

**UJI TERATOGENIK EKSTRAK ETANOL DAUN ALPUKAT
(*Persea americana* Mill) PADA MENCIT BETINA (*Mus Musculus*)**

Anastasia Kristiani Ong

Farmasi

Anastasia.ong91@gmail.com

Abstrak - Daun alpukat (*Persea americana* Mill) digunakan di masyarakat sebagai obat antihipertensi dan belum mendapatkan kajian yang cukup untuk digunakan selama masa kehamilan sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengkaji keamanannya bila digunakan selama masa kehamilan. Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill) yang diberikan secara oral kepada hewan uji mencit betina hamil (*Mus musculus*) selama periode organogenesis hari ke-6 sampai ke-15 kehamilan. Sebagai uji diberi ekstrak etanol daun alpukat dosis 1805mg/kgBB, 2527mg/kgBB dan 3249mg/kgBB. Sebagai kontrol digunakan CMC Na 0,5%. Pembedahan mencit dilakukan pada hari ke-18 kehamilan dan fetus yang diperoleh diamati satu persatu untuk melihat adanya kecacatan fisik yang terjadi baik berupa abnormalitas jumlah, bentuk, ukuran maupun eksistensi organ-organ fisiknya dibandingkan dengan kontrol. Hasil analisa statistik One-way Anova menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok uji pada dosis 2527mg/kgBB dan 3249mg/kgBB dimana pada dosis ini didapat efek kelainan janin berupa abnormalitas jumlah dibandingkan dengan kontrol. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun alpukat dosis 2527mg/kgBB dan 3249mg/kgBB memiliki efek pengurangan jumlah fetus pada mencit.

Kata Kunci : Alpukat, *Persea americana* Mill, teratogenik, kehamilan, fetus

Abstract - Avocado leaves (*Persea americana* Mill) is used in the community as a hypertension medicine and hasn't gotten enough studies to be used during pregnancy period, so research needs to be done to examine its security if it is used during pregnancy period. This research uses ethanol extracts of avocado leaves (*Persea americana* Mill) which given orally to pregnant mice (*Mus musculus*) as test animals during the period of organogenesis day 6th to 15th of pregnancy. As a test, ethanol extract of avocado leaves were given with a dose of 1805mg/kgBB, 2527mg/kgBB, and 3249mg/kgBB. CMC Na 0.5% used as control. Mice surgery done on the 18th day of pregnancy and fetus obtained is observed one by one to notice any physical disability which occurred either in the form of abnormality, shape, size or the existence of physical organs as compared with controls. The statistical analysis one-way Anova's results showed significant differences between the control group and test group on a dose of 2527mg/kgBB and 3249mg/kgBB, which on this dose, effect of fetal abnormalities is obtained which are quantity abnormality compared to controls. It can be concluded that ethanol extracts of avocado leaves have decreasing effect on number of mice's fetus in dosage of 2527mg/kgBB and 3249mg/kgBB.

Keywords : Avocados, *Persea americana* Mill, Teratology, pregnancy, fetus

PENDAHULUAN

Upaya peningkatan kesehatan dengan obat-obat tradisional telah dikenal dan digunakan oleh masyarakat secara luas sejak jaman dahulu kala. Tanaman obat tradisional yang banyak digunakan secara empirik oleh masyarakat dalam rangka menanggulangi masalah-masalah kesehatan, baik dengan maksud pemeliharaan, pengobatan, maupun pemulihan kesehatan. Penggunaan tanaman obat tradisional ini tetap berlanjut hingga jaman modern, bahkan cenderung meningkat (**Wijayakusuma, 2006**).

Di masyarakat, tanaman obat dipercaya lebih aman dikonsumsi dibanding obat sintetik, namun sebenarnya eksistensi tumbuhan obat ini belum dapat disetarakan dengan pelayanan pengobatan modern karena belum seluruhnya teruji keamanan dan manfaatnya. Kebanyakan manfaat dan pengembangan tanaman obat hanya dari data empiris dan dari pengalaman yang diwariskan dari generasi ke generasi (**InfoPOM, 2005**).

