

Uji Teratogenik Infusa Daun Pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) pada Mencit Betina (*Mus musculus*)

Venty Anfiandi

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
xiaofen_194@yahoo.com

Abstrak - Penggunaan obat herbal sebagai terapi hipertensi pada kehamilan lebih disukai oleh masyarakat namun demikian penggunaan obat-obat herbal tersebut memiliki berbagai efek samping yang mungkin membahayakan dan menimbulkan kecacatan pada janin. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengkaji keamanan obat herbal untuk terapi hipertensi pada hewan uji. Penelitian ini menggunakan infusa daun pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) dosis 500 mg/kg BB dan 1500 mg/kg BB yang diberikan setiap hari secara oral kepada mencit betina hamil (*Mus musculus*) selama periode organogenesis hari ke-6-15 kehamilan. Sebagai uji diberi infusa pegagan dosis 500 mg/kg BB dan 1500 mg/kg BB dan penggunaan air suling sebagai kontrol. Kemudian mencit dibedah pada hari ke-18 kehamilan dan janin 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 1500 mg/kg BB dimana pada dosis ini didapat berbagai efek kelainan janin berupa abnormalitas jumlah dan bentuk janin dibandingkan dengan kontrol, sedangkan hasil kelompok uji pada dosis 500 mg/kg BB tidak berbeda bermakna dengan kontrol. Dapat disimpulkan bahwa infusa pegagan pada dosis 1500 mg/kg BB memiliki efek samping teratogenik pada janin mencit (*Mus musculus*).

Kata Kunci : *Centella asiatica* [L.] Urban, teratogenik, kehamilan, janin

Abstract - The use of herbal medicine in the treatment of hypertension in pregnancy is preferred by the people, however the use of these herbal medicines have side effects that may be harmful and cause defects in the fetus. Therefore needs research to examine the safety of herbal medicines for the treatment of hypertension in test animals. This study used an infusion of pegagan's leaves (*Centella asiatica* [L.] Urban) dose of 500 mg/kg and 1500 mg/kg were administered orally daily to pregnant female mice (*Mus musculus*) during the period of organogenesis day 6-15 of pregnancy. As material test given infusion of pegagan's leaves (*Centella asiatica* [L.] Urban) dose 500 mg/kg and 1500 mg/kg body weight, and distilled water as a control. Then the mice were dissected on day 18 of pregnancy and the fetus was obtained observed one by one to see any physical disability, either abnormalities in the number, shape, size or existence of physical organs compared with controls. The results of statistical analysis *One-way ANOVA* showed a significant difference between the control group with the

test group at a dose of 1500 mg/kg which was at this dose obtained effect either fetal abnormalities in amount as well as form of fetal abnormalities compared with controls, whereas the results of the test at a dose of 500 mg / kg body weight did not differ significantly with control. It can be concluded that infusion of pegagan's leaves (*Centella asiatica* [L.] Urban) dose 1500 m g / kg have teratogenic effects on the fetus of mice (*Mus musculus*).

Keywords : *Centella asiatica* [L.] Urban, teratogenic, pregnancy, fetus

PENDAHULUAN

Hipertensi pada wanita hamil adalah suatu keadaan yang sering ditemukan. Hipertensi pada wanita hamil merupakan suatu keadaan yang khusus yang perlu mendapatkan perhatian oleh karena akibat yang dapat ditimbulkan pada ibu maupun janin, seperti berat badan rendah sampai kematian dapat dialami oleh janin (**Boestari, 1998**). Namun akibat biaya pengobatan hipertensi yang sangat mahal, sehingga masyarakat mulai mencari obat yang efisien, aman dan ekonomis yaitu dengan menggunakan pengobatan tradisional yang telah digunakan secara empiris oleh masyarakat (**Shirley, 2006**).

Penggunaan obat herbal sebagai terapi hipertensi pada kehamilan lebih disukai oleh masyarakat namun demikian penggunaan obat-obat herbal tersebut memiliki berbagai efek samping yang mungkin membahayakan dan menimbulkan kecacatan pada janin. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengkaji keamanan obat herbal untuk terapi hipertensi pada wanita hamil.

