman tersebut disimpan agar terlindung dari cahaya matahari langsung (mencegah terjadinya reaksi katalis akibat cahaya dan terjadinya perubahan warna) kemudian dikocok

kembali (Voigt 1994). Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah dilakukan, sedangkan kerugian maserasi adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (Depkes RI 1986)

2.2. Perkolasi. Perkolasi merupakan metode ekstraksi yang mirip dengan cara maserasi namun maserasinya dilakukan secara bertahap dengan menggunakan alat khusus berbentuk silindris atau kerucut (perkolator). Pelarut pada perkolasi akan mengalir turun melintasi simplisia yang umumnya berbentuk serbuk kasar. Perkolat yang diperoleh kemudian dikumpulkan lalu dipekatkan (Voigt 1994). Metode ini memiliki kelebihan yaitu didapatkannya ekstraksi total karena prinsipnya seperti maserasi berulang sedangkan maserasi hanya dilakukan sekali sampai terjadi penjenahan antara pelarut dengan cairan di dalam sel.

2.3. Soxhletasi. Ekstraksi dengan menggunakan cara ini pada dasarnya ekstraksi secara berkesinambungan. Cairan penyari dipanaskan sampai mendidih. Uap penyari naik melalui pipa samping, kemudian diembunkan lagi oleh pendingin tegak. Cairan penyari turun untuk menyari zat aktif dalam simplisia. Selanjutnya bila cairan penyari mencapai sifon, maka seluruh cairan ke labu alas bulat dan terjadi proses sirkulasi. Demikian seterusnya sampai zat aktif yang terdapat dalam simplisia tersari seluruhnya yang ditandai jernihnya cairan yang lewat pada tabung sifon (Harborne 1987).

3. Pelarut

Pelarut yang dipilih berdasarkan pada daya larut zat aktifnya dan zat tidak aktif (Ansel 1989). Farmakope Indonesia menyebutkan bahwa sebagai cairan penyari atau pelarut adalah etanol, air, etanol-air atau eter.

Etanol dipilih sebagai penyari karena dapat melarutkan sebagian besar senyawa aktif tanaman. Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kumarin, kurkumin, flavonoid, steroid, damar, klorofil, lemak, malam, tanin, saponin hanya sedikit larut serta zat pengganggu yang larut hanya terbatas. Etanol juga bersifat selektif terhadap kapang dan kuman dimana mereka sulit tumbuh dalam kadar etanol lebih dari 20 %, etanol tidak beracun, netral,

absorpsinya baik, dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan dan panas yang diperlukan untuk pemejanaan lebih sedikit (Ansel 1989).

D. Hewan Uji

1. Klasifikasi hewan uji

Klasifikasi mencit menurut Anderson (1986 sebagai berikut:

| | |
|-------------|--------------------------|
| Filium | : Chordata |
| Sub filium | : Vertebrata |
| Classis | : Mammalia |
| Sub classis | : Placentalia |
| Ordo | : Rodentia |
| Familia | : Muriadae |
| Genus | : <i>Mus</i> |
| Spesies | : <i>Mus musculus</i> L. |

2. Karakteristik

Lama hidup mencit rata-rata satu sampai dua tahun. Berat badan mencit yang berumur 4 minggu berkisar antara 20 gram, berat meningkat sampai 30 gram saat dewasa (Sugiyanto 1995).

Masa reproduksi awal pada usia sekitar 50 hari baik jantan maupun betina, meskipun mungkin betina estrus pertama mereka pada 25-40 hari. Tikus/mencit berkembang biak sepanjang tahun, ovulasi spontan. Lamanya siklus estrus 4-5 hari dan estrus itu sendiri berlangsung sekitar 12 jam, terjadi di malam hari (Amori 1996).

3. Perkembangan fetus mencit

Menurut Roberts (1971) dan Lu (1995) masa kehamilan mencit terdiri dari 3 tahap, yaitu:

3.1. Tahap blastula. Tahap ini dimulai setelah ovulasi dan dilanjutkan dengan perkembangan membran zigot primitif di uterus. Pada tahap ini, fetus tidak rentan terhadap senyawa teratogen, tetapi senyawa teratogen akan menyebabkan kematian fetus akibat matinya sebagian sel fetus.

3.2. Tahap organogenesis. Tahap organogenesis merupakan tahap pembentukan organ-organ dan sistem tubuh serta perubahan bentuk tubuh yang terjadi pada hari ke 6 sampai ke 15 kebuntingan. Pada periode ini sel secara intensif mengalami diferensiasi, mobilisasi, dan organisasi sehingga fetus sangat rentan terhadap senyawa teratogen.

3.3. Tahap pertumbuhan fetus. Tahap ini merupakan tahap terjadinya perkembangan dan pematangan fungsi jaringan, organ dan sistem yang tumbuh. Sehingga selama tahap ini, senyawa teratogen tidak akan menyebabkan cacat morfologi, tetapi dapat mengakibatkan kelainan fungsi seperti gangguan Sistem Syaraf Pusat (SSP) yang mungkin tidak dapat di deteksi segera setelah kelahiran.

4. Teknik memegang dan penanganannya

Mencit dapat diangkat melalui ekornya (tepatnya setengah bagian dari pangkal ekor) dengan tangan kanan, sementara kaki depannya dibiarkan menjangkau kawat kandang, kemudian dengan tangan kiri tengkuk dijepit diantara jari telunjuk dengan ibu jari sedangkan ekornya dijepitkan diantara jari manis dan kelingking. Pada posisi demikian dapat dengan leluasa memberikan obat secara oral atau menyuntik secara intra muscular atau intra peritoneal (Smith & Mangkoewidjojo 1998).

5. Cara mengorbankan hewan uji

Ada beberapa cara mengorbankan hewan uji pada uji toksisitas. Pada prinsipnya hewan uji dikorbankan sesuai dengan kaidah-kaidah cara dan teknik pengorbanan hewan sesuai dengan *ethical clearence* deklarasi Helsinki serta tidak mempengaruhi hasil uji toksisitas.

Hewan uji dikorbankan kemudian dilakukan anestesi terlebih dahulu. Hewan dipegang secara hati-hati tanpa menimbulkan rasa takut, lalu hewan di korbankan dengan salah satu teknik mengorbankan hewan di suatu tempat terpisah dan dijaga agar tidak ada hewan hidup di sekitarnya.

Teknik mengorbankan hewan uji ada beberapa cara antara lain: Cara dislokasi leher untuk hewan kecil seperti mencit, tikus. Cara anestesi secara inhalasi atau penyuntikan. Cara pengeluaran darah melalui vena jugularis atau arteri karotis (BPOM RI 2014).

6. Cara pemusnahan hewan uji

Hewan uji yang dibunuh atau dikorbankan pada akhir percobaan dibungkus dengan plastik, ditutup rapat dan disimpan dalam pendingin sebelum dimusnahkan dengan pembakaran.

E. Angiogenesis

Pembentukan embrio, dibutuhkan asupan nutrisi dan oksigen yang dimediasi dengan pembentukan pembuluh darah baru, atau disebut pula vaskulogenesis. Vaskularisasi pada embrio, selanjutnya terjadi diferensiasi dan penyusunan sel endotel membentuk percabangan pembuluh darah baru dari pembuluh darah lama, hasil pembentukan pada saat vaskulogenesis, yang disebut angiogenesis. Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit).

Pembuluh darah terdiri dari dua macam yaitu pembuluh darah arteri yang membawa darah yang kaya oksigen dan nutrisi ke seluruh tubuh, dan pembuluh darah vena yang membawa darah miskin oksigen dan nutrisi dari seluruh tubuh ke jantung. Pembuluh darah yang terdiri dari lapisan *tunica intima*, *tunica media*, dan *tunica adventitia* dapat mengalami regenerasi pada saat mengalami kerusakan dan mengalami pertumbuhan pada keadaan penyembuhan luka dan pembentukan berbagai jaringan/organ, jika terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Hal ini terjadi melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak.

Angiogenesis berperan dalam memperbaiki dan mempertahankan fungsi jaringan/organ, proses angiogenesis juga berperan penting dalam memediasi perkembangan dan pertumbuhan embrio, serta pembentukan *corpus luteum* dan endometrium. Proses angiogenesis yang tidak terkontrol dapat pula menyebabkan kanker, artritis rematoid, kebutaan pada penderita diabetes, psoriasis, *juvenile hemangioma*, dan banyak penyakit-penyakit lainnya. Proses ini dapat berupa kurang efisiennya angiogenesis yang terjadi, tetapi dapat pula berupa proses angiogenesis yang berlebihan (Frisca *et al.* 2013)

Berdasarkan aksi dan targetnya, faktor-faktor angiogenik dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok, yaitu sebagai berikut:

1. *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*

Kelompok faktor angiogenik yang memiliki target sel endotel, untuk menstimulasi proses mitosis. Salah satu fungsi VEGF yang pertama kali diketahui adalah memediasi peningkatan permeabilitas pembuluh darah pada mikrovaskular tumor. VEGF disebut pula *Vascular Permeability Factor (VPF)*. VEGF akan berinteraksi dengan reseptor VEGFR-1 (Flt-1) dan VEGFR-2 (KDR / Flk1 pada tikus) sehingga menstimulasi proliferasi, migrasi, ketahanan, dan permeabilisasi sel endotel. VEGF pada keadaan normal diekspresikan dalam kadar yang bervariasi oleh berbagai jaringan, termasuk di antaranya otak, ginjal, hati, dan limpa. Tekanan oksigen dapat berfungsi sebagai regulator VEGF. Paparan kondisi hipoksia menginduksi ekspresi VEGF dengan cepat. VEGF menurun dan mengalami stabilisasi apabila dalam kondisi kadar oksigen normal (normoksia).

VEGF beraksi sebagai mitogen yang terbatas pada sel endotel vaskular. VEGF terlibat dalam banyak tahap respon angiogenik, antara lain menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler di sekitar sel endotel; meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel; membantu pembentukan struktur pembuluh darah. VEGF diketahui memainkan peranan dalam pembentukan jaringan vaskular dalam siklus reproduktif wanita, yaitu dalam perkembangan *corpus luteum* dan dalam regenerasi endometrium. Tingkat ekspresi molekul VEGF juga dilaporkan meningkat pada masa penyembuhan luka terutama dalam fase granulasi (Frisca *et al.* 2009).

2. *Fibroblast growth factor (FGF)*

FGF (*fibroblast growth factor*) merupakan molekul yang mengaktivasi sel target secara luas selain sel endotel. FGF ditemukan pada kelenjar pituitari, otak, hipotalamus, mata, kartilago, tulang, *corpus luteum*, ginjal, plasenta, makrofag, kondrosarkoma, dan sel hepatoma.

Dua struktur primer asam amino dari FGF ditemukan pada tahun 1985, antara lain *acid FGF* atau aFGF (tersusun dari 140 asam amino) dan *basic FGF* atau b-FGF (tersusun dari 146 asam amino). a-FGF banyak terdapat pada otak dan

retina dan diketahui berperan dalam menjaga kondisi fisiologi tubuh, termasuk di antaranya menjaga homeostasis tubuh seperti pertumbuhan pembuluh darah menjelang regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. b-FGF terdapat pada membran basal, matriks ekstraseluler sub endotel pembuluh darah. b-FGF berperan dalam pembentukan neoplasma, memediasi proses angiogenesis, dan juga penyembuhan luka.

Spesifitas a-FGF dan b-FGF cukup luas pada sejumlah sel target, termasuk di antaranya adalah sel endotel sel otot polos, fibroblast, dan sel epitel. Diketahui bahwa faktor angiogenik ini tidak hanya menstimulasi proliferasi sel endotel secara *in vitro* (pada konsentrasi 1 sampai 10 ng/ml) namun juga pada proses angiogenik *in vivo*. Diantaranya adalah pertumbuhan pembuluh darah baru pada proses penyembuhan luka dengan meningkatkan proses reendotelialisasi pada pembuluh darah yang mengalami kehilangan atau kerusakan sel endotel dan pembentukan pembuluh darah pada vaskularisasi jantung (Frisca *et al.* 2009).

3. *Transforming Growth Factor* (TGF)

Transforming Growth Factor (TGF) merupakan faktor yang bekerja tidak langsung. TGF merupakan polipeptida, 50-asam amino, yang disintesis oleh sel rodensial yang sudah ditransformasi oleh virus. TGF- α diketahui dapat menstimulasi proliferasi sel endotel mikrovaskular pada konsentrasi 1 sampai 5 ng/ml. TGF- β merupakan polipeptida homodimer, 112 asam amino per rantai, dengan ukuran 25,000 Dalton. Faktor ini ditemukan pada tumor dan sel normal, termasuk ginjal, plasenta, dan trombosit.

F. Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Hasil

uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan/ sediaan pada manusia, namun dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan membantu identifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia. Faktor-faktor yang menentukan hasil uji toksisitas secara *in vivo* dapat dipercaya adalah: pemilihan spesies hewan uji, galur dan jumlah hewan; cara pemberian sediaan uji; pemilihan dosis uji; efek samping sediaan uji; teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan.

1. Uji toksisitas akut oral

Uji toksisitas akut oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu 24 jam. Prinsip uji toksisitas akut oral yaitu, sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas. Tujuan uji toksisitas akut oral adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas selanjutnya, memperoleh nilai LD_{50} suatu bahan/ sediaan, serta penentuan penggolongan bahan/ sediaan dan pelabelan.

2. Uji toksisitas subkronis oral

Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat reversibel. Selama waktu pemberian sediaan uji,

hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Hewan yang mati selama periode pemberian sediaan uji, bila belum melewati periode rigor mortis (kaku) segera diotopsi, dan organ serta jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi. Tujuan uji toksisitas subkronis oral adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut; informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu; informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (No Observed Adverse Effect Level / NOAEL); dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut.