Dalam kondisi kehamilan, banyak ibu hamil memiliki kekhawatiran tersendiri terhadap efek samping dari bahan-bahan kimia obat sehingga memilih untuk mengonsumsi obat-obatan herbal untuk meminimalisasi efek samping dari bahan kimia obat. Obat kimia dapat menyebabkan efek yang tidak dikehendaki pada janin selama masa kehamilan, terutama pada fase embrionik/organogenesis yang ditakutkan dapat menimbulkan kecacatan pada janin. Selama kehamilan, ibu dan janin selalu terhubung. Obat yang dikonsumsi oleh ibu hamil dapat menembus plasenta, sehingga penggunaannya perlu berhati-hati. Dalam plasenta, obat mengalami biotransformasi dan dapat terbentuk senyawa antara yang reaktif yang bersifat teratogenik. Obat-obat tersebut dapat merusak janin dalam pertumbuhan (**DepkesRI, 2006**). Tetapi tidak bisa dihindari dalam masa kehamilan banyak penyakit yang rentan diderita dan bahkan memburuk pada kondisi hamil seperti hipertensi.

Salah satu tanaman obat tradisional yang telah diteliti khasiatnya dalam pengobatan hipertensi seperti daun alpukat. Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Azizahwati (2010), daun alpukat telah terbukti memberikan efek dalam penurunan tekanan darah sebesar 58 mmHg pada mencit jantan dan 54,5 mmHg pada mencit betina dengan pemberian dosis terapi 40 mg/kgBB. Tetapi hingga

saat ini belum didapatkan data mengenai kajian dan bukti pasti mengenai keamanan tanaman obat ini untuk pengobatan penyakit hipertensi yang terjadi selama masa kehamilan.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui keamanan penggunaan daun alpukat (*Persea americana* Mill) sebagai obat antihipertensi bila digunakan selama masa kehamilan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek teratogenik dan batas-batas keamanan penggunaan daun alpukat (*Persea americana* Mill) sebagai antihipertensi terhadap fetus mencit sehingga dapat meningkatkan pengetahuan mengenai tanaman obat tradisional untuk meningkatkan pelayanan kesehatan di masyarakat.

METODE PENELITIAN

Material. Bahan tanaman yang digunakan adalah daun alpukat (*Persea americana* Mill) yang diperoleh dari kebun di daerah Surabaya, Jawa Timur pada akhir Agustus 2012. Varietas daun yang digunakan adalah daun yang sudah tua, berwarna hijau tua, dan dideterminasi pada Pusat Informasi dan Pengembangan Obat Tradisional (PIPOT) Universitas Surabaya. Bahan lain yang digunakan adalah Etanol 80%, NaCl 0,9%, aquadest, eter dan formalin.

Hewan Uji. Sebagai hewan uji digunakan 24 ekor mencit betina (*Mus musculus*) berusia 2-3 bulan dengan bobot rata-rata 20-25 gram. Mencit diperoleh dari Universitas Airlangga yang diketahui dalam keadaan sehat berdasarkan pengamatan visual. Selama masa pemeliharaan mencit diberi makan sebanyak 3-5 gram setiap harinya dan diberi minum air suling.

Variabel Penelitian. Variabel bebas dari penelitian ini adalah dosis bahan uji. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah jumlah fetus cacat, berat badan fetus, jumlah fetus hidup tanpa cacat, dan jumlah resorpsi.

Parameter. Parameter yang digunakan dalam penelitian adalah jumlah fetus mati, kecacatan fisik, jumlah fetus hidup tanpa cacat, berat badan fetus, dan jumlah resorpsi.