Pegagan merupakan salah satu tanaman yang telah diteliti khasiatnya sebagai terapi hipertensi berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Shirley tahun 2006, di mana tanaman pegagan berupa infusa daun pegagan mampu menurunkan tekanan darah pada manusia dengan dosis terapi 3 g. Selain itu telah diketahui dari toksisitas akut maupun subkronik pada hewan percobaan, tanaman ini cukup aman untuk dikonsumsi (**Sulastry, 2009**) sehingga tidak menutup kemungkinan akan penggunaannya oleh wanita hamil. Namun sayangnya keamanan penggunaannya pada ibu hamil secara empiris masih belum diketahui, dan hanya diduga-duga bersifat teratogenik (menimbulkan malformasi pada janin)

oleh masyarakat umum sehingga dihindari penggunaannya untuk wanita hamil (**Winarto W.P & Surbakti, 2003**).

Sehubungan dengan kasus yang terjadi dimasyarakat, maka perlu dilakukan suatu uji keamanan melalui uji efek teratogenik, terutama bila rentang waktu penggunaan obat juga mencakup tahap organogenesis fetus. Hal ini dikarenakan meskipun obat yang berasal dari tanaman dipercaya memiliki efek samping yang kecil, akan tetapi bahan-bahan kimia yang terkandung di dalamnya dapat juga mempengaruhi kondisi fetus yang dikandung oleh wanita hamil. Oleh karenanya perlu dilakukan uji efek teratogenik yang akan memeriksa kemungkinan kelainan morfologik pada fetus (**Anggadiredja, dkk, 2006**).

Untuk membuktikan kebenaran tersebut di atas, maka dilakukan penelitian pada mencit betina (*Mus musculus*) guna melihat keamanan pengaruh infusa daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) sebagai tanaman herbal untuk mengobati hipertensi atau tekanan darah tinggi pada mencit betina hamil.

METODE PENELITIAN

Material. Bahan tanaman yang digunakan dalam penelitian ini berupa daun pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) yang diperoleh dari daerah Trawas dan diambil pada bulan September 2012 tanpa melihat usia tanaman. Sedangkan determinasi tanaman dilakukan pada Pusat Informasi dan Pengembangan Obat Tradisional (PIPOT) Universitas Surabaya. Bahan lain yang digunakan larutan NaCl 0,9%, etanol 70 %, aquadest, larutan formaldehide dan eter.

Hewan Uji. Hewan yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) yang diperoleh dari Universitas Airlangga Surabaya (UNAIR) yang diketahui dalam keadaan sehat berdasarkan pengamatan visual (bulu mencit sehat tampak bersih, halus dan mengkilat; bola mata tampak pink dan jernih; hidung dan mulut tidak mengeluarkan lendir; serta aktif) dengan usia ± 3 bulan dan bobot $\pm 20-25$ g.

Variabel Penelitian. Variabel bebas berupa dosis bahan uji sedangkan variabel tergantung meliputi jumlah janin, jenis kecacatan, berat badan janin, dan jumlah resorpsi. Kemudian variabel kendali yang digunakan adalah jenis kelamin,

dan umur dari mencit, asupan nutrisi, kondisi lingkungan, rute pemberian, dan konsistensi bahan yang diberikan pada hewan coba.

Parameter Penelitian. Parameter yang digunakan pada penelitian ini berupa jumlah janin total (yang hidup maupun yang mati), jenis cacat, berat badan janin dan jumlah resorpsi.

Pembuatan Larutan uji. Ditimbang serbuk daun pegagan 10 g ditambah air suling 100 ml lalu ditambah lagi air suling sebanyak 2 kali berat bahan kedalam panci infusa sebagai air ekstra. Dipanaskan diatas penangas air menggunakan panci infusa selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90° C, sambil sesekali diaduk. Setelah itu diserkai dalam keadaan panas-panas menggunakan kain flannel hingga didapat volume 100 ml, bila jumlah belum tercapai dilakukan penambahan air panas pada ampas lalu diserkai hingga didapat volume 100 ml. Kemudian dilakukan pengenceran dimana infusa dosis 500 mg/kg BB atau 2% diperoleh dengan pipet infusa konsentrasi 10% sebanyak 10 ml kemudian ditambah air hingga 50 ml, sedangkan infusa dosis 1500 mg/kg BB atau 6% diperoleh dengan pipet infusa konsentrasi 10% sebanyak 30 ml kemudian ditambah air hingga 50 ml.

