

Uji Efek Teratogenik Infusa Daun Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*) Terhadap Fetus Mencit

Helmice Afriyeni*¹, Rahmi Yosmar², Rosiana Rizal¹, Zahiya Afifah Fikri¹

¹Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi, Universitas Dharma Andalas

²Fakultas Farmasi Universitas Andalas

*Email corresponding author: helmice.a@unidha.ac.id

ABSTRACT

Arabica coffee leaves (*Coffea arabica L.*) are a herbal medicine used to treat hypertension, diarrhea, malaria, fever, diabetic and hypercholesterolemia. However, it is feared that the use of herbal medicines will cause side effects during pregnancy, especially defects in the fetus. This concern arises due to the lack of information regarding the side effects and toxicity of herbal medicines. Therefore, it is necessary to conduct research on the teratogenic effects of Arabica coffee leaf infusion (*Coffea arabica L.*) on test animals. This study used varying concentrations of Arabica coffee leaf infusion of 2.5%, 5%, and 10%, which were given orally during the organogenesis period of white mice (*Mus Musculus*) pregnancy, days 6-15 of pregnancy. On the 18th day, a laparotomy was performed, then the fetus was observed to see whether there were skeletal and external malformations. The statistical results of one-way ANOVA show that there is an abnormality in the fetus in the form of low birth weight (LBW), and the incidence of fetal death increases with each administration of a larger concentration/1 infusion. Statistical results of two-way ANOVA showed that the concentration and length of treatment significantly influenced the mother's body weight ($P < 0.05$), while the interaction between the two had no significant effect ($P > 0.05$). The research results show that Arabica coffee leaf infusion has the potential to have a teratogenic effect on the fetus.

Keywords: Arabica Coffee Leaf (*Coffea arabica L.*), Teratogenic, Pregnancy, Fetus

ABSTRAK:

Daun kopi arabika (*Coffea arabica L.*) merupakan salah satu obat herbal yang digunakan untuk mengobati hipertensi, diare, malaria, demam, diabetes dan hiperkolesterol. Meskipun demikian, penggunaan obat herbal dikhawatirkan memberikan efek samping pada masa kehamilan terutama kecacatan pada janin. Kekhawatiran ini timbul disebabkan kurangnya informasi mengenai efek samping dan toksisitas dari obat herbal. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai efek teratogenik infusa daun kopi arabika (*Coffea arabica L.*) pada hewan uji. Penelitian ini menggunakan variasi konsentrasi infusa daun kopi arabika 2,5%, 5%, dan 10%, yang diberikan secara oral pada masa organogenesis kehamilan mencit putih (*Mus Musculus*), yaitu hari ke 6-15 kehamilan. Pada hari ke- 18, dilakukan laparotomi, kemudian diamati ada atau tidaknya malformasi skletal dan malformasi eksternal pada fetus. Hasil statistik ANOVA satu arah menunjukkan adanya abnormalitas pada fetus berupa berat badan lahir rendah (BBLR), dan kejadian kematian fetus meningkat setiap pemberian konsentrasi/infusa yang lebih besar. Hasil Statistik ANOVA dua arah menunjukkan konsentrasi dan lama waktu perlakuan mempengaruhi berat badan induk secara signifikan ($P < 0,05$), sedangkan interaksi keduanya tidak berpengaruh signifikan ($P > 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan infusa daun kopi arabika berpotensi memiliki efek teratogenik pada janin.

Kata Kunci: Daun Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*), Teratogenik, Kehamilan, Fetus

Pendahuluan

Pada masa kehamilan, kebutuhan makronutrien dan mikronutrien secara otomatis akan meningkat yang

berguna untuk tumbuh kembang janin. Konsumsi nutrisi yang seimbang akan mengoptimalkan perkembangan janin. [1]. Selain asupan nutrisi, hal penting yang diperhatikan adalah keamanan dari obat-obatan yang

digunakan selama kehamilan, baik obat sintesis maupun obat tradisional [2].