Pembuatan Ekstrak. Daun alpukat yang sudah dibersihkan dari kotoran fisik, dicuci, dan dikeringkan dibawah naungan, kemudian di ayak menggunakan mesh 30 hingga menjadi serbuk simplisia. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 300 gram, ditambahkan etanol 80% sampai terendam kemudian diaduk selama 1 jam menggunakan stirer stirring motor IKA RW 20 N dan didiamkan selama 24 jam. Hasil rendaman disaring, filtrat ditampung dalam wadah, dan ampas ditambahkan pelarut yang sama kemudian diberi perlakuan yang sama hingga 3x pengulangan. Filtrat dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* sampai 1/3 bagian volume untuk menguapkan pelarut etanol kemudia diuapkan dengan *water bath* hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Larutan Uji. Sebagai bahan uji digunakan suspensi ekstrak etanol daun alpukat dengan dosis 1805mg/kgBB, 2527mg/kgBB, dan 3249mg/kgBB. CMC Na ditimbang sebanyak 0,25 gram, ditaburkan di dalam mortir yang sudah diisi dengan 5 ml air panas dan ditunggu selama 5-10 menit. Selanjutnya diencerkan dengan 3 ml aquadem dan diaduk hingga terbentuk mucilago CMC Na. Mucilago dikeluarkan dari mortir, dan ekstrak etanol daun alpukat dimasukkan dalam mortir dan digerus sampai halus. Ditambahkan mucilago CMC Na sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen. Tambahkan sedikit air sambil diaduk hingga dapat dituang ke dalam *beaker glass* kemudian ditambahkan air sampai 50 ml dan diaduk hingga homogen.

Perlakuan Terhadap Hewan Coba. Mencit yang akan digunakan dalam penelitian diadaptasikan dengan lingkungan selama 2 minggu. Mencit kemudian diamati siklus estrusnya dengan pemeriksaan apus vagina. Mencit yang mengalami fase estrus dipisahkan untuk dikawinkan. Adanya perkawinan dapat dilihat keesokan harinya dengan adanya sisa sperma atau sumbat vagina. Mencit yang diasumsikan telah kawin dipisahkan dan dihitung sebagai hari ke nol kehamilan. Pemberian ekstrak etanol daun alpukat dilakukan pada hari ke 6 sampai ke 15 kehamilan secara oral sebanyak 0,5 ml satu kali sehari. Pembedahan dilakukan pada hari ke-18 kehamilan dan fetus yang diperoleh diamati satu persatu-satu untuk melihat adanya kecacatan fisik yang terjadi baik berupa abnormalitas jumlah, bentuk, ukuran maupun eksistensi organ-organ fisiknya dibandingkan dengan kontrol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Berat Badan Fetus, Jumlah Fetus dan Kecacatan Fetus Pada Kelompok Kontrol

No Fetus	Berat fetus (gram)					
	Induk I	Induk II	Induk III	Induk IV	Induk V	Induk VI
1	1,02	1,295	1,011	1,098	1,011	1,246
2	0,985	1,276	1,002	1,112	1,032	1,289
3	1,119	1,222	1,009	1,118	1,024	1,263
4	1,032	1,255	0,995	1,072	1,047	1,266
5	1,182	1,226	0,992	1,129	1,022	1,248
6	1,045	1,349	1,067	1,078	1,076	1,213
7	1,149	1,273	1,059	1,104	0,98	1,225
8	1,052	1,237	1,023	1,044	1,102	
9	1,077		1,024	1,02	1,039	
10	1,102		0,976	1,011	1,042	
11			1,007	1,048		
12			1,013			
Rata-rata	1.076	1,267	1,015	1,085	1,037	1,25
SD	0,061	0,042	0,026	0,040	0,034	0,0257
KV	5,709	3,319	2,577	3,756	3,247	2,055

Tabel 2. Berat Badan Fetus, Jumlah Fetus dan Kecacatan Fetus Pada Pemberian Dosis 1805mg/kgBB

No Fetus	Berat fetus (gram)					
	Induk I	Induk II	Induk III	Induk IV	Induk V	Induk VI
1	1,311	1,072	1,489	0,958	0,995	1,154
2	1,238	1,256	1,464	1,089	1,024	1,122
3	1,147	1,175	1,456	0,996	1,022	1,001
4	1,228	1,076	1,507	0,901	1,014	1,069
5	0,991	1,06	1,477	1,107	0,955	1,035
6	1,27	1,034	1,527	1,168	0,982	1,044
7	1,243	1,059	1,465	1,084	1,083	1,017
8	1,109	1,156	1,402	1,157	1,003	1,114
9		1,108		1,097	0,892	
10				1,005	0,933	
11				0,96	0,889	
12					1,012	
Rata-rata	1.192	1,111	1,473	1,047	0,984	1,069
SD	0,104	0,072	0,038	0,084	0,057	0,055
KV	8,716	6,456	2,572	8,002	5,811	5,141