Persiapan Hewan Uji. 18 ekor mencit betina (*Mus Musculus*), belum pernah kawin, usia 3 bulan, bobot badan 20-25 gram, siklus estrus teratur 4-5 hari, diadaptasi selama 1 minggu. Mencit betina yang sedang mengalami fase estrus dikandangan bersama mencit jantan agar terjadi perkawinan. Jika ditemukan sumbat vagina atau sisa sperma pada vagina maka hari tersebut dihitung sebagai hari ke nol kehamilan.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji. 18 mencit yang hamil dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok kontrol diberi air suling, sedangkan 2 kelompok lainnya diberikan infusa daun pegagan dosis 500 mg/kg BB dan 1500 mg/kg BB. Infusa daun pegagan diberikan secara oral menggunakan sonde lambung sebanyak 0,5 ml/ekor/hari. Perlakuan ini diberikan pada hari ke 6-15 kehamilan (periode organogenesis mencit). Pada hari ke-18 (sehari sebelum kelahiran normal) mencit dikorbankan dengan dimasukkan kedalam wadah tertutup kemudian diberi kapas

yang telah dibasahi eter agar terbius dan dikorbankan nyawanya kemudian dibedah untuk pemeriksaan fetus

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Pengamatan Berat Badan, Jumlah dan Kecacatan Janin Pada Kontrol

Nomor Janin	Berat Badan Janin (g)					
	Induk 1	Induk 2	Induk 3	Induk 4	Induk 5	Induk 6
1	1,212	1,165	1,299	1,519	1,290	1,214
2	1,258	1,287	1,261	1,404	1,289	1,207
3	1,268	1,225	1,235	1,392	1,304	1,201
4	1,342	1,213	1,298	1,419	1,125	1,291
5	1,291	1,135	1,254	1,410	1,261	1,205
6	1,331	1,237	1,211		1,321	1,248
7	1,240	1,254	1,224		1,285	1,288
8		1,201	1,219		1,253	1,236
9		1,206			1,288	
10		1,112				
Cacat	0	0	0	0	0	0
Jumlah	7	10	8	5	9	8
Rata-rata	1,277	1,203	1,250	1,429	1,268	1,236
SD	0,047	0,053	0,034	0,051	0,057	0,036
KV	3,695%	4,445%	2,720%	3,568%	4,532%	2,96%



Gambar 1. Janin Normal

Tabel 2. Pengamatan Berat Badan, Jumlah dan Kecacatan Janin Pada Infusa Pegagan Dosis 500 mg/kg BB

Nomor Janin	Berat Badan Janin (g)					
	Induk 1	Induk 2	Induk 3	Induk 4	Induk 5	Induk 6
1	1,284	1,235	1,421	1,431	1,021	1,259
2	1,171	1,321	1,213	1,326	1,221	1,215
3	1,277	1,211	1,215	1,375	1,152	1,265
4	1,353	1,225	1,398	1,269	1,173	1,249
5	1,324	1,252	1,264	1,311	1,195	1,287
6	1,153	1,217	1,238	1,258	1,186	1,263
7	1,301	1,188	1,221		1,042	1,229
8	1,236	1,191			1,151	1,257
9	1,286				1,153	
10	1,145				1,197	
11					1,182	
Cacat	0	0	0	0	0	0
Jumlah	10	8	7	6	11	8
Rata-rata	1,253	1,230	1,281	1,328	1,153	1,253
SD	0,073	0,0424	0,089	0,065	0,063	0,023
KV	5,826%	3,453%	6,947%	4,894%	5,464%	1,782%