Obat tradisional banyak berasal dari tanaman herbal. Prevalensi penggunaan obat-obatan herbal mencapai 28,9% pada masa kehamilan. Biasanya obat herbal digunakan untuk meredakan mual dan muntah, mengurangi risiko preeklampsia dan mengobati flu. Meskipun demikian, keamanan obat herbal sampai saat ini masih diperdebatkan, karena tidak adanya data farmakodinamik dan farmakokinetik, serta toksisitasnya. Penggunaan obat herbal pada trimester awal dan akhir kehamilan dikhawatirkan memiliki efek teratogenik yang membahayakan keselamatan janin [3].

Salah satu tanaman herbal yang biasa digunakan untuk pengobatan adalah daun kopi arabika (*Coffea arabica* L.). Tanaman ini dimanfaatkan masyarakat di Haiti sebagai antimalaria dan antidiare [4], di Indonesia tepatnya di Bali, kabupaten Buleleng menjadikan daun kopi arabika sebagai sayuran dan lalapan sekaligus pengobatan tradisional dalam mengatasi hipertensi [5], di Sumatera Barat, daun kopi dijadikan olahan teh yang biasa dikenal dengan kawa daun untuk mengembalikan kebugaran [6].

Daun kopi arabika mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder, diantaranya flavanoid, alkaloid, tanin, triterpenoid [7]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa, senyawa fenol yang terdapat pada daun kopi arabika dapat dimanfaatkan sebagai antipiretik [8]. Kandungan senyawa flavonoid pada daun kopi arabika terbukti mampu menurunkan LDL (*Low Density Lipoprotein*) sehingga kadar kolesterol dalam darah dapat dikendalikan [9]. Meskipun daun kopi arabika kaya akan manfaat, penelitian mengenai efek teratogenik daun kopi arabika pada masa kehamilan belum pernah dilakukan. Oleh karenanya, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi efek teratogenik daun kopi arabika terhadap fetus mencit putih..

Metode Penelitian

Bahan

Mencit galur wistar jantan dan betina berumur \pm 2-3 bulan, berat badan \pm 20-30 gram, sehat, belum pernah digunakan untuk percobaan dan menunjukkan perilaku normal, memiliki daur estrus 4-5 hari [10]. Daun kopi arabika 2 kg, aquadest, makanan standar mencit, reagen mayer, FeCl₃, serbuk mayer, larutan HCL pekat, larutan Alizarin Merah, dan larutan Bouin's, serta asam pikrat.

Alat

Peralatan yang diperlukan diantaranya, timbangan analitik, seperangkat alat bedah, timbangan hewan, alat-alat gelas (*Pyrex*), pinset, kaca arloji, wadah perendaman fetus, tisu gulung, alat makan dan minum hewan,

handscoon, masker, jas labor, sonde oral, penangas air, *stopwatch*, thermometer, spuit injeksi 1cc, kandang hewan, kertas millimeter blok.

Persiapan Hewan Percobaan

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih betina sebanyak 20 ekor, dan mencit jantan 5 ekor berumur \pm 2 sampai 3 bulan, berat badan \pm 20 sampai 30 gram, sehat, belum pernah digunakan untuk percobaan dan menunjukkan perilaku normal, memiliki daur estrus 4-5 hari. Aklimatisasi dilakukan selama 10 hari, yang bertujuan agar hewan uji coba dapat beradaptasi pada lingkungan sekitar [11].

Penentuan daur estrus terjadi selama 4-5 hari. Pada masa ini, dilakukan pengamatan vagina mencit secara visual, fase estrus mencit dapat ditentukan dengan melihat ciri organ genitalia luarnya, yaitu vulva yang membengkak dan berwarna kemerahan. Setelah itu, dilakukan perkawinan dengan rasio jantan dan betina 1:4. Mencit jantan ditempatkan pada kandang mencit betina pukul 16.00 WIB dan dipisahkan lagi keesokan paginya. Jika ditemukan sumbat vagina, artinya mencit telah mengalami kopulasi dan berada pada hari ke-0 kehamilan. Mencit yang hamil dipisahkan dan mencit yang belum kawin disatukan kembali dengan mencit jantan [12].