Tabel 3. Berat Badan Fetus, Jumlah Fetus dan Kecacatan Fetus Pada Pemberian Dosis 2527mg/kgBB

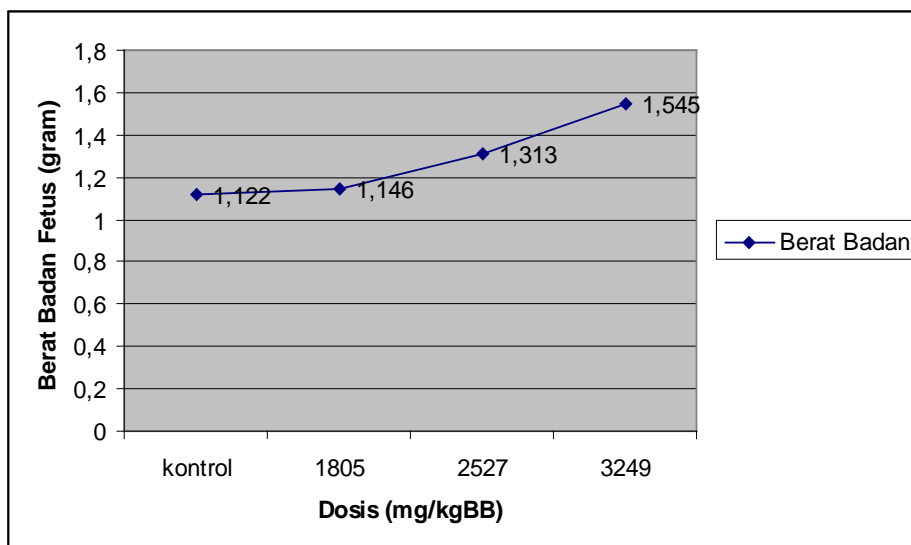
No Fetus	Berat fetus (gram)					
	Induk I	Induk II	Induk III	Induk IV	Induk V	Induk VI
1	1,408	1,679	1,189	1,313	1,201	1,322
2	1,285		1,109	1,321	1,287	1,196
3	1,306		1,041	1,356	1,041	1,212
4	1,267		1,122		1,167	1,181
5			1,145		1,302	
6			1,23		1,223	
7			1,021		1,176	
8						
9						
10						
11						
12						
Rata-rata	1.319	1,679	1,122	1,33	1,199	1,228
SD	0,063	-	0,075	0,023	0,087	0,064
KV	4,789	-	6,668	1,172	7,255	5,221

Tabel 4. Berat Badan Fetus, Jumlah Fetus dan Kecacatan Fetus Pada Pemberian Dosis 3249mg/kgBB

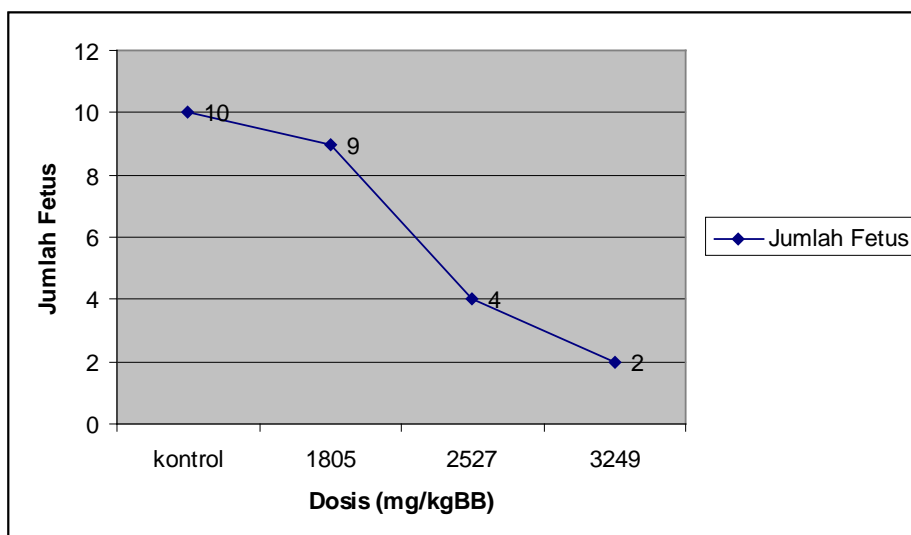
Fetus No	Berat fetus					
	Induk I	Induk II	Induk III	Induk IV	Induk V	Induk VI
1	1,657	1,514	1,622	1,236	1,431	1,738
2	1,732	1,469		1,224	1,528	
3				1,216		
4				1,303		
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
Rata-rata	1.694	1,491	1,622	1,245	1,479	1,738
SD	0,053	0,032	-	0,040	0,068	-
KV	3,130	2,133	-	3,189	4,636	-