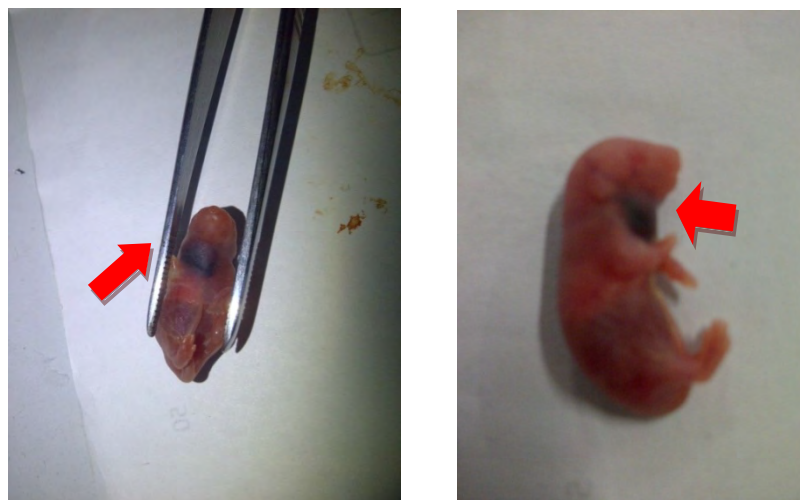
Tabel 3. Pengamatan Berat Badan, Jumlah dan Kecacatan Janin Pada Infusa Pegagan Dosis 1500 mg/kg BB

Nomor Janin	Berat Badan Janin (g)					
	Induk 1	Induk 2	Induk 3	Induk 4	Induk 5	Induk 6
1	1,194	1,503	1,421	! 1,253	1,253	1,051
2	1,193	1,550	1,389	1,117	1,017	1,256
3	1,137	1,455	*! 1,450	! 1,371	1,371	1,125
4	1,185	1,484	1,366	1,121		1,251
5	1,217			1,217		
6	1,078			1,348		
7	*^ 0,585					
Cacat	1	0	1	2	0	0
Jumlah	7	4	4	6	3	4
Rata-rata	1,118	1,498	1,392	1,238	1,360	1,171
SD	0,250	0,039	0,036	0,108	0,048	0,100
KV	21,186%	2,610%	2,586%	8,752%	3,529%	8,561%

(* = cacat fisik ^ = Kerdil ! = cacat hemoragi)



Gambar 2. Abnormalitas Janin (Cacat Fisik & Kekerdilan)



Gambar 3. Abnormalitas Janin (Hemoragi)

Tabel 4. Rata-Rata Berat Badan dan Jumlah Janin

Dosis	Parameter Teratogenik	
	Berat Badan (g)	Jumlah Janin
Kontrol	1,279	8
500 mg/kg BB	1,247	8
1500 mg/kg BB	1,291	5

Dari hasil pengamatan tersebut dapat terlihat perbedaan efek teratogenik yang terjadi pada kontrol dan perlakuan (infusa pegagan dosis 500 mg/kg BB dan dosis 1500 mg/kg BB). Pada kontrol dan dosis 500 mg/kg BB berat badan janin dan jumlah janin masih berada dalam rentang normal serta tidak terlihat adanya kecacatan yang terjadi. Sedangkan pada dosis 1500 mg/kg BB dapat terlihat mulai muncul penurunan jumlah janin pada tiap induk serta terjadi beberapa kecacatan pada janin baik berupa kecacatan fisik, kekerdilan maupun hemoragi. Sehingga secara kasar dapat disimpulkan munculnya efek teratogenik muncul pada penggunaan infusa pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) pada dosis 1500 mg/kg BB.

Tabel 5. Data Statistik Perbandingan Berat Badan Janin Antar Perlakuan

(I) VAR00001	(J) VAR00001	Sig.
kontrol	dosis 500 mg/kg BB	0.644
	dosis 1500 mg/kg BB	0.749
dosis 500 mg/kg BB	dosis 1500 mg/kg BB	0.437

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

Hasil statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna berat badan janin antara kontrol dengan perlakuan, demikian pula antara perlakuan dosis 500 mg/kg BB dengan dosis 1500 mg/kg BB tidak terjadi perbedaan yang bermakna yang dapat terlihat melalui nilai signifikan yang lebih dari 0,05.