Pembuatan Sediaan Uji dan Pemeriksaan Fetus

Konsentrasi infusa daun kopi arabika yang digunakan secara berturut-turut pada penelitian ini adalah 2,5%, 5%, dan 10%, dengan VAO 1% berat badan hewan uji, jika berat badan mencit 20 g maka volume yang diberikan 0,2 ml. Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol hanya diberi aquadest dan pakan mencit, kelompok kedua diberikan infusa daun kopi arabika dengan konsentrasi 2,5%, kelompok ketiga diberikan infusa daun kopi arabika konsentrasi 5%, dan kelompok keempat diberikan konsentasi infusa daun kopi arabika 10%.

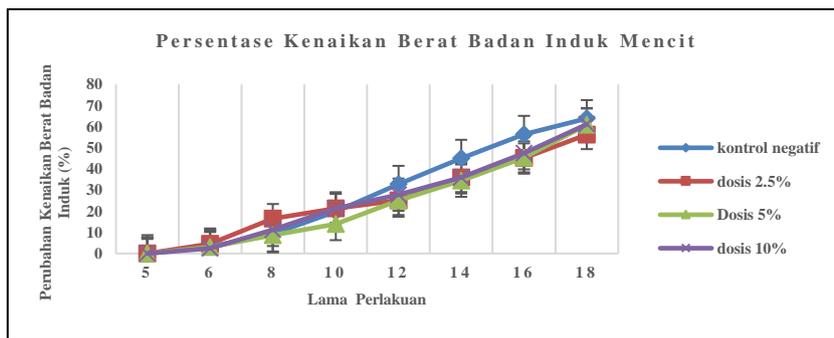
Pada hari ke-18 kehamilan mencit dibedah dengan cara sebagai berikut, mencit dibunuh dengan dislokasi leher kemudian dilakukan penyayatan memanjang di bagian perut, fetus dikeluarkan dengan memotong uterus dan plasenta. Langkah berikutnya, diamati apakah terdapat tapak resorpsi yang ditandai dengan adanya gumpalan merah sebagai tempat tertanamnya fetus. Jumlah fetus yang masih hidup dan mati masing-masing dihitung. Selanjutnya fetus dikeluarkan, dikeringkan dengan tisu lalu ditimbang. Kemudian amati ada tidaknya kelainan secara visual misalnya ekor, daun telinga, kelopak mata, jumlah jari kaki depan dan belakang [13].

Hasil dan Diskusi

Penelitian uji efek teratogenik infusa daun kopi arabika dinilai penting untuk mengetahui keamanan pada ibu hamil agar terhindar dari efek teratogenik, mengingat daun kopi arabika secara tradisional banyak dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan antihipertensi [14], anti-hiperkolesterol, antipiretik, mengatasi udem [7,8,9],

antimalaria, pengobatan diare dan diabetes melitus [3]. Hal ini dikarenakan daun kopi arabika mengandung

beberapa senyawa metabolit sekunder, diantaranya flavanoid, alkaloid, tanin, triterpenoid [7].



Gambar 1. Grafik Perubahan berat badan rata-rata induk mencit pada masa kehamilan setelah diberi perlakuan

Tabel 1. Pengaruh pemberian infusa daun kopi arabika (*Coffea arabica* L.) dan waktu terhadap berat badan induk mencit