Tabel 5. Rata-Rata Berat Badan Fetus, Jumlah Fetus, dan Jumlah Kecacatan

Dosis	Parameter Teratogenik		
	Berat Badan	Jumlah Fetus	Jumlah kecacatan
Kontrol	1,122	10	0
1805mg/kgBB	1,146	9	0
2527mg/kgBB	1,313	4	0
3249mg/kgBB	1,545	2	0



Gambar 1. Kurva Hubungan Antara Dosis dan Berat Badan Fetus Antar Kelompok



Gambar 2. Kurva Hubungan Antara Dosis dan Jumlah Fetus Antar Kelompok

Dari hasil pengamatan tersebut terlihat perbedaan jumlah fetus antara kontrol dan perlakuan (ekstrak etanol daun alpukat dosis 2527mg/kgBB dan

3249mg/kgBB). Pada kontrol dan dosis 1805mg/kgBB tidak terlihat perbedaan bermakna pada rata-rata jumlah fetus dan berat badan janin. Sehingga secara kasar dapat disimpulkan munculnya efek abortivum dimulai pada penggunaan ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill) pada dosis 2527mg/kgBB.

Tabel 6. Data Statistik Berat Badan Fetus Antar Perlakuan

(I) VAR00001	(J) VAR00001	Sig.
Kontrol	1805mg/kgBB	.804
	2527mg/kgBB	.063
	3249mg/kgBB	.000
1805mg/kgBB	2527mg/kgBB	.101
	3249mg/kgBB	.001
2527mg/kgBB	3249mg/kgBB	.027

Keterangan: Berbeda signifikan ($\alpha < 0,05$)

Hasil statistik menunjukkan berat badan fetus antara kelompok kontrol dan dosis 1805mg/kgBB tidak berbeda signifikan. Demikian juga dengan kelompok ontrol dan dosis 2527mg/kgBB tidak berbeda signifikan, sedangkan antara dosis 3249mg/kgBB berbeda signifikan baik antara kontrol, dosis 1805mg/kgBB, maupun dosis 2527mg/kgBB.

Tabel 7. Data statistik Jumlah Fetus Antar Perlakuan

(I) VAR00001	(J) VAR00001	Sig.
Kontrol	1805mg/kgBB	.427
	2527mg/kgBB	.000
	3249mg/kgBB	.000
1805mg/kgBB	2527mg/kgBB	.000
	3249mg/kgBB	.000
2527mg/kgBB	3249mg/kgBB	.035

Keterangan: Berbeda signifikan ($\alpha < 0,05$)

Hasil statistik menunjukkan jumlah fetus antara kelompok kontrol dan dosis 1805mg/kgBB tidak berbeda signifikan. Sedangkan pada dosis 2527mg/kgBB dan 3249mg/kgBB berbeda signifikan dengan setiap dosis dan kontrol.