Tabel 6. Data Statistik Perbandingan Jumlah Janin Antar Perlakuan

(I) VAR00001	(J) VAR00001	Sig.
kontrol	dosis 500 mg/kg BB	0.627
	dosis 1500 mg/kg BB	0.005
dosis 500 mg/kg BB	dosis 1500 mg/kg BB	0.002

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

Hasil statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna jumlah janin antara kontrol dengan perlakuan pada dosis 500 mg/kg BB, namun antara kontrol dan dosis 500 m g/kg BB dibandingkan dengan dosis 1500 mg/kg BB terjadi perbedaan yang bermakna. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan melihat antara kontrol dan dosis 500 mg/kg BB dibandingkan dengan dosis 1500 mg/kg BB yang memiliki nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05, sedangkan antara kontrol dengan dosis 500 m g/kg BB nilai signifikansinya lebih besar dari 0,05. Dapat disimpulkan dosis dosis 1500 m g/kg BB memberikan efek teratogenik berupa penurunan jumlah janin yang dikandung oleh induk mencit.

Tabel 7. Data Statistik Perbandingan Kecacatan Janin Antar Perlakuan

(I) VAR00001	(J) VAR00001	Sig.
kontrol	dosis 500 mg/kg BB	1.000
	dosis 1500 mg/kg BB	0.027
dosis 500 mg/kg BB	dosis 1500 mg/kg BB	0.027

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

Hasil statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kecacatan janin antara kontrol dengan perlakuan pada dosis 500 mg/kg BB, namun antara kontrol dan dosis 500 m g/kg BB dibandingkan dengan dosis 1500 mg/kg BB terjadi perbedaan yang bermakna. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan melihat antara kontrol dan dosis 500 mg/kg BB dibandingkan dengan dosis 1500 mg/kg BB yang memiliki nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05. Sedangkan antara kontrol dengan dosis 500 m g/kg BB nilai signifikansinya lebih besar dari 0,05. Dapat disimpulkan dosis 500 mg/kg BB memberikan efek teratogenik berupa kecacatan janin yang dikandung oleh induk mencit.

Pada pemberian infusa pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis 500 mg/kg BB belum terlihat adanya efek teratogenik karena janin-janin yang diperoleh masih tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol. Adanya efek teratogenik dari infusa pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terlihat pada dosis 1500 mg/kg BB berupa penurunan jumlah janin dimana jumlah penurunan janin yang terjadi tidak sama pada setiap induk karena kemampuan yang berbeda-beda dari tiap induk dalam memetabolisme ekstrak. Sedangkan efek yang lebih parah terjadi berupa adanya kelainan cacat fisik, kekerdilan, kulit pucat, hemoragi hingga kematian. Adanya kekerdilan terlihat dari perbedaan berat badan yang sangat menonjol bila dibandingkan dengan janin dari kelompoknya.

Individu yang mengalami malformasi (kecacatan) umumnya lebih kecil dibandingkan individu normal, sehingga hambatan pertumbuhan suatu organ merefleksikan hambatan pertumbuhan secara umum (**Santoso, 2006**). Berat badan adalah parameter penting untuk mengetahui pengaruh senyawa asing terhadap janin, ditunjukkan dengan penurunan berat janin. Laju pertumbuhan dan perkembangan janin menentukan variasi ukuran anakan. (**Wilson, 1973**)

Kelainan morfologi yang paling banyak ditemukan adalah hemoragi. Hemoragi yaitu keluarnya darah dari sistem kardiovaskuler, disertai penimbunan dalam ruangan atau jaringan tubuh (**Price & Wilson, 1984**). Kemungkinan ini terjadi karena ekstrak yang diberikan berulang kali pada dosis cukup tinggi hingga konsentrasinya tinggi dalam darah dan terjadi ketidakseimbangan osmotik. Pada keadaan normal embrio berkembang dalam cairan amnion yang isotonis dengan cairan tubuh. Zat asing dalam jaringan dapat mengubah tekanan osmosis. Ketidakseimbangan osmotik dapat disebabkan gangguan tekanan dan viskositas cairan pada bagian embrio yang berbeda, antara plasma darah dan ruang ekstrakapiler atau antara cairan ekstra dan intra embrionik. Perbedaan ini menyebabkan pembuluh darah pecah dan terjadi hemoragi (**Wilson, 1973**).