3. Uji toksisitas kronis oral

Uji toksisitas kronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji secara berulang sampai seluruh umur hewan. Uji toksisitas kronis pada prinsipnya sama dengan uji toksisitas subkronis, tetapi sediaan uji diberikan selama tidak kurang dari 12 bulan. Tujuan dari uji toksisitas kronis oral adalah untuk mengetahui profil efek toksik setelah pemberian sediaan uji secara berulang selama waktu yang panjang, untuk menetapkan tingkat dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (NOAEL). Uji toksisitas kronis harus dirancang sedemikian rupa sehingga dapat diperoleh informasi toksisitas secara umum meliputi efek neurologi, fisiologi, hematologi, biokimia klinis dan histopatologi.

G. Uji Teratogenik

Teratologi adalah ilmu yang mempelajari tentang perkembangan abnormal suatu embrio, penyebab, mekanisme, dan manifestasi dari perkembangan yang menyimpang dari sifat struktural dan fungsional. Faktor yang mempengaruhi teratogenik meliputi kekurangan nutrisi, keseimbangan endokrin, faktor fisika,

radiasi, bahan-bahan kimia/obat, infeksi, logam-logam berat, pestisida, bahan makanan, zat bioaktif yaitu zat yang terkandung dalam tumbuhan atau hewan, kimia industri serta polusi udara, air, dan tanah, trauma psikis serta gangguan plasenta.

Wujud dari efek teratogen dapat berupa cacat struktural, penghambatan pertumbuhan, dan kematian. Ada tidaknya pemejanan teratogen yang menghasilkan kelahiran abnormal tergantung dari berbagai faktor. Dua dari banyak faktor yang penting adalah dosis (tingkat pemejanan) dan waktu pemejanan. Efek waktu pemejanan pada teratogenesis dapat terjadi karena variasi kejadian selama masa yang berbeda pada periode kehamilan. Hal tersebut mendukung alasan bahwa waktu pemejanan zat teratogenik merupakan hal yang kritis dalam menentukan efek yang potensial. Pemejanan selama masa awal (awal implantasi) berpengaruh pada kematian embrio. Pemejanan pada masa akhir (pada manusia trimester ketiga) sangat mungkin berpengaruh pada penghambatan pertumbuhan. Pemejanan pada masa tengah, masa organogenesis, akan sangat mungkin berpengaruh pada kerusakan struktur. Pemejanan teratogen selama periode kritis perkembangan janin kemungkinan besar akan menyebabkan malformasi pada sistem organ (Brown *et al.* 1990 ; Stein *et al.* 1995).

Menurut Lu (1995) pengaruh-pengaruh yang ditimbulkan oleh teratogenik antara lain: Aberasi, yaitu kelainan morfologi meliputi struktur luar dan dalam serta kelainan fungsional. Misalnya: Anomali minor: kelainan penulangan pada sternum, ekor keriting, kaki lurus, adanya tulang rusuk tambahan, malrotasi anggota badan atau cakar, lidah menonjol, kelainan pembentukan pelvis ginjal dan kulit transparan. Anomali mayor: spina bifida dan hidrosepali yang akan mengganggu kelangsungan hidup, pertumbuhan, perkembangan, kesuburan, dan panjang usia hewan. Resorpsi merupakan manifestasi kematian hasil konsepsi. Toksisitas pada fetus, tampak dari berkurangnya berat badan fetus yang tidak dapat bertahan hidup. Penjelasan toksisitas tersebut adalah sebagai berikut: Toksisitas pada masa perkembangan dan pertumbuhan. Perkembangan embrio meliputi proliferasi, diferensiasi, migrasi sel dan organogenesis. Selama berlangsungnya proses embriogenesis, proses-proses tersebut secara berurutan dan

saling berhubungan satu sama lain dan dikendalikan oleh isyarat yang berisi informasi yang dicetak oleh DNA. Penghambatan perkembangan embrio. Embriogenesis yang normal berakhir dengan terbentuknya individu baru yang bentuk dan strukturnya sama seperti induknya, tapi embriogenesis yang abnormal berakhir dengan terbentuknya individu bervariasi. Dasar dari perkembangan abnormal adalah sebagai berikut: kelainan bentuk (malformasi), pertumbuhan terhambat, penurunan fungsi, kematian

Terdapat 4 kelompok wujud gangguan perkembangan embrio (abnormalitas embrio), yaitu:

1. Kematian

Kematian fetus terjadi jika kelainan yang ditimbulkan oleh agensia toksik parah (terjadi kelainan struktural maupun fungsional) sehingga fetus tidak mampu beradaptasi untuk bertahan hidup.

2. Kecacatan bentuk

Kecacatan bentuk (malformasi) merupakan manifestasi dari teratogen. Malformasi dapat berupa kelainan anatomik, histologi dan berkurang atau bertambahnya jumlah komponen penyusun tubuh fetus.

3. Hambatan pertumbuhan

Ada beberapa faktor yang menyebabkan pertumbuhan fetus terhambat, antara lain gangguan sintesis pada tingkat molekuler DNA, RNA, protein, karbohidrat, dan lemak. Pertumbuhan yang terhambat akan mengakibatkan fetus berukuran lebih kecil daripada fetus normal.

4. Gangguan fungsi

Gangguan fungsi suatu organ pada fetus akan menyebabkan viabilitas atau daya tahan hidup menjadi lebih rendah, sehingga fetus berumur pendek.

Masa pengamatan dimulai sejak diakhirinya masa bunting hewan uji, yakni 12-14 jam sebelum waktu kelahiran normal, melalui bedah caesar. Keteratogenikan senyawa uji ditegaskan mengikuti teknis morfologi yang meliputi biometrika janin (jumlah resorpsi, jumlah cacat, berat janin, panjang janin), gross morfologi atau kelengkapan dan kelainan organ (tangan, kaki,

telinga, mata, bibir, dll) dan pewarnaan *Alizarin Red S* untuk pengamatan kelainan skeletal (Donatus 2005).

H. Landasan Teori

Tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) merupakan salah satu dari sekian banyak tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat. Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) berfungsi sebagai antimikrobia, antivirus, antioksidan, antihipertensi, merangsang pembentukan estrogen, mengobati gangguan fungsi hati (Binawati ; Amilah 2013). Dapat mengurangi pembengkakan kelenjar prostat, sebagai obat untuk menurunkan panas, menghilangkan sakit kepala, flu dan mengobati penyakit asam urat, selain itu juga dapat dimanfaatkan sebagai antiseptik, antiinflamasi, antidiabetes, dan antitumor (Arum *et al.* 2012).

Kandungan metabolit sekunder yang dimiliki tanaman kersen berupa alkaloid, steroid, flavonoid, saponin dan tanin. Keberadaan metabolit sekunder tersebut menunjukkan bahwa daun kersen mempunyai efek farmakologi dan berpotensi untuk dijadikan sebagai bahan obat-obatan (Setyowati 2016 ; Sulistyowati 2009).

Senyawa yang mampu menghambat terjadinya angiogenesis juga berpotensi besar dalam terapi pengobatan kanker (Ribatti *et al.* 1997). Salah satu metabolit sekunder dalam tanaman yang memiliki efek antikanker khususnya antiangiogenesis adalah flavonoid. Penelitian Rathessh *et al.* (2012) menyebutkan bahwa kuersetin dan luteolin yang merupakan golongan flavonoid dapat menghambat salah satu *tumour angiogenic factor* (TAF) yaitu *vascular endothelium growth factor* (VEGF) sehingga dapat mencegah pertumbuhan lanjut sel kanker ke jaringan yang lain dengan cara menghambat penyebaran sel kanker melalui pembuluh darah dan sel getah bening serta membunuh sel target dengan menghambat suplai darah ke sel kanker.

Dari sifat tersebut maka sebelum digunakan untuk terapi perlu dilakukan uji toksisitas mengenai efek toksiknya pada jaringan normal apakah senyawa tersebut dapat menyerang sel normal atau tidak terutama pada sel yang sedang

berkembang pesat seperti sel janin yang sedang dikandung. Uji toksisitas adalah salah satu uji yang dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik pada jaringan adalah uji teratogenik.

Menurut Aulia (2016) uji efektivitas seduhan daun kersen terhadap kadar enzim endogen glutathion peroksidase pada tikus diabetes mellitus yang diinduksi streptozocin – nicotinamide kersen terhadap tikus, didapatkan hasil bahwa dosis paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu 750 mg/kgbb tikus.

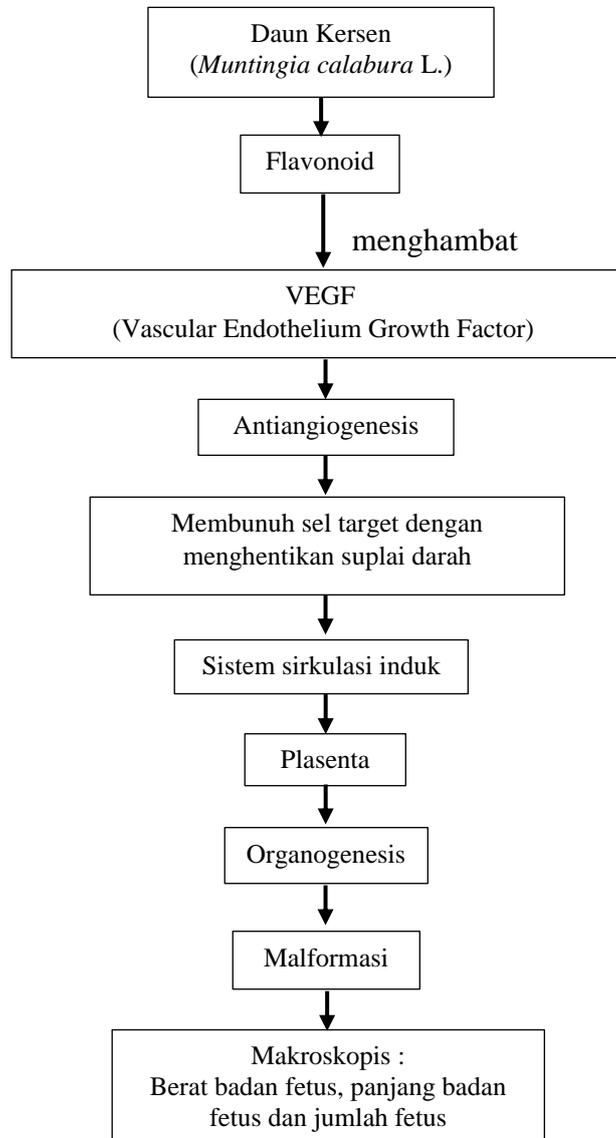
Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) selama masa kebuntingan mencit berdasarkan parameter biometrika janin meliputi jumlah resorpsi, panjang dan berat badan, jumlah fetus mati, jumlah fetus hidup.

I. Hipotesis

Pertama, pemberian ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) selama masa kebuntingan mencit menimbulkan efek teratogenik (panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus) pada fetus mencit putih.

Kedua, pemberian ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan dosis 100 mg/kgbb, 200 mg/kgbb dan 400 mg/kgbb selama masa kebuntingan mencit menimbulkan efek teratogenik (panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus) pada fetus mencit putih.

J. Skema Kerangka Pemikiran



Gambar 1. Skema kerangka pemikiran uji teratogenik

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua obyek yang menjadi sasaran penelitian. Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diperoleh dari Mojosongo, Solo, Jawa Tengah.

Sampel adalah sebagian kecil dari populasi yang digunakan dalam melakukan penelitian. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang segar dan tua.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol 70 % daun kersen. Variabel utama kedua dalam penelitian ini adalah efek teratogenik ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) meliputi pengamatan panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus. Variabel utama ketiga penelitian ini adalah hewan uji mencit putih (*Mus musculus*).

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel yang telah diteliti terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkendali.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variabel yang direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas yang dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan berbagai dosis yang diberikan pada mencit putih betina.

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria peneliti. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah efek teratogenik ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) meliputi pengamatan panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus.

Variabel terkendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas, yaitu kondisi pengukur. Variabel terkendali

dalam penelitian ini adalah hewan uji, jenis alat-alat gelas yang digunakan, jenis alat dan metode injeksi yang digunakan meliputi jalur klinis manusia yaitu peroral, ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.), pelarut sediaan uji yang digunakan (CMC 0,5% b/v etanol), waktu pemejanaan pada saat organogenesis (hari ke 6-15 masa bunting), peneliti dan jumlah makanan yang dikonsumsi hewan uji.

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, serbuk daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diambil secara acak di daerah Mojosongo, Solo, Jawa Tengah.

Kedua, ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) adalah hasil ekstraksi dari daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70 % yang kemudian dipekatkan pada evaporator dengan suhu 50°C sampai di dapatkan ekstrak etanol 70 % kental daun kersen (*Muntingia calabura* L.)

Ketiga, hewan uji dalam penelitian ini adalah mencit betina galur *Swiss-Webster*. Mencit diperoleh dari LPPT-LP3HP UGM Yogyakarta.

Keempat, uji teratogenik adalah pengujian terhadap mencit betina yang dibuntingkan kemudian dibedah untuk diteliti fetusnya.

Kelima, parameter uji teratogenik yaitu secara makroskopis meliputi, panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus.

Tabel 1. Definisi operasional

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala |
|----------------------------|---|---|---------------------------------|---------|
| Status pemberian perlakuan | Ekstrak etanol 70 % daun kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.) dengan variasi dosis yang diberikan peroral selama 9 hari, yakni pada hari ke 6-15 kebuntingan (masa organogenesis). Pada kelompok kontrol diberi CMC 0,5 %, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol 70 % daun kersen dengan dosis 100 mg/kgbb, 200 mg/kgbb dan 400 mg/kgbb. | a. Sonde b. Tabel konversi dosis antar jenis hewan | Mencit mampu menerima perlakuan | Nominal |
| Makroskopis | Pemeriksaan makroskopis meliputi, panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus. | a. Penggaris b. Visual | a. cm b. jumlah | Nominal |

C. Waktu, Alat, Bahan dan Hewan Percobaan

1. Waktu penelitian

Rencana penelitian ini kurang lebih selama 3 bulan yang dilakukan selama bulan Januari sampai bulan Maret.