Dari hasil penelitian terlihat ekstrak etanol daun alpukat memberikan efek pengurangan jumlah fetus. Jumlah fetus menurun dengan meningkatnya dosis ekstrak etanol daun alpukat yang diberikan. Hal ini dikarenakan semakin tinggi dosis akan mempengaruhi pembelahan sel fetus sehingga frekuensi pembelahan sel menurun (**Yulianty & Nawir, 2008**). Jumlah penurunan fetus yang terjadi tidak sama pada setiap induk karena respon yang berbeda antara tiap induk terhadap ekstrak. Dari hasil orientasi penelitian, pada dosis yang lebih tinggi yaitu 3971mg/kgBB ekstrak etanol daun alpukat diduga dapat menyebabkan induk tidak menghasilkan fetus.

Digunakan berat badan sebagai salah satu parameter kecacatan karena berat badan merupakan parameter untuk mengetahui pengaruh teratogen pada fetus. Penurunan berat badan dapat mengindikasikan hambatan pertumbuhan dan perkembangan fetus yang menentukan ukuran fetus. Fetus yang mengalami malformasi umumnya lebih kecil dibandingkan individu normal. Oleh karena itu sebelum menyatakan adanya abnormalitas pada suatu individu maka berat hewan yang diperlakukan harus dibandingkan dulu dengan kontrol untuk memastikan bahwa hambatan pertumbuhan suatu organ merefleksikan hambatan pertumbuhan secara umum (**Santoso, 2006**).

Dari hasil penelitian terlihat adanya peningkatan rata-rata berat badan fetus pada pemberian ekstrak uji dengan dosis yang lebih tinggi. Hal ini diduga berkaitan dengan asupan nutrisi yang diterima oleh fetus. Semakin banyak jumlah fetus dalam uterus, asupan nutrisi dari induk akan terbagi sehingga masing-masing fetus mendapatkan asupan nutrisi yang lebih sedikit. Oleh karena itu penurunan jumlah fetus menyebabkan peningkatan rata-rata berat badan karena asupan nutrisi fetus yang didapat dari induk lebih banyak.

Pada penelitian ini tidak terlihat adanya kelainan struktur anatomi pada fetus mencit secara fisual, tetapi ekstrak etanol daun alpukat pada dosis 2527mg/kgBB dan 3249mg/kgBB memberikan efek pengurangan jumlah fetus