Pada dosis 1500 mg/kg BB ditemukan adanya penurunan jumlah janin. Pada fase organogenesis janin dapat saja menyusut tanpa meninggalkan bekas sedikitpun atau adanya pengaruh aborsi sehingga terjadi pengurangan jumlah janin yang dihasilkan pada awal proses pembentukan embrio, dapat juga terjadi karena faktor pemberian dosis teratogen yang berlebihan. Terdapat hubungan

yang erat antara pengaruh dosis dengan jumlah janin, total janin yang menyusut dan berat badan masing-masing janin. Dikarenakan semakin tinggi konsentrasi dosis akan semakin mempengaruhi pembelahan sel janin sehingga frekuensi pembelahan sel menurun. **(Yulianty & Nawir, 2008).**

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa infusa daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) pada dosis 1500 mg/kg BB dapat memberikan efek teratogenik pada mencit berupa adanya cacat fisik, kekerdilan dan hemoragi pada janin mencit.

Saran dari penelitian ini Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut efek teratogenik Infusa daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan dosis yang lebih bervariasi untuk melihat hubungan antara dosis dengan efek, serta perlu dilakukan penelitian pada hewan uji lainnya seperti tikus, kelinci dan marmut mengingat agen teratogen dapat memberikan hasil yang berbeda tergantung pada jenis hewan coba yang berbeda. Selain itu perlu dilakukan pengamatan lebih lanjut pada organ dalam maupun kerangka fetus.

DAFTAR RUJUKAN

- Anggadiredja Kusnandar , Elin Yulinah Sukandar¹, Slamet Santosa, 2006, *Studi Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mengkudu (Morinda citrifolia) pada Tikus Wistar Putih*, JKM.
- Arief H, 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri 2*, Penebar Swadaya, Bogor.
- Arifin, Helmi, Vivin Delvita, Almahdy A., 2007, *Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit Diabetes*, Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, 12 (1).
- Baker, Henry J dkk, 1980, *The Laboratory Rat*, Academic Press, London.
- Bangun AP, 2002, *Terapi Jus dan Ramuan Tradisional Untuk Hipertensi*, Agro Media Pustaka, Tangerang.
- Boestari M, 1998, *Hipertensi Dalam Kehamilan*, perhimpunan Dokter Spesialis Kardiologi Indonesia, Jurnal Kardiologi Indonesia Vol 23 No 23.
- Curtis GB & Asih Y, 1997, *Kehamilan di atas usia 30*, EGC, Jakarta.
- Dalimartha Setiawan, 2007, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 4*, Puspaswara, Depok.
- 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, 1989, *Vademekum Bahan obat alam*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Depkes RI, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan-Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta.
- Depkes RI, 2006, *Pedoman Pelayanan Farmasi untuk Ibu Hamil dan Menyusui*.
- FK UNSRI, 2004, *Kumpulan Kuliah Farmakologi*, EGC, Jakarta.
- Gunawan D, Mulyani S, 2004, *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi)*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Gunawan L, 2001, *hipertensi*, kanisius, Yogyakarta
- Hook EB, 1981, *Human teratogenic and mutagenic masters in monitoring about point source of pollution*. Environ Res 25:178-203.