2. Alat

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah untuk perawatan mencit antara lain bak (kandang), kawat kasa, tempat makan dan minum mencit, serbuk gergaji, sonde. Peralatan yang digunakan untuk pembuatan ekstrak daun kersen antara lain mesin penggiling, timbangan analitik, ayakan nomor 40 mesh, labu ukur, pipet ukur, beaker glass, hotplate stirrer dan magnetic stirrer. Peralatan untuk pemeriksaan dan pembedahan yaitu jarum kanula, botol kaca bermulut lebar, *dissecting set*, papan bedah, mikroskop, gunting, pipet, jarum pentul. Pada penetapan kadar air menggunakan alat tabung *Bidwell-Sterling*, kondensor, lampu spiritus, beaker glass, kaki tiga, klem, statif, selang kondensor, gelas ukur, labu destilasi dan timbangan.

3. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang dimaserasi dengan etanol 70 % selama 5 hari dengan perbandingan daun kersen dan etanol 70 % yaitu 1:10 (Farmakope Herbal, 2013). Untuk perawatan mencit antara lain pakan yang digunakan yaitu pakan mencit (kecambah, biji-bijian) dan minum.

4. Hewan percobaan

Hewan percobaan dalam penelitian ini adalah mencit galur *Swiss-Webster*, dengan jumlah 20 mencit betina, dan 12 mencit jantan, dengan berat badan sekitar 20-30 gram.

D. Jalannya Penelitian

1. Determinasi tanaman kersen

Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah melakukan determinasi tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.). Determinasi ini dimaksudkan untuk menetapkan kebenaran tanaman yang digunakan dalam

penelitian ini, selain determinasi harus diperhatikan pula ciri-ciri morfologi tanaman terhadap kepustakaan dan dibuktikan dibagian Laboratorium Morfologi Sistematika Tumbuhan Universitas Setia Budi Surakarta.

2. Pengambilan tanaman

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diperoleh secara acak dari daerah Mojosongo, Solo, Jawa Tengah. Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang dipilih yaitu daun yang segar dan tua yang dipilih secara acak yang memiliki kualitas paling baik.

3. Pengeringan dan pembuatan serbuk daun kersen

Daun kersen yang telah dibersihkan kemudian dikeringkan. Proses pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air agar tidak mudah ditumbuhi oleh kapang atau bakteri, menghilangkan aktivitas enzim yang dapat menguraikan zat aktif dan memudahkan proses penggilingan maupun penyimpanan (Gunawan dan Sri 2004). Proses pengeringan dilakukan dengan alat oven pada suhu 50°C. Daun kersen yang telah kering diblender dan diayak dengan ayakan nomor 40 mesh, kemudian disimpan didalam tempat kering dan tertutup rapat. Tujuan simplisia dibuat serbuk adalah untuk memperbesar luas permukaan kontak serbuk dengan pelarut pada saat ekstraksi, sehingga senyawa aktif akan terekstrak lebih banyak dan prosesnya lebih cepat.

4. Pembuatan ekstrak daun kersen

Masing-masing serbuk daun kersen yang sudah jadi ditimbang sebanyak 10 bagian setelah itu dimasukkan dalam wadah berwarna gelap, ditambahkan etanol 70 % sebanyak 75 bagian. Wadah tersebut dikocok, ditutup segera, kemudian disimpan dalam ruangan yang terhindar dari sinar matahari, diamkan selama 5 hari sambil diaduk berulang setiap harinya. Maserat disertai ampas diperas lalu dialiri kembali dengan etanol 70 % secukupnya dan disaring dengan kain flanel dan corong *Buchner* sehingga diperoleh 100 bagian filtrat. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan *vaccum rotary evaporator* pada suhu maksimal 50°C sampai diperoleh ekstrak kental.

5. Penetapan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen

Penetapan kadar air serbuk daun kersen dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Prinsip kerja alat *moisture balance* adalah terjadinya pemanasan serbuk kemudian terjadi penguapan sampai bobot konstan. Batas maksimal susut pengeringan serbuk adalah 10 % (Depkes 1985).

6. Identifikasi kualitatif serbuk dan ekstrak daun kersen

6.1. Identifikasi flavonoid. Satu g sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 0,1 g serbuk magnesium (Mg), alkohol dan asam klorida (1:1) dan amil alkohol lalu dikocok kuat biarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya warna merah atau kuning atau jingga pada lapisan amin alkohol. (Farmakope Herbal 2014)

6.2. Identifikasi alkaloid. Satu g sampel dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan air panas dinginkan kemudian dikocok selama 10 detik akan terbentuk buih stabil selama kurang dari 10 menit setinggi 1-10 cm, dengan penambahan 1 tetes HCl 2 N buih tidak hilang menunjukkan adanya saponin (Farmakope Herbal 2014).

6.3. Identifikasi tanin. Satu g sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambah dengan 3 tetes pereaksi FeCl_3 1 %. Tanin positif apabila terbentuk warna hijau violet atau hijau kehitaman (Farmakope Herbal 2014).

7. Uji bebas alkohol

Ekstrak etanol 70 % daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang sudah jadi, kemudian dilakukan uji bebas alkohol dengan cara ekstrak ditambah larutan asam asetat dan larutan asam sulfat pekat kemudian dipanaskan. Adanya sisa alkohol ditandai dengan aroma eter yang khas (Depkes RI 1993).

8. Pengelompokkan hewan uji

Pengelompokan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 3 kelompok yang diberi perlakuan serta satu kelompok sebagai kontrol negatif. Masing-masing kelompok diberi 5 mencit betina dan 3 mencit jantan.

9. Pemeriksaan daur estrus

Mencit yang akan digunakan diaklimatisasi terlebih dahulu kurang lebih selama 7 hari. Kemudian mencit betina diamati siklus estrusnya menggunakan

cairan NaCl 0,9 % dengan cara ambil sedikit larutan NaCl 0,9 % dengan pipet, kemudian dimasukkan ke dalam liang vagina dan pipet tetap ditekan saat memasukkan kemudian ditunggu beberapa detik dan pipet dilepas, maka cairan NaCl 0,9 % akan kembali masuk ke pipet dan cairan tersebut diteteskan pada objek glass kemudian ditambahkan pewarna giemsa beberapa tetes dan didiamkan selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan pengamatan tipe-tipe sel epitel di bawah mikroskop. Setelah sel epitel terlihat ada sel epitel yang menanduk berarti menandakan mencit betina sudah siap untuk dikawinkan. Mencit betina dan mencit jantan dijadikan satu kandang yang terdiri dari 5 ekor mencit betina dan 3 ekor mencit jantan pada sore hari, setelah pagi hari untuk mengecek kebuntingan mencit, mencit diperiksa apusan vaginanya dengan cairan metilen blue (BPOM RI 2014).

10. Pengawinan dan penetapan masa bunting

Mencit yang akan digunakan diaklimatisasi terlebih dahulu kurang lebih 7 hari kemudian mencit betina diamati siklus estrusnya, jika telah berada dalam kondisi estrus (siap kawin) maka dicampur dengan mencit jantan. Selanjutnya diamati tiap hari ada tidaknya vagina plug pada mencit betina, jika ada maka hari tersebut ditetapkan sebagai hari ke nol kebuntingan.

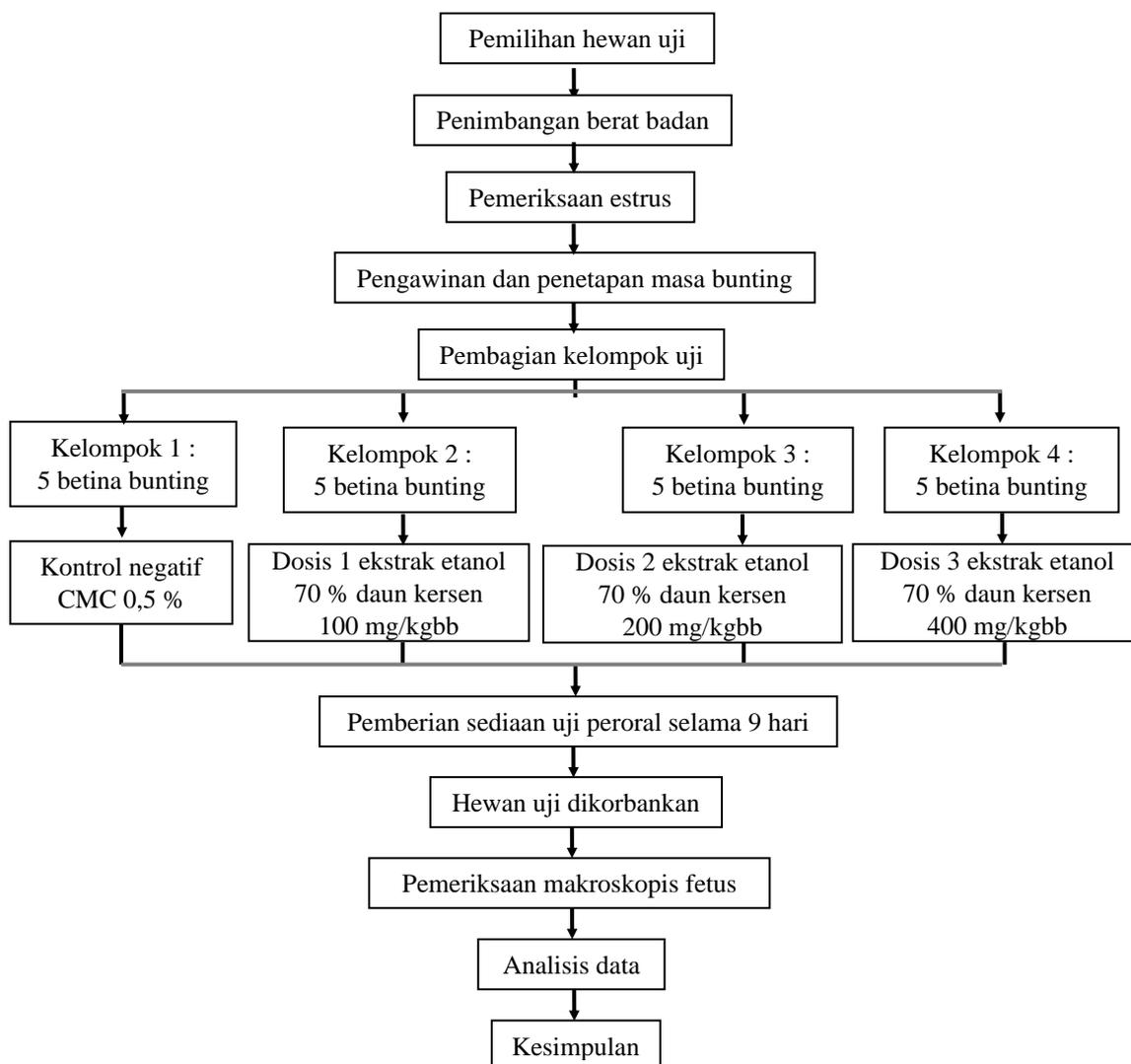
11. Perhitungan dosis dan penetapan sediaan uji

Penetapan dosis dalam penelitian ini mengacu pada dosis yang digunakan pada penelitian uji anti diabetes pada seduhan daun kersen terhadap tikus, diperoleh hasil bahwa dosis paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu 750 mg/kgbb (Aulia 2016). Hewan uji yang digunakan yaitu mencit putih galur *Swiss-Webster* 2-3 bulan, berat badan sekitar 23 gram. Mencit tersebut diberikan 3 tingkatan perlakuan dosis yaitu 100, 200 dan 400 mg/kgbb, sedangkan kelompok kontrol diberi Na CMC 0,5 %.

12. Pengamatan fetus

Pengamatan terhadap fetus meliputi panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus. Pemeriksaan panjang, berat badan dan jumlah fetus hidup menggunakan visual dan pemeriksaan jumlah fetus.

E. Skema Penelitian



Gambar 2. Skema uji teratogenik pada hewan uji mencit selama 9 hari

F. Analisis Data

Analisis statistik yang pertama digunakan dalam penelitian ini untuk melihat apakah data tersebut terdistribusi normal atau tidak yaitu dengan menggunakan uji distribusi normal (*One-Sample Kalmogorov-Smirnov*). Jika data terdistribusi normal ($p > 0,05$), analisis data dilanjutkan dengan uji parametrik (*One Way ANOVA*) untuk mengetahui perbedaan yang nyata diantara perlakuan terhadap fetus meliputi panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus. Jika data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$), analisis data dilanjutkan dengan uji non parametrik menggunakan uji *Mann-Whitney*.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Tanaman Kersen

1. Determinasi tanaman kersen

Sebelum tanaman diambil sebagai sampel terlebih dahulu dilakukan determinasi. Khususnya pada tanaman yang dipakai pada penelitian ini. Determinasi dilakukan di Universitas Setia Budi Surakarta. Berdasarkan surat keterangan determinasi nomor 222/DET/UPT-LAB/20/XI/2017 diketahui bahwa tanaman yang dipakai dalam penelitian ini adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan hasil kode determinasi 1b – 2b – 3b – 4b- 6b – 7b – 9b – 10b – 11b – 12b – 13b – 15a. Golongan 8 – 109b – 119b – 120b – 128b – 129b – 135b – 136b – 139b – 140b – 142b – 143b – 146b – 154b – 155b – 156b – 162b – 163b – 167b – 169b – 171b – 177b – 179b – 180b – 182b – 183b – 184b – 185b – 186b. Familia 74. Tiliaceace. 1a. **Muntingia**. *Muntingia calabura* L. Hasil determinasi dapat dilihat pada lampiran 1.