pada mencit. Hal ini dapat dikarenakan pemberian dosis teratogen yang terlalu tinggi sehingga terjadi pengurangan atau bahkan peniadaan jumlah fetus yang dihasilkan pada awal proses pembentukan embrio (**Yulianty & Nawir, 2008**).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan ekstrak etanol daun alpukat (*Persea amaericana* Mill) tidak memiliki efek teratogenik tetapi memiliki efek pengurangan jumlah fetus pada dosis 2527mg/kgBB dan 3249mg/kgBB mencit.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyarankan untuk melakukan uji teratogenik ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill) terhadap hewan uji lain seperti tikus (rodent) maupun kelinci dan marmot (non rodent) dan dilakukan penelitian lebih lanjut pada organ dalam maupun kerangka fetus.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggadiredja Kusnandar , Elin Yulinah Sukandar¹, Slamet Santosa, 2006, *Studi Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mengkudu (Morinda citrifolia) pada Tikus Wistar Putih*, JKM.
- Arifin, Helmi, Vivin Delvita, Almahdy A., 2007, *Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit Diabetes*, Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, 12 (1), 32-40.
- Aslam M dkk, 2003, *Farmasi Klinis*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2005, *InfoPOM: Stadarisasi Ekstrak Tumbuhan Obat di Indonesia*, Vol 6, No 4.
- Bangun AP, 2002, *Terapi Jus dan Ramuan Tradisional Untuk Hipertensi*, Agro Media Pustaka, Tangerang.
- Behrman et al, 1996, *Ilmu Kesehatan Anak Nelson* vol. 1, EGC, Jakarta. Hal 588
- Boestari M, 1998, *Hipertensi Dalam Kehamilan*, perhimpunan Dokter Spesialis Kardiologi Indonesia, Juenal Kardiologi Indonesia Vol 23 No 23, 147-151.
- Boestari M, 1998, *Jurnal KARDIOLOGI Indonesia: Hipertensi Dalam Kehamilan*, Vol. XXIII No. 3. Juli-September 1998.
- Carson MP, 2012, *Hypertension and Pregnancy*, Medscape reference.
- Corwin EZ, 2007, *Buku saku Patofisiologi*, EGC, Jakarta, 490.
- Cunningham F, Gant N, Leveno K, 2001, *Williams Obstetrics. 21st ed*, McGraw Hill, London, 1018-1022.
- Curtis GB & Asih Y, 1997, *Kehamilan di atas usia 30*, EGC, Jakarta.
- Curtis Glade B, 2000, *Kehamilan diatas Usia 30*, Arcan, Jakarta.
- Dalimartha Setiawan, 2007, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 4*, Puspaswara, Depok.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1989, *Vademekum Bahan obat alam*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006, *Pedoman Pelayanan Farmasi untuk Ibu Hamil dan Menyusui*.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2012, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional*, Bab I pasal I.
- Depkes RI, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi 3, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Depkes RI, 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- Depkes RI, 1995, *Materia Medika Indonesia* Jilid VI, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan-Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta.
- Depkes RI, 2001, *Inventaris Tanaman Indonesia (I) JILID 2*, Bakti Husada, Jakarta.
- Ditjen POM, 2000, *Metode Analisis PPOM*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- FK UNSRI, 2004, *Kumpulan Kuliah Farmakologi*, EGC, Jakarta.
- Gilbert SG, 2004, *A Small Dose of Toxicology: The Health Effects of Common Chemicals*, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Gunawan D, Mulyani S, 2004, *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi)*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Gunawan L, 2001, *hipertensi*, kanisius, Yogyakarta.
- Hariana A, 2004, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya 1*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Heinrich M *et al*, 2010, *Farmakognosi dan Fitoterapi*, EGC, Jakarta.
- Hutahean Salomo, 2002, *Prinsip-Prinsip Uji Toksikologi Pengembangan*, USU digital library.
- Hutapea *et al*, 2001, *Inventarisasi Tanaman Obat Indonesia (I), jilid 2*, Departemen Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.
- Infopom, 2005, *Standarisasi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Salah Satu Tahapan Penting Dalam Pengembangan Obat Indonesia*, Badan POM RI, Jakarta. Hal 1-2.
- Isnaeni W, 2006, *Fisiologi Hewan*, Kanisius, Yogyakarta. 267-268.
- Jeyaratnam J dkk, 1996, *Buku Ajar Praktik Kedokteran Kerja*, EGC, Jakarta.
- JOGC, 2007, *Principles of Human Teratology: Drug Chemical and Infectious Exposure*.
- Kenneth J. Leveno and Cunningham, 2009, *Obstetri Williams*, EGC, Jakarta.
- Kenneth J. Leveno dkk, 2004, *Obstetri Williams: Paduan ringkas Edisi 21*, EGC, Jakarta. 396.
- Lindheimer MD, 2008, Hypertension in Pregnancy, *Journal of the American Society of Hypertension* Volume 2, Issue 6, Pages 484-494, November 2008.
- Lucia E.W, 2010, *Aksi Obat Basis Farmakologi klinis 3*, Surabaya, Sandira Surabaya.
- Manuaba IBG dkk, 2007, *Pengantar Kuliah Obstetri*, EGC, Jakarta. 198, 409.
- Morgan G dkk, 2003, *Obstetri & Ginekologi edisi 2*, EGC, Jakarta. 364