- Hutahean Salomo, 2002, *Prinsip-Prinsip Uji Toksikologi Pengembangan*, USU digital library.
- Isnaeni W, 2006, *Fisiologi Hewan*, Kanisius, Yogyakarta.
- Isselbacher dkk, *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam Volume 1*, EGC, Jakarta.
- Kenneth J. Leveno and Cunningham, 2009, *Obstetri Williams*, EGC, Jakarta.
- Lasmadiwati E, 2003, *Pegagan*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Lucia E.W, 2010, *Aksi Obat Basis Farmakologi klinis 3*, Sandira Surabaya, Surabaya.
- Lucia E.W, 2011, *Eksperimen Farmakologik Orientasi Preklinik*, Sandira Surabaya, Surabaya.
- Manuaba IBG dkk, 2007, *Pengantar Kuliah Obstetri*, EGC, Jakarta.
- Nalbandov, A. V, 1990, *Fisiologi Reproduksi Pada Mamalia dan Unggas*, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Oates, J. A & Brown. N. J, 2001, *Antihypertensive Agents and The Drug Therapy of Hypertension*, Mc Graw-Hill, New York.
- 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.
- Poernomo, B. S, 1986, *E fek Teratogenik Alkyl Benzene Sulfonate terhadap Embrio dan Toksisitas terhadap Mencit (Mus musculus)*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Price S.A and Wilson L.M, 1984, *Patofisiologi*, EGC, Jakarta.
- Rao & Sashadri, 1989, *Vandemekum Bahan Obat Alam*, DIRJEN pengawasan Obat & Makanan, Jakarta.
- Robinson T, 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi Edisi 6*, ITB, Bandung.
- Sadler TW, 2010, *Langman Embriologi Kedokteran*, EGC, Jakarta.
- Setyawati I, Dwi A.Y, 2011, *Penampilan Reproduksi dan Perkembangan Skeleton Fetus Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Buah Nanas Muda*. Jurnal Veteriner.
- Shirley, 2006. *Pengaruh Infusa Pegagan Terhadap Tekanan Darah Normal Pada Wanita Dewasa*, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung.

- Smith BJ, Mangkoewijoyo S, 1988, *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Cobaan di Daerah Tropis*, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- SOGC, 2007, *Principles of Human Teratology: Drug Chemical and Infectious Exposure*.
- 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.
- Voigt R, 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi kelima, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wilson, J. G., F. G. Fraser, 1978, *Handbook of Teratology*, Plenum Press, New York.
- Wilson, J.G. 1973. *Environment and Birth Defects*, Academic Press, New York.
- Wilson, J.G. and J. Warkany. 1965, *Teratology - Principles and Techniques*, University of Chicago Press, Chicago and London.
- Winarto W.P & Surbakti, 2003, *Khasiat & Manfaat Pegagan*, Redaksi Agromedia, Jakarta.
- World Health Organization, 2005, *Clinical Guideline for The Management of Hypertension*.
- Yankowitz J, 2001, *Drug therapy in pregnancy*, Lippincott Williams & Wilkins, London.
- Yatim wildan, 1996, *Genetika*, Tarsito, Bandung.
- Yulianty Risfah, Nawir, 2008, *Uji Teratogenik Perasan Rimpang Kunyit Putih Pada Mencit Betina*. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 12.

LAMPIRAN

Perhitungan Dosis Tanaman Daun Pegagan Pada Mencit

Dosis daun pegagan untuk terapi hipertensi (Shirley, 2006) : **3 gram sehari**

Bobot rata-rata masyarakat Indonesia : **55 kg**

Dosis Pegagan **3000mg/55 kg BB = 54,5 mg/kg BB**

Berdasarkan Ekstrapolasi dosis antar spesies manusia dan mencit didapat perbandingan **Manusia (70kg) ; Mencit (20g) = 387,9 : 1**

Maka :

Dosis 54,5mg/kg BB x 70 kg : 387,9 = 9,84 mg = 10 mg (dosis pada mencit)

Dosis pada mencit = 10 mg/20 g BB = 500 mg/kg BB

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

Dosis **10 mg/0,5 ml = 2% (1x dosis)**

Maka Dosis yang didapat

- 1. 1x dosis = 2% = 500 mg/kg BB**
- 2. 3x dosis = 6% = 1500 mg/kg BB**