2. Pengeringan dan pembuatan serbuk daun kersen

Daun kersen diperoleh dari daerah desa Mojosongo kota Solo provinsi Jawa Tengah sebanyak 3 kg. Daun kersen yang diambil dicuci bersih untuk menghilangkan kotoran yang menempel kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C. Hal ini bertujuan supaya mengurangi kadar air sehingga dapat mencegah tumbuhnya bakteri atau jamur yang dapat menyebabkan pembusukan dan mencegah perubahan kimiawi yang menurunkan kualitas serbuk daun kersen yang telah dikeringkan. Sebelum dihaluskan menjadi serbuk, terlebih dahulu daun kersen dibersihkan supaya bersih dan bebas dari debu. Daun kersen yang sudah bersih kemudian digiling sampai halus dan diayak menggunakan ayakan nomor 40. Penyerbukan ini dimaksudkan untuk memperluas permukaan partikel bahan yang kontak dengan pelarut sehingga penyarian berlangsung efektif.

Tabel 2. Rendemen pengeringan daun kersen

| Bobot basah (g) | Bobot kering (g) | Persentase % (b/b) |
|-----------------|------------------|--------------------|
| 3000 | 650 | 21,67 |

Persentase hasil pengeringan daun kersen adalah 21,67 % b/b. Hasil perhitungan dapat dilihat pada lampiran 9.

3. Penetapan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen

Penetapan kadar air serbuk daun kersen dilakukan untuk mengetahui kadar air yang terkandung dalam serbuk daun kersen. Kadar air yang terlalu tinggi akan menyebabkan pertumbuhan bakteri dan jamur dengan mudah sehingga dapat merusak serbuk. Batas maksimal kadar air serbuk adalah 10 %. Alat yang digunakan dalam penetapan kadar air serbuk daun kersen adalah *Moisture Balance*. Dari hasil penetapan kadar air daun kersen dapat dilihat bahwa daun kersen memiliki kadar air 6,35 %. Hasil perhitungan dapat dilihat pada lampiran 10.

Tabel 3. Penetapan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen

| Penimbangan (g) | Kadar lembab \pm SD (%) |
|-----------------|---------------------------|
| 2 | 6,40 |
| 2 | 6,45 |
| 2 | 6,20 |
| Rata-rata | 6,35 \pm 0,13 |

4. Pembuatan ekstrak etanol daun kersen

Pembuatan ekstrak etanol daun kersen dilakukan dengan cara maserasi. Metode ini dipilih karena mudah dalam proses pengerjaannya dan peralatan yang digunakan sederhana. Maserasi merupakan salah satu teknik penyarian yang dilakukan dengan cara merendam serbuk dalam cairan penyari. Cairan penyari dalam proses maserasi akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dan diluar sel. Semua serbuk harus terendam supaya kontak antar pelarut dengan permukaan serbuk menjadi lebih maksimal.

Pelarut yang digunakan dalam pembuatan ekstrak daun kersen adalah etanol 70 % karena dapat melarutkan zat aktif yang dibutuhkan dalam penelitian ini seperti senyawa alkaloid, saponin, flavonoid dan tannin. Etanol 70 % digunakan sebagai cairan penyari karena sifat etanol yang tidak beracun dan mudah menarik keluar senyawa aktif dari dalam sel.

Proses maserasi dilakukan dalam wadah kaca tertutup dan gelap agar terhindar dari sinar matahari langsung. Hasil pembuatan ekstrak etanol daun kersen dapat dilihat pada tabel 4. Perhitungan rendemen ekstrak etanol daun kersen dapat dilihat pada lampiran 11.

Tabel 4. Rendemen ekstrak etanol daun kersen

| No | Berat serbuk (g) | Berat ekstrak kental (g) | Persentase % (b/b) |
|----|------------------|--------------------------|--------------------|
| 1 | 400 | 50,33 | 12,58 |

5. Identifikasi kandungan serbuk dan ekstrak etanol daun kersen

Sebelum digunakan dalam penelitian dilakukan identifikasi kualitatif kandungan kimia pada serbuk dan ekstrak etanol daun kersen untuk memastikan adanya senyawa golongan flavonoid, saponin, alkaloid dan tanin.

Tabel 5. Hasil identifikasi kandungan senyawa serbuk dan ekstrak etanol daun kersen

| Identifikasi | Pustaka | Hasil | |
|--------------|---|---|---|
| | | Serbuk | Ekstrak |
| Flavonoid | Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya warna merah atau kuning atau jingga pada lapisan amil alkohol (Depkes 1977) | Berwarna jingga dan memisah | Berwarna jingga dan memisah |
| Alkaloid | Reaksi positif jika terbentuk endapan jingga dengan penambahan reagen dragendorf dan adanya alkaloid ditunjukkan dengan terbentuk endapan putih kekuningan dengan penambahan reagen Mayer (Depkes 1977) | Berbentuk kekeruhan atau endapan jingga | Berbentuk kekeruhan atau endapan jingga |
| Saponin | Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya buih stabil selama < 10 menit tidak hilang dengan penambahan HCl (Depkes 1977) | Terbentuk buih stabil | Terbentuk buih stabil |
| Tanin | Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya warna hijau violet atau hijau kehitaman (Depkes 1977) | Terbentuk endapan hijau kehitaman | Terbentuk endapan hijau kehitaman |

Hasil identifikasi kualitatif kandungan senyawa terhadap serbuk maupun ekstrak etanol daun kersen adalah positif sehingga menunjukkan bahwa daun kersen mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Hal ini dapat diketahui dengan membandingkan hasil uji kualitatif yang dilakukan dengan

pustaka. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia serbuk dan ekstrak daun kersen secara kualitatif dapat dilihat pada lampiran 5 dan 6.

6. Uji bebas etanol ekstrak etanol daun kersen

Uji bebas etanol ekstrak daun kersen dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 6. Uji bebas etanol daun kersen

| Senyawa | Esterifikasi | Pustaka | Hasil Uji |
|---------|--|--|--|
| Alkohol | Esktrak + CH ₃ COOH (As. ASetat) + H ₂ SO ₄ pekat kemudian dipanaskan | Tidak berbau ester yang khas dari etanol (Depkes 1986) | Tidak berbau ester yang khas pada etanol |

Hasil uji bebas etanol menunjukkan bahwa ekstrak daun kersen sudah bebas dari pelarutnya, yaitu etanol 70 % yang ditunjukkan dengan tidak adanya bau ester yang khas dari etanol. Uji bebas etanol dilakukan pada ekstrak hasil maserasi dengan tujuan mengetahui ekstrak yang sudah diperoleh benar-benar terbebas dari etanol, sehingga saat digunakan sebagai uji teratogenik bukan etanol yang menyebabkan kelainan pada fetus.

B. Hasil Uji Teratogenik

1. Pengamatan berat badan hewan uji (induk) atau mencit

Pengamatan berat badan hewan uji induk dilakukan untuk mengetahui apakah toksisitas jumlah janin yang dihasilkan tiap induk berpengaruh dalam pemberian dosis daun kersen. Sebelumnya dipastikan bahwa induk mencit sudah kawin dan terdapat apusan vagina. Hasil pengamatan berat badan hewan uji sebagai berikut:

Tabel 7. Rata-rata berat badan induk mencit

| Jumlah induk | Kelompok | Rata-rata berat badan (g) ± SD | | | | |
|--------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | Hari ke-0 kebuntingan | Hari ke-6 kebuntingan | Hari ke-11 kebuntingan | Hari ke-15 kebuntingan | Hari ke-17 kebuntingan |
| 5 | Kontrol negatif | 25,0±1,6 | 28,0±1,4 | 33,6±2,1 | 39,8±2,4 | 46,8±2,2 |
| 5 | Dosis 1 | 25,4±1,1 | 28,8±1,3 | 35,0±1,6 | 41,0±1,6 | 47,4±1,5 |
| 5 | Dosis 2 | 24,8±0,8 | 28,0±0,7 | 33,6±1,1 | 39,8±1,5 | 46,4±1,1 |
| 5 | Dosis 3 | 26,2±1,9 | 28,8±1,6 | 34,0±1,9 | 38,2±1,9 | 42,6±2,2* |

Keterangan:

Kontrol negatif : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : 100 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

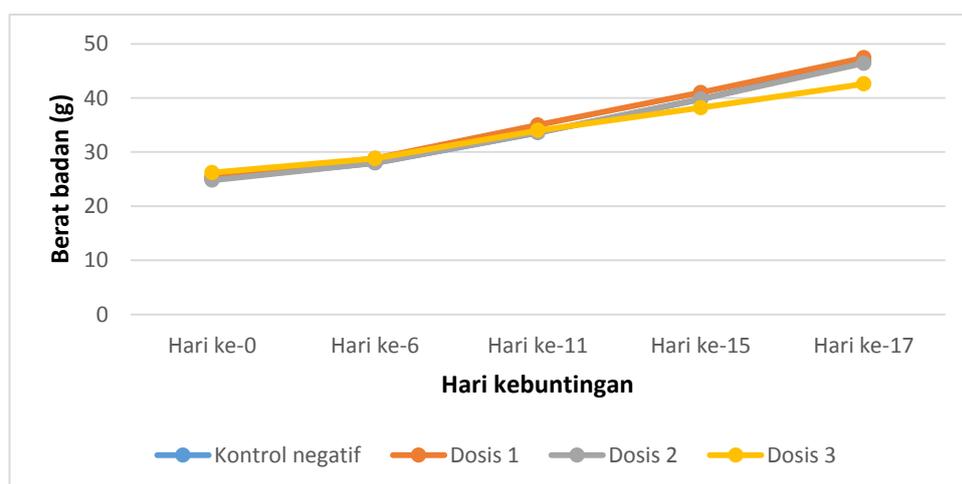
Dosis 2 : 200 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 3 : 400 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dari data di atas menunjukkan hasil dari berat badan induk setelah dikawinkan (hari ke 0 kebuntingan) dan awal pemberian sediaan uji yaitu hari ke

6 kebuntingan sampai hari ke 15 kebuntingan serta berat badan induk sebelum dibedah. Pada uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi ($P > 0,05$) pada berat badan induk hari ke-0 sampai hari ke-15 berarti tidak terdapat perbedaan berat badan induk pada kebuntingan hari ke-0 sampai hari ke-15 antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan, sedangkan pada kebuntingan hari ke-17 menunjukkan nilai signifikansi ($P < 0,05$) berarti terdapat perbedaan berat badan induk antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan pada kebuntingan hari ke-17. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Tukey*, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan dosis 3, dapat dilihat pada lampiran 16.

Berat badan induk mencit ditunjukkan pada grafik berikut ini:



Gambar 3. Grafik berat badan hewan uji terhadap waktu dengan kelompok dosis yang berbeda

2. Pengamatan jumlah fetus mencit

Pengamatan jumlah fetus dilakukan untuk mengetahui apakah dalam pemberian dosis ekstrak etanol daun kersen berpengaruh pada jumlah perkelahiran fetus. Hasil yang diperoleh yaitu:

Tabel 8. Rata-rata jumlah fetus mencit

| Kelompok | Total jumlah fetus | Rata-rata jumlah fetus \pm SD |
|-----------------|--------------------|---------------------------------|
| Kontrol negatif | 54 | 10,8 \pm 0,8 |
| Dosis 1 | 50 | 10 \pm 0,7 |
| Dosis 2 | 44 | 8,8 \pm 0,4* |
| Dosis 3 | 46 | 9,2 \pm 0,8* |

Keterangan:

* : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif

Kontrol negatif : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : 100 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen
 Dosis 2 : 200 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen
 Dosis 3 : 400 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Pada uji *One way Anova* menunjukkan nilai signifikansi ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan pada jumlah fetus antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan dosis 200 dan 400 mg/kgbb. Kemudian dilanjutkan uji *Student Newman Keuls* (SNK), menunjukkan perbedaan bermakna pada jumlah fetus mencit kelompok kontrol negatif dengan dosis 2 dan 3, sedangkan kontrol negatif dan dosis 1 tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah fetus, dapat dilihat pada lampiran 20. Kemungkinan hal ini dapat terjadi karena adanya senyawa alkaloid, seperti yang dilaporkan Sabri (2007) alkaloid dapat menyebabkan meningkatnya kehilangan praimplantasi secara nyata, jumlah fetus hidup menurun secara nyata serta bersifat antifertilitas.