- Mustafa R *et al*, 2012, *A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy*, Jurnal of Pregnancy.
- Nalbandov, A. V, 1990, *Fisiologi Reproduksi Pada Mamalia dan Unggas*, Universitas Indonesia, Jakarta, 40-45.
- Oktriana Nurul Huda, Nurlaela, 2010, *Toksisitas Pemberian Berulang Infusa Pegagan (Centella Asiatica (L.) Urb.) Pada Tikus Jantan Galur Sprague-Dawley Tinjauan Terhadap Parameter Hematologis*. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi.
- Pedler S, Orr K, 2000, *Bacterial, fungal and parasitic infections*. In : Baron W, Lindheimer M, Davison J, eds. *Medical disorders during pregnancy*, London : Mosby; 411-418
- Permadi A, 2006, *Tanaman Obat Pelancar Air Seni*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Price S.A and Wilson L.M, 1984, *Patofisiologi*, EGC, Jakarta.
- Paulette S H, 2004, *Asuhan Neonatus*, EGC. Jakarta. Hal 387.
- Price S.A and Wilson LM, 2002, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*, EGC, Jakarta.
- Ralph C dkk, 2009, *Buku Saku Obstetri dan Ginekologi Ed 9*, EGC, Jakarta.
- Robbins and Cotran, 2006, *Dasar Patologis Penyakit Edisi 7*, EGC, Jakarta. P.282-285
- Rukmana HR, 1997, *Seri Budidaya Alpukat*, Kanisius, Jakarta.
- Sadler TW, 2010, *Langman Embriologi Kedokteran*, EGC, Jakarta.
- Santoso, H.B. 2006. P engaruh Kafein terhadap Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit (*Mus musculus L*). Jurnal Biologi X: 39-48.
- Sastrawinata S dkk, 2003, *Obstetri Patologi Ilmu kesehatan Reproduksi*, EGC, Jakarta. 68.
- Setyawati Iriani, Dwi Ariani Y, 2011, *Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda*. Jurnal Veteriner.
- Smith BJ, Mangkoewijoyo S, 1988, *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Cobaan di Daerah Tropis*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Soedibyo B.R.A, Mooryati, 1998, *Alam Sumber Kesehatan Manfaat & Kegunaan*, Balai Pustaka, Jakarta.
- Sulastry Feni, 2009, *Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD50 Ekstrak Daun Pegagan (Centella asiatica (L.) Urban) Terhadap Mencit BALB/C*, Semarang, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Suranto Adji, 2004, *Khasiat dan Manfaat Madu Herbal*, AgroMedia Pustaka, Jakarta.
- Taylor Pamela, 1986, *Practical Teratology*, Academic Press, London. 3-24,83.

- Wilson, J. G., F. G. Fraser, 1978, *Handbook of Teratology*, Plenum Press, New York. 15-20.
- Wilson, J.G. 1973. *Environment and Birth Defects*, Academic Press, New York. 6-8.
- Wilson, J.G. and J. Warkany. 1965, *Teratology - Principles and Techniques*, University of Chicago Press, Chicago and London.
- Voigt R, 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi kelima, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wijayakusuma HM & Dalimartha S, 2006, *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Darah Tinggi*, cetakan 12, PT penebar swadaya, Jakarta.
- Wijayakusuma HM, 1998, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*, Pustaka Kartini, Jakarta.
- Wijayakusuma HM, 2000, *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Darah Tinggi*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- World Health Organization, 2005, *Clinical Guideline for The Management of Hypertension*.
- Yatim wildan, 1996, *Genetika*, Tarsito, Bandung.
- Yankowitz J, 2001, *Use of medications in pregnancy : General principles, teratology, and current developments*. In : Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug therapy in pregnancy*, London : Lippincott Williams & Wilkins ; 1-19
- Yulianty Risfah, Nawir, 2008, *Uji Teratogenik Perasan Rimpang Kunyit Putih Pada Mencit Betina*. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 12.
- Yuniarti T, 2008, *Ensiklopedia Tanaman Obat Tradisional*, Media Pressindo, Yogyakarta.

LAMPIRAN

Perhitungan Dosis Daun Alpukat pada Mencit

Dosis daun alpukat untuk sebagai antihipertensi **40mg/kgBB**

Berdasarkan Ekstrapolasi dosis antar spesies manusia dan mencit didapat perbandingan

Manusia (70kg) ; Mencit (20g) = 387,9 : 1

Maka :

Dosis 40mg/kgBB x 70 kg : 387,9 = 7.2183 mg/20gBB (dosis pada mencit)

Volume yang diberikan ke mencit **0,5 ml**

Dosis:

7,22mg/20gBB (1x dosis)

36,1mg/20gBB (5x dosis) x 1000g/20g = 1805mg/kgBB

50,54mg/20gBB (7x dosis) x 1000g/20g = 2527mg/kgBB

64,98mg/20gBB(9x dosis) x 1000g/20g =3249mg/kgBB