3. Pengamatan berat badan fetus mencit

Pengamatan teratogenik dilakukan terhadap berat fetus yang dipengaruhi oleh dosis ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*). Pengamatan berat fetus dilakukan setelah fetus dikeluarkan dari perut induknya. Dari pengamatan yang dilakukan terhadap berat fetus, terlihat berat fetus lebih ringan pada kelompok dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hasil yang di dapat sebagai berikut:

Tabel 9. Rata-rata berat badan fetus mencit

| No | Kelompok | Rata-rata berat badan fetus (g) \pm SD |
|----|-----------------|--|
| 1 | Kontrol negatif | 2,44 \pm 0,07 |
| 2 | Dosis 1 | 2,34 \pm 0,04 |
| 3 | Dosis 2 | 1,96 \pm 0,06* |
| 4 | Dosis 3 | 1,73 \pm 0,24* |

Keterangan:

* : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif

Kontrol negatif : Na CMC 0,5 %

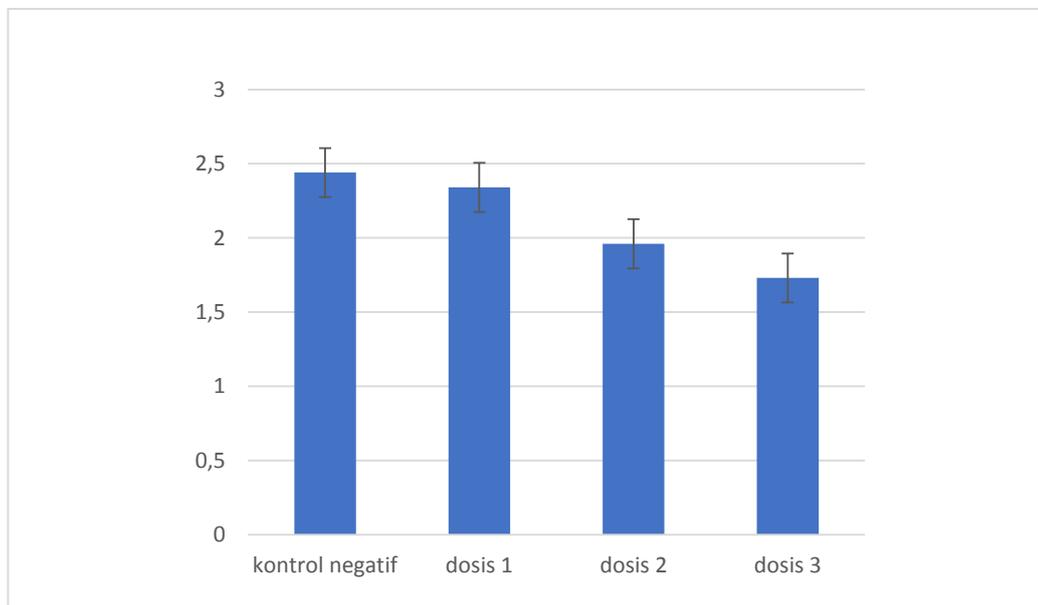
Dosis 1 : 100 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 2 : 200 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 3 : 400 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dari tabel 9 Menunjukkan rata-rata berat fetus mencit. Dilihat dari data statistika kelompok dosis 2 dan 3 menunjukkan adanya perbedaan dengan signifikansi (1,00) terhadap kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa pada pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada

dosis 200 mg/kgbb dan 400 mg/kgbb dapat mempengaruhi berat badan fetus, dapat dilihat pada lampiran 21.



Gambar 4. Diagram berat badan fetus terhadap kelompok uji

Keterangan:

Kontrol negatif : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : 100 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 2 : 200 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 3 : 400 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Gambar 4. Menunjukkan bahwa terjadinya penurunan berat badan fetus antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 2 dan 3 . Penurunan berat badan fetus tersebut diakibatkan adanya senyawa flavonoid yang ada pada daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang menghambat suplai oksigen dan nutrisi dari induk mencit ke fetus. Hal ini berarti bahwa pemberian dosis > 200 mg/kgbb bisa menyebabkan berat badan fetus menurun.

4. Pengamatan panjang fetus mencit

Pengamatan panjang fetus hewan uji secara makroskopis. Dilakukan dengan menggunakan mistar, hal ini tidak terlalu efektif karena fetus hewan uji kecil. Pengamatan menggunakan dilakukannya menggunakan batas kemampuan mata. Dari semua pemeriksaan tersebut panjang fetus seluruhnya pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Rata-rata panjang fetus mencit

| No | Kelompok | Rata-rata panjang fetus (cm) \pm SD |
|----|-----------------|---------------------------------------|
| 1 | Kontrol negatif | 1,94 \pm 0,04 |
| 2 | Dosis 1 | 1,89 \pm 0,05 |
| 3 | Dosis 2 | 1,86 \pm 0,06 |
| 4 | Dosis 3 | 1,43 \pm 0,05* |

Keterangan:

* : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif

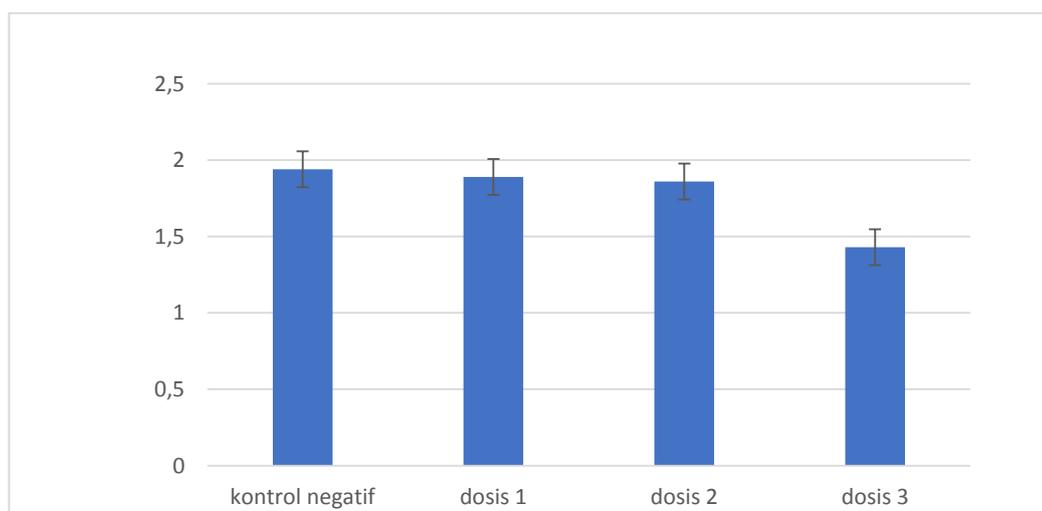
Kontrol negatif : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : 100 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 2 : 200 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 3 : 400 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Secara kuantitatif analisis statistika pada tabel 10 menunjukkan bahwa setelah pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terjadi penurunan pada panjang fetus mencit secara signifikansi pada dosis 3 terhadap kelompok normal.

**Gambar 5. Diagram panjang badan fetus terhadap kelompok uji**

Keterangan:

Kontrol negatif : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : 100 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 2 : 200 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Dosis 3 : 400 mg/kgbb ekstrak etanol daun kersen

Gambar 5. Menunjukkan bahwa terjadi penurunan panjang badan yang signifikan pada dosis 400 mg/kgbb yang diakibatkan adanya senyawa flavonoid pada daun kersen yang menyebabkan kecacatan pada fetus khususnya ukuran panjang fetus yang tidak normal, dapat dilihat pada lampiran 22.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Hasil penelitian efek teratogenik ekstrak etanol 70 % daun kersen terhadap pertumbuhan dan perkembangan fetus mencit dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol daun kersen menyebabkan penurunan panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus.
2. Ekstrak etanol 70 % daun kersen pada dosis 200 mg/kgbb dan 400 mg/kgbb mampu menurunkan panjang badan fetus, berat badan fetus dan jumlah fetus.

B. Saran

1. Masyarakat hendaknya berhati-hati dalam penggunaan daun kersen sebagai obat tradisional pada masa kebuntingan, supaya fetus yang dikandung terhindar dari kematian dan malformasi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang potensi teratogen daun kersen secara histopatologi dan dilakukan hal yang sama pada hewan uji lain, sehingga dapat diketahui efek teratogen pada organ.

DAFTAR PUSTAKA

- Alwan, S., Bleyl, Steven B., Brent, Robert L., Chambers, Christina D. & Daston, George, P., *Teratology Primer-2nd Edition*. Paper: Thomas Jefferson University.
- Amori, G. 1996. *Mus musculus*. 2007 IUCN Red List of Threatened Species. IUCN
- Anso, E., Zuazo, A., Irigoyen, M., Urdaci, MC., Rouzaut, A., Martinez, JJ. 2010. Flavonoid inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by HIF-1 independet mechanism. *Biochemical Pharmacology* 79: 1600-1609.
- Ansel, H.C., (1989). *Pengantar Bentuk sediaan Farmasi*. Edisi 4. UI Press. Jakarta. Halaman 96,147.
- Anderson, Foster. (1986). *Antropologi Kesehatan*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Aulia, A. N. F. 2016. Efektivitas Seduhan Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Kadar Enzim Endogen Glutation Peroksidase (GPx) Pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-Na) [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.
- Binawati, D. K. & Amilah, S (2013). *Effect of cherry leaf (Muntingia calabura L.) bioinsectisicides extract towards mortality of worm soil (Agrotisipsilon) and leek (Allium fistolium)*. *Wahana*, 61(2), 51-57.
- [BPOM] Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Cronquist, A. (1981). *An Intergrated System of Clasification of Flowering Plants*. New York: Columbia University Press.
- Chin, W.Y., 1989. *A guide to the wayside tress of Singapore*. BP Singapore Science Centre. p: 145.
- Darsono, P.V. & Kuntorini, E.M. 2012. *Gambaran Struktur Anatomis Dan Uji Aktivitas Antioksidan Daun Serta Batang Hydroleaspinosa*. *Bioscientia*. 9(2):63-73.
- [Depkes RI].1977. *Materia Medika Indonesia. Jilid I*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 108-111.

- [Depkes RI].1985. *Analisis obat Tradisional*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Depkes RI].1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Depkes RI].1993. Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka, Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik. Jakarta : Depkes RI pp 15-17.
- [Depkes RI]. 2008. *Pengelolaan Pasca Panen Tanaman Obat*. Jakarta: Balai Penelitian Tanaman Obat dan Obat Tradisional.
- Didik Gunawan & Sri Mulyani. 2004. *Ilmu Obat Alam*. Bogor: Penebar Swadaya.
- Donatus, I.A., 2005, Toksikologi Dasar, Edisi II, 117-149, 187-197, *Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik*. Fakultas Farmasi UGM. Yogyakarta.
- Frisca, C.T. Sardjono., dan F. Sandra. 2009. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. JKM Vol.8(2): 174-187.
- Gunawan D, Mulyani S. 2004. *Ilmu Obat Alam*. Jilid I. Jakarta: Penebar Swadaya. Hlm 9-13.
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia*. Terjemahan: Padmawinata, K dan Soediro, I. Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Harmita., Radji, M. 2008. *Buku Ajar Analisis Hayati*, Edisi III. Yogyakarta: EGC.
- Hsu, Y. L., Kuo, P. L., Tzeng, W. W., & Lin, C. C. (2006). *Chalcone Inhibits the proliferation of human breast cancer cell by blocking cell cycle progression and inducing apoptosis*. Food Chem Toxicol. 44(5), 704-713.
- Hyder, S. M., & G. M. Stancel. 1999. *Regulation of angiogenic growth factors in the female reproductive tract by estrogens and progestins*. Molecular Endocrinology. 13: 806-811.
- Krishnaveni, M., dan Dhanalakshmi, R, 2014. *Qualitative and Quantitative Study of Phytochemicals in Muntingia calabura L. Leaf and Fruit*. World Journal of Pharmaceutical Research, 3(6):1687-1696.
- Kulin, N.A.; Pastuszak, A.L.; Schick. B.; Sage, S.R.; Spivey, G.L.; Feldkamp, M.; Ormond, K.; Stein-Schechtman, A.K.; Cook, L. Matsui, D. and Koren, G.; Pregnancy outcome following first trimester maternal exposure to fluroxamine, paroxetine and/or sertraline. (abs) Teratology 55:101, 1997. 9(6):583, 1995.

- Le Bail, J.C., Laroche, T., Marre-Fournier, F., Habrioux, G., 1998. *Aromatase and 17 β -3 hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids*. *Cancer Lett.* 133, 101-106.
- Lily, M. Perry. 1980. *Medical Plants of East and Southeast Asia: Attributed Properties and uses*. Massachusetts: The MIT Press. 87-88, 279, 442.
- Lu, F.C.1995. *Toksikologi Dasar (Edisi kedua)*. Penerjemah: E. Nugroho. Chicago : University of Chicago Press.
- Matter, A. 2001. *Tumor angiogenesis as a therapeutic target*. *Drug Discovery Today*. 6 (19) : 1005-1020.
- Morton, J. 1987. *Fruits of warm climates*. Miami: F. 281-286.
- Nurliani, A. 2007. Penelusuran Potensi Antifertilitas Kulit Kayu Durian (*Durio zibethinus* Murr) Melalui Skrining Fitokimia. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*.1(2). Hlmn. 53-58.
- Ogata, Y. *Et al.* 1995. *Medical Herb Index in Indonesia*. 2nd Ed. PT. Eisai Indonesia. Halaman 157.
- Perez A.E. 1975. In: salazar, H. *Plantas medicinales y venenosas de colombia*. P. 192, Medellin. Colombia.
- Ratheesh A., Gomez G. A., Priya R., Verma S., Kovacs E. M., Jiang K., Brown N. H., Akhmanova A., Stehbens S. J., Yap A. S. (2012). *Centralspindlin and α -catenin regulate Rho signalling at the epithelial zonula adherens*. *Nat. Cell Biol.* 14, 818–828 10.1038/ncb2532.
- Ribatti D, Gualandris A, Bastaki M, Vacca A, Iurlaro M, Roncali L, et al. A new model for the study of angiogenesis and antiangiogenesis in the chick embryo chorioallantoic membrane (CAM): the gelatin sponge/CAM assay. *J. Vasc. Res.* 1997;34:455–463.
- Rivai, H., Lisa Putriani, Mahyuddin. 2010. *Karakterisasi Flavonoid dan Antioksidan dari Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.)*. *Jurnal Farmasi Higea* *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 2, No. 2 2010.
- Roberts. 1971. *Veterinary Obstetrics & Genital Diseases (Theriogenology)*. New York : Ithaca.
- Rusmiati. 2010. Pengaruh Ekstrak Metanol Kulit Kayu Durian (*Durio zibethinus* Murr) pada Struktur Mikroanatomi Ovarium dan Uterus Mencit (*Mus musculus*) Betina. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*. 4(1). Hlmn. 29-37.
- Sabri, E. 2007. Efek Perlakuan Ekstrak Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium*) pada Tahap Praimplantasi terhadap Fertilitas dan Perkembangan Embrio Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Biologi Sumatera*. Vol 2,(2). Hal 28-32.

- Setyowati, W. A. K., Cahyanto, M. A. S. *Kandungan kimia dan uji aktivitas toksik menggunakan metode BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) dari ekstrak daun kersen (Muntingia calabura)*. Jurnal kimia dan pendidikan kimia (JKPK), Vol.1, No.2, Agustus 2016.
- Smith, J.B., Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Tikus Laboratorium (Rattus norvegicus): 3757*. Penerbit Universitas Indonesia.
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Farmakologi. Adisi IV*. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Sudarmadji, S., Haryono B, Suhardi. 1997. *Prosedur Analisa untuk Bahan Makanan dan Pertanian*. Yogyakarta: Liberti.
- Voigt, R., 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. diterjemahkan oleh Soendari Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 566567.
- Voigt, R.,(1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Penerjemah Dr. Soendani Noerono. Edisi Kelima*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta. Halaman : 165, 179, 222.
- Webster, W. and Brown-Woodman, P.D.C.:Cocaine as a cause of congenital malformations of vascular origin: Experimental evidence in the rat. *Teratology* 41:689-697, 1990.
- Webster, W. and Brown-Woodman, P.D.C.:Cocaine as a cause of congenital malformations of vascular origin: Experimental evidence in the rat. *Teratology* 41:689-697, 1990.
- Wulandari. Erlin Tri, 2013. *Buah Kersen: Kecil Buahnya, Besar Khasiatnya*. <http://kesehatan.kompasiana.com/alternatif/2013/09/20/buahkersen-kecil-buahnya-besarkhasiatnya-594257.html>
- Zakaria ZA, Fatimah CA, Mat Jais AM, Zaiton H, Henie EFP, Sulaiman MR, Somchit MN, Thenamutha M, Kasthuri D (2006). *The in vitro antibacterial activity of Muntingia calabura extracts*. *Int. J. Pharmacol.* 2 (4): 439-442.
- Zakaria ZA, Sani MHM, Cheema M.S, Kader A.A, Kek T.L, and Salleh M.Z (2014). *Antinociceptive activity of methanolic extract of Muntingia calabura leaves: further elucidation of the possible mechanisms*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14:63.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Surat keterangan hasil determinasi tanaman kersen



No : 222/DET/UPT-LAB/20/XI/2017
Hal : Surat Keterangan Determinasi Tumbuhan

Menerangkan bahwa :

Nama : Suryani Sagala
NIM : 20144237 A
Fakultas : Farmasi Universitas Setia Budi

Telah mendeterminasikan tumbuhan : **Kersen (*Muntingia calabura L.*)**

Determinasi berdasarkan Steenis : FLORA

1b – 2b – 3b – 4b – 6b – 7b – 9b – 10b – 11b – 12b – 13b – 15a. Golongan 8 – 109b – 119b – 120b – 128b – 129b – 135b – 136b – 139b – 140b – 142b – 143b – 146b – 154b – 155b – 156b – 162b – 163b – 167b – 169b – 171b – 177b – 179a – 180b – 182b – 183b – 184b – 185b – 186b. Familia 74. Tiliaceae. 1a. 1. **Muntingia. *Muntingia calabura L.***

Deskripsi :

Habitus : Pohon kecil, menahun, tinggi 2 – 10 m.

Akar : Tunggang.

Batang : Berkayu, coklat, bulat, percabangan simpodial, tegak, ranting diselimitirapateleh rambut biasa yanghalus dan oleh rambut kelenjar.

Daun : Tunggal, berseling, helaian daun tidak sama sisi, bulat telur sampai lanset, panjang 6,2 – 7,1 cm, lebar 2,1 – 2,6 cm, ujung meruncing, tepi bergerigi, permukaan bawah berambut rapat, tangkai pendek, berambut seperti wol rapat, tulang daun menyirip, hijau. Dari tiap pasang daun pelindung 1 rudimenter dan 1 bentuk benang – bentuk paku, panjang 0,5 cm.

Bunga : Bunga 1 – 3 menjadi satu di ketiak daun, berbilangan 5, berkelamin 2. Kelopak berbagi dalam, taju meruncing menjadi bentuk benang, berambut halus. Daun mahkota putih, tepi rata, bulat telur terbalik, gundul, panjang lk 6 mm. Tonjolan dasar bunga bentuk cawan. Benangsari banyak, terutama pada tonjolan dasar bunga. Bakal buah bertangkai pendek, gundul, beruang 5 – 6. Kepala sari hampir duduk, berlekuk 5 – 6. Tonjolan dasar bunga bentuk cawan. Benangsari banyak terutama pada tonjolan dasar bunga. Bakal buah bertangkai pendek, gundul, beruang 5 – 6. Kepala putik hampir duduk, berlekuk 5 – 6.

Buah : Buni dimahkotai dengan tangkai putik yang tetap, waktu muda hijau, setelah masak merah, panjang 1 cm.

Pustaka : Steenis C.G.G.J., Bloembergen S. Eyma P.J. (1978): *FLORA*, PT Pradnya Paramita.Jl. KebonSirih 46.Jakarta Pusat, 1978.

Surakarta, 20 November 2017
Tim Determinasi

Dr. Khatimah Wiryosoendjojo, SU.

Lampiran 2. Surat keterangan ethical clearance

2/2/2018

Form A2



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Dr. Moewardi General Hospital
RSUD Dr. Moewardi



School of Medicine Sebelas Maret University
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret

ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

Nomor : 80 / II / HREC / 2018

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify
 Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
 Bahwa usulan penelitian dengan judul

UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (Muntingia Calabura L.) SECARA MAKROSKOPIS PADA FETUS MENCIT PUTIH (Mus musculus)

Principal investigator
 Peneliti Utama : Suryani Sagala
 : 20144237A

Location of research
 Lokasi Tempat Penelitian : UNIVERSITAS GADJAH MADA

Is ethically approved
 Dinyatakan layak etik



Issued on : 02 Feb 2018

Chairman
 Ketua

Dr. Hari Wijoso, dr., Sp.F.MM
 NIP. 19621022 199503 1 001

Lampiran 3. Tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.)



Lampiran 4. Ekstrak etanol daun kersen

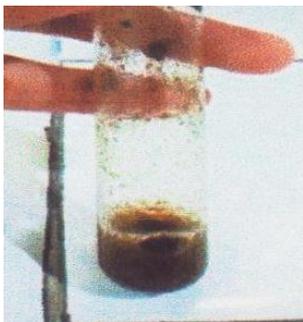
Lampiran 5. Hasil identifikasi serbuk daun kersen (*Muntingia calabura* L.)



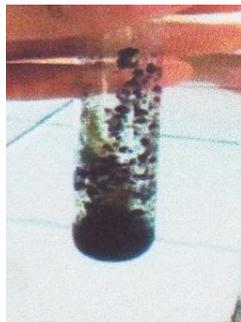
Alkaloid



Flavonoid



Saponin



Tanin

Lampiran 6. Hasil identifikasi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.)



Alkaloid



Flavonoid



Saponin



Tanin

Lampiran 7. Sumbat vagina mencit dan mencit bunting



Gambar sumbat vagina mencit setelah dibuahi mencit jantan



Gambar mencit bunting

Lampiran 8. Fetus mencit

Gambar fetus saat dibedah masih dalam plasenta



Gambar fetus yang sudah keluar plasenta

Lampiran 9. Hasil perhitungan rendemen pengeringan daun kersen

| No | Berat basah (g) | Berat kering (g) | Rendemen (%)b/b |
|----|-----------------|------------------|-----------------|
| 1. | 3000 | 650 | 21,67 |

Perhitungan rendemen

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Berat kering (gram)}}{\text{Berat basah (gram)}} \times 100 \%$$

- Rendemen daun kersen

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{650 \text{ gram}}{3000 \text{ gram}} \times 100 \% \\ &= 21,67 \% \end{aligned}$$

Lampiran 10. Hasil perhitungan kadar susut pengeringan serbuk daun kersen**Hasil penetapan susut pengeringan serbuk daun kersen**

| Berat basah (gram) | Kadar (%) |
|--------------------|-----------|
| 2,00 | 6,40 |
| 2,00 | 6,45 |
| 2,00 | 6,20 |

$$\text{Rata - rata susut pengeringan serbuk} = \frac{\text{total susut pengeringan}}{3}$$

- daun kersen

$$\begin{aligned} \% \text{ kadar} &= \frac{(6,40 + 6,45 + 6,20)}{3} \\ &= 6,35 \% \end{aligned}$$

Lampiran 11. Hasil perhitungan rendemen ekstrak etanol daun kersen

| Simplisia | Berat simplisia (g) | Berat ekstrak etanolik (g) | % rendemen |
|-------------|---------------------|----------------------------|------------|
| Daun Kersen | 400 | 50,33 | 12,58 |

Perhitungan rendemen

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak etanolik (gram)}}{\text{Berat simplisia (gram)}} \times 100 \%$$

- Rendemen ekstrak daun kersen

$$\begin{aligned} \text{Rendemen} &= \frac{50,33 \text{ g}}{400 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 12,58 \% \end{aligned}$$

Lampiran 12. Perhitungan dosis peroral

Na CMC 0,5 %

- Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang dapat diberikan pada mencit (20 g) secara per oral (p.o) adalah sebesar 1 ml. Pada penelitian ini digunakan volume pemberian larutan sediaan uji untuk mencit secara per oral sebanyak 0,5 ml maka perhitungan pembuatan Na CMC 0,5 % :
- Larutan stok Na CMC 0,5 %
 - = 0,5 g /100 ml
 - = 500 mg /100 ml
 - = 5 mg/ml
- Cara pembuatan : Ditimbang 500 mg Na CMC, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan aquadest sampai batas tertera.

Ekstrak etanol daun kersen dosis 100 mg/kgbb

- Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang dapat diberikan pada mencit (20 g) secara per oral (p.o) adalah sebesar 1 ml. Pada penelitian ini digunakan volume pemberian larutan sediaan uji untuk mencit secara per oral sebanyak 0,5 ml.
- Dosis suspensi ekstrak etanol daun kersen yang akan dibuat adalah 100 mg/kgbb mencit.

$$\frac{20 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 100 \text{ mg} = 2 \text{ mg}/20\text{gbb mencit}$$

$$\frac{2 \text{ mg}}{0,5 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 400 \text{ mg}$$
- Cara pembuatan : Ditimbang 400 mg ekstrak etanol daun kersen, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan Na CMC 0,5% sampai batas tertera.

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned} \text{Induk 1 } 28 \text{ g} &= \frac{28 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,70 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Induk 2 } 27 \text{ g} &= \frac{27 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,67 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Induk 3 } 29 \text{ g} &= \frac{29 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,72 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 4 } 30 \text{ g} &= \frac{30 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,75 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 5 } 30 \text{ g} &= \frac{30 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,75 \text{ ml}\end{aligned}$$

Ekstrak etanol daun kersen dosis 200 mg/kgbb

- Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang dapat diberikan pada mencit (20 g) secara per oral (p.o) adalah sebesar 1 ml. Pada penelitian ini digunakan volume pemberian larutan sediaan uji untuk mencit secara per oral sebanyak 0,5 ml.
- Dosis suspensi ekstrak etanol daun kersen yang akan dibuat adalah 200 mg/kgbb mencit.

$$\frac{20 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 200 \text{ mg} = 4 \text{ mg}/20\text{gbb mencit}$$

$$\frac{4 \text{ mg}}{0,5 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 800 \text{ mg}$$
- Cara pembuatan : Ditimbang 800 mg ekstrak etanol daun kersen, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan Na CMC 0,5% sampai batas tertera.

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 } 28 \text{ g} &= \frac{28 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,70 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 2 } 27 \text{ g} &= \frac{27 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,67 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 3 } 29 \text{ g} &= \frac{29 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,72 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 4 } 28 \text{ g} &= \frac{28 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,70 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 5 } 28 \text{ g} &= \frac{28 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml} \\ &= 0,70 \text{ ml}\end{aligned}$$

Ekstrak etanol daun kersen dosis 400 mg/kgbb

- Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang dapat diberikan pada mencit (20 g) secara per oral (p.o) adalah sebesar 1 ml. Pada penelitian ini digunakan volume pemberian larutan sediaan uji untuk mencit secara per oral sebanyak 0,5 ml.
- Dosis suspensi ekstrak etanol daun kersen yang akan dibuat adalah 400 mg/kgbb mencit.

$$\frac{20 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 400 \text{ mg} = 8 \text{ mg}/20\text{gbb mencit}$$

$$\frac{8 \text{ mg}}{0,5 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 1600 \text{ mg}$$
- Cara pembuatan : Ditimbang 1600 mg ekstrak etanol daun kersen, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan Na CMC 0,5% sampai batas tertera.

Dosis oral mencit

$$\text{Induk 1 } 30 \text{ g} = \frac{30 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml}$$

$$= 0,75 \text{ ml}$$

$$\text{Induk 2 } 26 \text{ g} = \frac{26 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml}$$

$$= 0,65 \text{ ml}$$

$$\text{Induk 3 } 29 \text{ g} = \frac{29 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml}$$

$$= 0,72 \text{ ml}$$

$$\text{Induk 4 } 29 \text{ g} = \frac{29 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml}$$

$$= 0,72 \text{ ml}$$

$$\text{Induk 5 } 30 \text{ g} = \frac{30 \text{ g}}{20 \text{ g}} \times 0,5 \text{ ml}$$

$$= 0,75 \text{ ml}$$

Lampiran 13. Data berat badan induk mencit

| No | Kelompok | Berat Badan Induk Bunting (g) | | | | |
|----|-------------|---------------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| | | Hari ke 0 | Hari ke 6 | Hari ke 11 | Hari ke 15 | Hari ke 17 |
| 1 | Kontrol (-) | 23 | 26 | 31 | 38 | 45 |
| 2 | Kontrol (-) | 26 | 29 | 34 | 40 | 48 |
| 3 | Kontrol (-) | 24 | 27 | 32 | 37 | 44 |
| 4 | Kontrol (-) | 25 | 29 | 35 | 41 | 48 |
| 5 | Kontrol (-) | 27 | 29 | 36 | 43 | 49 |
| 6 | Dosis 1 | 25 | 28 | 33 | 39 | 45 |
| 7 | Dosis 1 | 24 | 27 | 34 | 40 | 47 |
| 8 | Dosis 1 | 25 | 29 | 35 | 41 | 49 |
| 9 | Dosis 1 | 26 | 30 | 37 | 43 | 48 |
| 10 | Dosis 1 | 27 | 30 | 36 | 42 | 48 |
| 11 | Dosis 2 | 24 | 28 | 34 | 40 | 46 |
| 12 | Dosis 2 | 24 | 27 | 32 | 38 | 45 |
| 13 | Dosis 2 | 25 | 29 | 35 | 42 | 48 |
| 14 | Dosis 2 | 26 | 28 | 33 | 39 | 47 |
| 15 | Dosis 2 | 25 | 28 | 34 | 40 | 46 |
| 16 | Dosis 3 | 28 | 30 | 34 | 39 | 44 |
| 17 | Dosis 3 | 23 | 26 | 31 | 35 | 39 |
| 18 | Dosis 3 | 27 | 29 | 35 | 40 | 44 |
| 19 | Dosis 3 | 26 | 29 | 34 | 38 | 42 |
| 20 | Dosis 3 | 27 | 30 | 36 | 39 | 44 |

Keterangan :

Kontrol (-) : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : Ekstrak etanol daun kersen 100 mg/kgbb

Dosis 2 : Ekstrak etanol daun kersen 200 mg/kgBB

Dosis 3 : Ekstrak etanol daun kersen 400 mg/kgBB

Hari ke 0 : Tanpa pemberian sediaan uji

Hari ke 6 : Hari pertama pemberian sediaan uji

Hari ke 11 : Hari keenam pemberian sediaan uji

Hari ke 15 : Hari kesepuluh pemberian sediaan uji

Hari ke 17 : Sebelum dibedah

Lampiran 14. Data berat badan fetus mencit

| No | Kelompok | Jumlah Fetus | Berat Badan Fetus (g) | | | | | | | | | | | | Rata-rata |
|----|---------------|--------------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| 1 | Kontrol (-) | 12 | 2,54 | 2,54 | 2,38 | 2,38 | 2,38 | 2,53 | 2,53 | 2,54 | 2,54 | 2,54 | 2,39 | 2,54 | 2,48 |
| 2 | Kontrol (-) | 11 | 2,53 | 2,53 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,38 | 2,38 | 2,53 | 2,54 | 2,54 | 2,53 | | 2,46 |
| 3 | Kontrol (-) | 11 | 2,38 | 2,38 | 2,39 | 2,39 | 2,39 | 2,38 | 2,38 | 2,54 | 2,53 | 2,53 | 2,38 | | 2,45 |
| 4 | Kontrol (-) | 10 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,53 | 2,53 | 2,53 | | | 2,42 |
| 5 | Kontrol (-) | 10 | 2,39 | 2,39 | 2,39 | 2,39 | 2,39 | 2,39 | 2,39 | 2,54 | 2,38 | 2,39 | | | 2,40 |
| 6 | Dosis 1 | 11 | 2,36 | 2,28 | 2,36 | 2,36 | 2,36 | 2,24 | 2,28 | 2,36 | 2,30 | 2,31 | 2,36 | | 2,32 |
| 7 | Dosis 1 | 10 | 2,39 | 2,39 | 2,40 | 2,37 | 2,39 | 2,30 | 2,29 | 2,39 | 2,39 | 2,29 | | | 2,39 |
| 8 | Dosis 1 | 9 | 2,34 | 2,34 | 2,28 | 2,34 | 2,34 | 2,27 | 2,34 | 2,30 | 2,34 | | | | 2,32 |
| 9 | Dosis 1 | 10 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | 2,37 | | | 2,37 |
| 10 | Dosis 1 | 10 | 2,36 | 2,27 | 2,36 | 2,41 | 2,40 | 2,28 | 2,40 | 2,22 | 2,25 | 2,40 | | | 2,33 |
| 11 | Dosis 2 | 8 | 1,87 | 1,92 | 2,01 | 1,90 | 1,95 | 2,01 | 1,94 | 1,99 | | | | | 1,95 |
| 12 | Dosis 2 | 9 | 1,99 | 1,89 | 1,90 | 1,99 | 1,93 | 1,95 | 1,99 | 1,91 | 1,88 | | | | 1,94 |
| 13 | Dosis 2 | 9 | 1,95 | 1,91 | 1,90 | 1,99 | 1,93 | 1,89 | 1,95 | 1,93 | 1,90 | | | | 1,93 |
| 14 | Dosis 2 | 9 | 1,90 | 1,89 | 1,93 | 2,04 | 2,10 | 1,90 | 2,02 | 2,09 | 1,90 | | | | 1,97 |
| 15 | Dosis 2 | 9 | 2,04 | 1,88 | 1,94 | 2,08 | 2,04 | 2,05 | 2,07 | 2,02 | 2,01 | | | | 2,01 |
| 16 | Dosis 3 | 10 | 1,76 | 1,77 | 1,80 | 1,76 | 1,73 | 1,70 | 1,82 | 1,76 | 1,76 | 1,70 | | | 1,76 |
| 17 | Dosis 3 | 9 | 1,80 | 1,76 | 1,71 | 1,82 | 1,80 | 1,80 | 1,67 | 1,60 | 1,59 | | | | 1,73 |
| 18 | Dosis 3 | 9 | 1,74 | 1,77 | 1,74 | 1,74 | 1,76 | 1,76 | 1,78 | 1,74 | 1,77 | | | | 1,75 |
| 19 | Dosis 3 | 8 | 1,82 | 1,80 | 1,78 | 1,80 | 1,72 | 1,80 | 1,82 | 1,82 | | | | | 1,79 |
| 20 | Dosis 3 | 10 | 1,80 | 1,81 | 1,79 | 1,80 | 1,83 | 1,78 | 1,79 | 0,18 | 1,80 | 1,83 | | | 1,64 |

Keterangan :

Kontrol (-) : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : Ekstrak etanol daun kersen 100 mg/kgBB

Dosis 2 : Ekstrak etanol daun kersen 200 mg/kgBB

Dosis 3 : Ekstrak etanol daun kersen 400 mg/kgBB

Lampiran 15. Data panjang badan fetus mencit

| No | Kelompok | Jumlah Fetus | Panjang Badan Fetus (cm) | | | | | | | | | | | | Rata-rata |
|-------|---------------|--------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| 1 | Kontrol (-) | 12 | 1,98 | 1,98 | 1,95 | 1,98 | 1,98 | 1,98 | 1,98 | 1,93 | 1,89 | 1,93 | 1,87 | 1,98 | 1,95 |
| 2 | Kontrol (-) | 11 | 1,84 | 1,97 | 1,98 | 1,90 | 1,98 | 1,94 | 1,93 | 1,98 | 1,90 | 1,87 | 1,90 | | 1,93 |
| 3 | Kontrol (-) | 11 | 1,90 | 1,92 | 1,93 | 1,87 | 1,90 | 1,99 | 1,90 | 1,90 | 1,87 | 1,90 | 1,98 | | 1,91 |
| 4 | Kontrol (-) | 10 | 1,94 | 1,98 | 1,98 | 1,98 | 1,98 | 1,98 | 1,98 | 1,91 | 1,98 | 1,98 | | | 1,97 |
| 5 | Kontrol (-) | 10 | 1,94 | 1,94 | 1,98 | 1,82 | 1,95 | 1,98 | 1,97 | 1,98 | 1,93 | 1,88 | | | 1,94 |
| Total | | 54 | | | | | | | | | | | | | 1,94 |
| 6 | Dosis 1 | 11 | 1,84 | 1,90 | 1,84 | 1,97 | 1,84 | 1,84 | 1,90 | 1,90 | 1,80 | 1,84 | 1,92 | | 1,87 |
| 7 | Dosis 1 | 10 | 1,87 | 1,98 | 1,94 | 1,94 | 1,88 | 1,98 | 1,95 | 1,98 | 1,90 | 1,90 | | | 1,93 |
| 8 | Dosis 1 | 9 | 1,90 | 1,90 | 1,99 | 1,84 | 1,94 | 1,97 | 1,98 | 1,90 | 1,90 | | | | 1,92 |
| 9 | Dosis 1 | 10 | 1,82 | 1,98 | 1,98 | 1,90 | 1,94 | 1,92 | 1,93 | 1,88 | 1,87 | 1,88 | | | 1,91 |
| 10 | Dosis 1 | 10 | 1,94 | 1,80 | 1,84 | 1,80 | 1,80 | 1,84 | 1,84 | 1,82 | 1,84 | 1,80 | | | 1,83 |
| Total | | 50 | | | | | | | | | | | | | 1,89 |
| 11 | Dosis 2 | 8 | 1,90 | 1,79 | 1,90 | 1,80 | 1,92 | 1,91 | 1,77 | 1,80 | | | | | 1,85 |
| 12 | Dosis 2 | 9 | 1,98 | 1,77 | 1,98 | 1,81 | 1,90 | 1,90 | 1,90 | 1,72 | 1,82 | | | | 1,86 |
| 13 | Dosis 2 | 9 | 1,95 | 1,98 | 1,97 | 1,79 | 1,91 | 1,94 | 1,81 | 1,78 | 1,77 | | | | 1,88 |
| 14 | Dosis 2 | 9 | 1,82 | 1,82 | 1,91 | 1,82 | 1,92 | 1,84 | 1,83 | 1,97 | 1,80 | | | | 1,86 |
| 15 | Dosis 2 | 9 | 1,90 | 1,90 | 1,90 | 1,80 | 1,90 | 1,90 | 1,81 | 1,80 | 1,80 | | | | 1,86 |
| Total | | 44 | | | | | | | | | | | | | 1,86 |
| 16 | Dosis 3 | 10 | 1,47 | 1,40 | 1,37 | 1,46 | 1,37 | 1,47 | 1,50 | 1,44 | 1,40 | 1,35 | | | 1,45 |
| 17 | Dosis 3 | 9 | 1,50 | 1,48 | 1,47 | 1,40 | 1,40 | 1,49 | 1,38 | 1,40 | 1,38 | | | | 1,43 |
| 18 | Dosis 3 | 9 | 1,48 | 1,38 | 1,40 | 1,50 | 1,45 | 1,44 | 1,46 | 1,38 | 1,40 | | | | 1,43 |
| 19 | Dosis 3 | 8 | 1,44 | 1,48 | 1,37 | 1,49 | 1,47 | 1,54 | 1,47 | 1,38 | | | | | 1,58 |
| 20 | Dosis 3 | 10 | 1,39 | 1,40 | 1,48 | 1,50 | 1,47 | 1,39 | 1,42 | 1,49 | 1,38 | 1,35 | | | 1,46 |
| Total | | 46 | | | | | | | | | | | | | 1,47 |

Keterangan :

Kontrol (-) : Na CMC 0,5 %

Dosis 1 : Ekstrak etanol daun kersen 100 mg/kgBB

Dosis 2 : Ekstrak etanol daun kersen 200 mg/kgBB

Dosis 3 : Ekstrak etanol daun kersen 400 mg/kgBB

Lampiran 16. Data SPSS berat badan induk mencit Hari ke-0

Descriptive Statistics

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|-----------|----|-------|----------------|---------|---------|
| Hari ke-0 | 20 | 25.35 | 1.424 | 23 | 28 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Hari ke-0 |
|-----------------------------------|----------------|-----------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a, b} | Mean | 25.35 |
| | Std. Deviation | 1.424 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .147 |
| | Positive | .147 |
| | Negative | -.127 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .658 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .780 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Harga signifikansi $0,780 > 0,05$ berarti berat badan induk kelompok kontrol negatif, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji *one-way anova*

Test of Homogeneity of Variances

Hari ke-0

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .798 | 3 | 16 | .513 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,513 > 0,05$ berarti berat badan induk mempunyai varians yang homogen.

ANOVA

Hari ke-0

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
| Between Groups | 5.750 | 3 | 1.917 | .935 | .447 |
| Within Groups | 32.800 | 16 | 2.050 | | |
| Total | 38.550 | 19 | | | |

Dari data uji *ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,447 > 0,05$ berarti berat badan induk pada kebuntingan hari ke-0 tidak terdapat adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

Hari ke-6

Descriptive Statistics

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|-----------|----|-------|----------------|---------|---------|
| Hari ke 6 | 20 | 28.40 | 1.273 | 26 | 30 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Hari ke 6 |
|----------------------------------|----------------|-----------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 28.40 |
| | Std. Deviation | 1.273 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .231 |
| | Positive | .119 |
| | Negative | -.231 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.034 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .235 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Harga signifikansi $0,235 > 0,05$ berarti berat badan induk kelompok kontrol negatif, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji *one-way anova*

Test of Homogeneity of Variances

Hari ke 6

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.352 | 3 | 16 | .293 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,293 > 0,05$ berarti berat badan induk mempunyai varians yang homogen.

ANOVA

Hari ke 6

| | Sum of Squares | Df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
| Between Groups | 3.200 | 3 | 1.067 | .618 | .613 |
| Within Groups | 27.600 | 16 | 1.725 | | |
| Total | 30.800 | 19 | | | |

Dari data uji *ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,613 > 0,05$ berarti berat badan induk pada kebuntingan hari ke-6 tidak terdapat adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

Hari ke-11**Descriptive Statistics**

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|------------|----|-------|----------------|---------|---------|
| Hari ke 11 | 20 | 34.05 | 1.669 | 31 | 37 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Hari ke 11 |
|----------------------------------|----------------|------------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 34.05 |
| | Std. Deviation | 1.669 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .188 |
| | Positive | .112 |
| | Negative | -.188 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .841 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .479 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Harga signifikansi $0,479 > 0,05$ berarti berat badan induk kelompok kontrol negatif, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji *one-way anova*.

Test of Homogeneity of Variances

Hari ke 11

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .621 | 3 | 16 | .612 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,612 > 0,05$ berarti berat badan induk mempunyai varians yang homogen.

ANOVA

Hari ke 11

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
| Between Groups | 6.550 | 3 | 2.183 | .753 | .537 |
| Within Groups | 46.400 | 16 | 2.900 | | |
| Total | 52.950 | 19 | | | |

Dari data uji *ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,537 > 0,05$ berarti berat badan induk pada kebuntingan hari ke-11 tidak terdapat adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

Hari ke-15**Descriptive Statistics**

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|------------|----|-------|----------------|---------|---------|
| Hari ke 15 | 20 | 39.70 | 2.003 | 35 | 43 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Hari ke 15 |
|----------------------------------|----------------|------------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 39.70 |
| | Std. Deviation | 2.003 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .140 |
| | Positive | .140 |
| | Negative | -.113 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .628 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .825 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Harga signifikansi $0,825 > 0,05$ berarti berat badan induk kelompok kontrol negatif, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji *one-way anova*

Test of Homogeneity of Variances

Hari ke 15

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .543 | 3 | 16 | .660 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,660 > 0,05$ berarti berat badan induk mempunyai varians yang homogen.

ANOVA

Hari ke 15

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 19.800 | 3 | 6.600 | 1.872 | .175 |
| Within Groups | 56.400 | 16 | 3.525 | | |
| Total | 76.200 | 19 | | | |

Dari data uji *ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,175 > 0,05$ berarti berat badan induk pada kebuntingan hari ke-15 tidak terdapat adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.

Hari ke-17**Descriptive Statistics**

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|------------|----|-------|----------------|---------|---------|
| Hari ke 17 | 20 | 45.80 | 2.546 | 39 | 49 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Hari ke 17 |
|----------------------------------|--------------------------|------------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 45.80 |
| | Std. Deviation | 2.546 |
| | Most Extreme Differences | |
| | Absolute | .156 |
| | Positive | .104 |
| | Negative | -.156 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .699 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .714 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Harga signifikansi $0,714 > 0,05$ berarti berat badan induk kelompok kontrol negatif, dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji *one-way anova*

Test of Homogeneity of Variances

Hari ke 17

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.472 | 3 | 16 | .260 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,260 > 0,05$ berarti berat badan induk mempunyai varians yang homogen.

ANOVA

Hari ke 17

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 70.800 | 3 | 23.600 | 7.206 | .003 |
| Within Groups | 52.400 | 16 | 3.275 | | |
| Total | 123.200 | 19 | | | |

Dari data uji *ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,003 > 0,05$ berarti berat badan induk pada kebuntingan hari ke-17 terdapat adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan, sehingga dilakukan pengujian lanjutan yaitu untuk mengetahui kebermaknaan perbedaannya dengan uji *Tukey*.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Hari ke 17
Tukey HSD

| (I) Kelompok | (J) Kelompok | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| kontrol negatif | dosis 1 | -.600 | 1.145 | .952 | -3.87 | 2.67 |
| | dosis 2 | .400 | 1.145 | .985 | -2.87 | 3.67 |
| | dosis 3 | 4.200* | 1.145 | .010 | .93 | 7.47 |
| dosis 1 | kontrol negatif | .600 | 1.145 | .952 | -2.67 | 3.87 |
| | dosis 2 | 1.000 | 1.145 | .818 | -2.27 | 4.27 |
| | dosis 3 | 4.800* | 1.145 | .003 | 1.53 | 8.07 |
| dosis 2 | kontrol negatif | -.400 | 1.145 | .985 | -3.67 | 2.87 |
| | dosis 1 | -1.000 | 1.145 | .818 | -4.27 | 2.27 |
| | dosis 3 | 3.800* | 1.145 | .020 | .53 | 7.07 |
| dosis 3 | kontrol negatif | -4.200* | 1.145 | .010 | -7.47 | -.93 |
| | dosis 1 | -4.800* | 1.145 | .003 | -8.07 | -1.53 |
| | dosis 2 | -3.800* | 1.145 | .020 | -7.07 | -.53 |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

Hari ke 17

Tukey HSD^a

| Kelompok | N | Subset for alpha = 0.05 | |
|-----------------|---|-------------------------|-------|
| | | 1 | 2 |
| dosis 3 | 5 | 42.60 | |
| dosis 2 | 5 | | 46.40 |
| kontrol negatif | 5 | | 46.80 |
| dosis 1 | 5 | | 47.40 |
| Sig. | | 1.000 | .818 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Dari data uji *Tukey* hasil berat badan induk kelompok kontrol negatif dengan dosis 1 dan 2 tidak terdapat perbedaan yg bermakna sedangkan kontrol negatif dan dosis 3 terdapat perbedaan yang bermakna.

Lampiran 17. Data SPSS jumlah fetus menci

NPar Tests

Descriptive Statistics

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------------|----|------|----------------|---------|---------|
| jumlah fetus | 20 | 9.70 | 1.031 | 8 | 12 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | jumlah fetus |
|----------------------------------|----------------|--------------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 9.70 |
| | Std. Deviation | 1.031 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .201 |
| | Positive | .201 |
| | Negative | -.164 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | .901 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .392 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov* diperoleh signifikansi jumlah fetus yaitu $0,392 > 0,05$. Disimpulkan data tersebut terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *One-Way ANOVA*.

Test of Homogeneity of Variances

jumlah fetus

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .727 | 3 | 16 | .551 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,551 > 0,05$ berarti data tersebut homogen, atau jumlah fetus mempunyai varians yang sama.

ANOVA

jumlah fetus

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 11.800 | 3 | 3.933 | 7.492 | .002 |
| Within Groups | 8.400 | 16 | .525 | | |
| Total | 20.200 | 19 | | | |

Dari data uji *One-Way ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,002 < 0,05$ berarti jumlah fetus terdapat adanya perbedaan sehingga dilakukan pengujian lanjutan yaitu untuk mengetahui kebermaknaan perbedaannya dengan uji *Student Newman Keuls* (SNK).

Post Hoc Tests Homogeneous Subsets

jumlah fetus

Student-Newman-Keuls^a

| kelompok | N | Subset for alpha = 0.05 | | |
|-----------------|---|-------------------------|-------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| dosis 2 | 5 | 8.80 | | |
| dosis 3 | 5 | 9.20 | 9.20 | |
| dosis 1 | 5 | | 10.00 | 10.00 |
| kontrol negatif | 5 | | | 10.80 |
| Sig. | | .396 | .100 | .100 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Dari data uji *Student Newman Keuls* (SNK) hasil signifikansi yaitu $> 0,05$ berarti jumlah fetus mencit kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 1, kelompok dosis 2 dan kelompok dosis 3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Lampiran 18. Data SPSS berat badan fetus mencil

NPar Tests

Descriptive Statistics

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|----|----|--------|----------------|---------|---------|
| bb | 20 | 2.1205 | .29664 | 1.64 | 2.48 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | bb |
|----------------------------------|----------------|--------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 2.1205 |
| | Std. Deviation | .29664 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .249 |
| | Positive | .145 |
| | Negative | -.249 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.115 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .166 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov* diperoleh signifikansi berat badan fetus yaitu $0,166 > 0,05$. Disimpulkan data tersebut terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *One-Way ANOVA*.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

bb

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .506 | 3 | 16 | .684 |

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* adalah $0,684 > 0,05$ berarti data tersebut homogen, atau berat badan fetus mempunyai varians yang sama.

ANOVA

bb

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 1.647 | 3 | .549 | 349.634 | .000 |
| Within Groups | .025 | 16 | .002 | | |
| Total | 1.672 | 19 | | | |

Dari data uji *One-Way ANOVA* diperoleh hasil signifikansi yaitu $0,00 < 0,05$ berarti berat badan fetus terdapat adanya perbedaan sehingga dilakukan pengujian lanjutan yaitu untuk mengetahui kebermaknaan perbedaannya dengan uji *Student Newman Keuls* (SNK).

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

bb

Student-Newman-Keuls^a

| kelompok | N | Subset for alpha = 0.05 | | | |
|-----------------|---|-------------------------|--------|--------|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| dosis 3 | 5 | 1.7340 | | | |
| dosis 2 | 5 | | 1.9600 | | |
| dosis 1 | 5 | | | 2.3460 | |
| kontrol negatif | 5 | | | | 2.4420 |
| Sig. | | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Dari data uji *Student Newman Keuls* (SNK) hasil signifikansi yaitu $1,00 > 0,05$ berarti berat badan fetus kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 1, kelompok dosis 2 dan kelompok dosis 3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Lampiran 19. Data SPSS panjang badan fetus mencit

NPar Tests

Descriptive Statistics

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|---------|----|--------|----------------|---------|---------|
| panjang | 20 | 1.7910 | .19569 | 1.43 | 1.97 |

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | panjang |
|----------------------------------|----------------|---------|
| N | | 20 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 1.7910 |
| | Std. Deviation | .19569 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .329 |
| | Positive | .180 |
| | Negative | -.329 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.471 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .026 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov* diperoleh signifikansi panjang badan fetus yaitu $0,026 > 0,05$. Disimpulkan data tersebut tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan pengujian lanjutan yaitu untuk mengetahui kebermaknaan perbedaannya dengan uji *Kruskal Wallis*.

NPar Tests

Descriptive Statistics

| | N | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|----------|----|--------|----------------|---------|---------|
| panjang | 20 | 1.7910 | .19569 | 1.43 | 1.97 |
| kelompok | 20 | 2.50 | 1.147 | 1 | 4 |

Test Statistics^{a,b}

| | | panjang |
|-------------|--|---------|
| Chi-Square | | 15.677 |
| df | | 3 |
| Asymp. Sig. | | .001 |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
kelompok

Dari uji *Kruskal Wallis* diperoleh harga signifikansi panjang fetus mencit yaitu $0,001 < 0,05$. Disimpulkan distribusi dari semua kelompok tidak identik

sehingga dilakukan pengujian lanjutan yaitu untuk mengetahui kebermaknaan perbedaannya dengan uji *Mann-Whitney*.

NPar Tests **Mann-Whitney Test**

Ranks

| | kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|-----------------|----|-----------|--------------|
| panjang | kontrol negatif | 5 | 7.40 | 37.00 |
| | dosis 1 | 5 | 3.60 | 18.00 |
| | Total | 10 | | |

Test Statistics^b

| | panjang |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 3.000 |
| Wilcoxon W | 18.000 |
| Z | -1.997 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .046 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .056 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Signifikansi yang diperoleh $0,056 > 0,05$, berarti mean panjang badan fetus pada kelompok kontrol negatif sama dengan kelompok dosis 1.

NPar Tests **Mann-Whitney Test**

Ranks

| | kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|-----------------|----|-----------|--------------|
| panjang | kontrol negatif | 5 | 8.00 | 40.00 |
| | dosis 2 | 5 | 3.00 | 15.00 |
| | Total | 10 | | |

Test Statistics^b

| | panjang |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 15.000 |
| Z | -2.643 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .008 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .008 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Signifikansi yang diperoleh $0,008 < 0,05$, berarti mean panjang badan fetus pada kelompok kontrol negatif berbeda dengan kelompok dosis 2.

NPar Tests**Mann-Whitney Test****Ranks**

| | kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|-----------------|----|-----------|--------------|
| panjang | kontrol negatif | 5 | 8.00 | 40.00 |
| | dosis 3 | 5 | 3.00 | 15.00 |
| | Total | 10 | | |

Test Statistics^b

| | panjang |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 15.000 |
| Z | -2.619 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .009 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .008 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Signifikansi yang diperoleh $0,008 < 0,05$, berarti mean panjang badan fetus pada kelompok kontrol negatif berbeda dengan kelompok dosis 3.

NPar Tests**Mann-Whitney Test****Ranks**

| | kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|----------|----|-----------|--------------|
| panjang | dosis 1 | 5 | 6.80 | 34.00 |
| | dosis 2 | 5 | 4.20 | 21.00 |
| | Total | 10 | | |

Test Statistics^b

| | panjang |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 6.000 |
| Wilcoxon W | 21.000 |
| Z | -1.375 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .169 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .222 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Signifikansi yang diperoleh $0,222 > 0,05$, berarti mean panjang badan fetus pada kelompok dosis 1 sama dengan kelompok dosis 2.

NPar Tests**Mann-Whitney Test****Ranks**

| | kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|----------|----|-----------|--------------|
| panjang | dosis 1 | 5 | 8.00 | 40.00 |
| | dosis 3 | 5 | 3.00 | 15.00 |
| | Total | 10 | | |

Test Statistics^b

| | panjang |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 15.000 |
| Z | -2.619 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .009 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .008 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Signifikansi yang diperoleh $0,008 < 0,05$, berarti mean panjang badan fetus pada kelompok dosis 1 berbeda dengan kelompok dosis 3.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

| | kelompok | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|---------|----------|----|-----------|--------------|
| panjang | dosis 2 | 5 | 8.00 | 40.00 |
| | dosis 3 | 5 | 3.00 | 15.00 |
| | Total | 10 | | |

Test Statistics^b

| | panjang |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 15.000 |
| Z | -2.652 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .008 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .008 ^a |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Signifikansi yang diperoleh $0,008 < 0,05$, berarti mean panjang badan fetus pada kelompok dosis 2 berbeda dengan kelompok dosis 3.