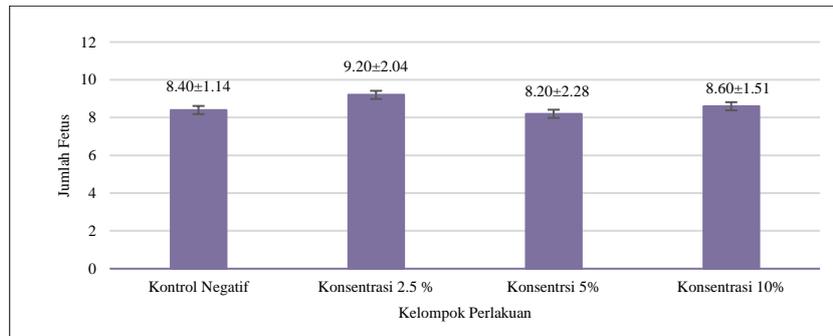
Perlakuan	Perubahan Berat Badan Induk (%)±SE1								Rata-Rata(%)±SE3
	Hari ke- 5	Hari ke-6	Hari ke-8	Hari ke-10	Hari ke-12	Hari ke-14	Hari ke-16	Hari ke-18	
kontrol negative	0.00±2.45	3.15±2.45	9.17±2.45	19.85±2.45	32.76±2.45	45.09±2.45	56.41±2.45	63.86±2.45	28.78±0.86 ^b
Infusa 2.5%	0.00±2.45	4.49±2.45	16.54±2.45	21.34±2.45	25.04±2.45	35.9±2.45	45.24±2.45	56.22±2.45	25.59±0.86 ^a
Infusa 5%	0.00±2.45	3.1±2.45	8.62±2.45	13.94±2.45	25.02±2.45	34.44±2.45	45.4±2.45	60.94±2.45	23.93±0.86 ^a
Infusa 10%	0.00±2.45	2.49±2.45	11.14±2.45	21.34±2.45	27.8±2.45	35.98±2.45	47.42±2.45	61.12±2.45	25.86±0.86 ^a
Rata-Rata (%) ± SE2	0.00±1.22 ^p	3.31±1.22 ^p	11.37±1.22 ^q	19.11±1.22 ^r	27.55±1.22 ^s	37.85±1.22 ^t	48.61±1.22 ^u	60.53±1.22 ^v	

Tabel 2. Pengaruh Perlakuan Terhadap Jumlah Fetus Mencit

Perlakuan	Jumlah Fetus±SE
Kontrol Negatif	8.40±1.14
Dosis 2,5%	9.20±2.04
Dosis 5%	8.20±2.28
Dosis 10%	8.60±1.51

Tabel 3. Pengaruh Perlakuan Terhadap Berat Badan Fetus

Perlakuan	Berat Badan Fetus±SE
Kontrol Negatif	0.98±0.57 ^c
Konsentrasi 2.5%	0.87±0.38 ^{bc}
Konsentrasi 5%	0.73±0.88 ^b
Konsentrasi 10%	0.44±0.76 ^a



Gambar 2. Grafik Jumlah rata-rata fetus pada masing-masing kelompok

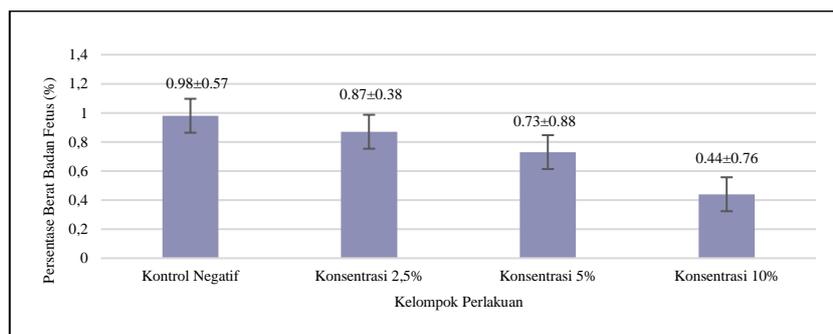
Hasil uji statistik dengan metode uji analisa (ANOVA) dua arah diketahui, lama waktu pemberian infusa dan konsentrasi infusa berpengaruh signifikan terhadap perubahan berat badan induk mencit ($P < 0,05$), (gambar 1 dan tabel 1) dimana peningkatan berat badan induk mencit paling besar terdapat pada kontrol negatif dan peningkatan berat badan induk paling kecil berada pada dosis 5%. Meskipun kelompok konsentrasi infusa 2,5%, 5%, dan 10% mengalami kenaikan berat badan seiring bertambahnya usia kehamilan, namun persentasenya tidak sebesar kelompok negatif. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh senyawa flavonoid yang dapat menimbulkan rasa pahit sehingga mengurangi nafsu makan induk mencit yang akhirnya mempengaruhi berat badan induk [15].

Pada hari ke-18 kehamilan dilakukan pengamatan pengaruh infusa daun kopi arabika terhadap fetus mencit dengan cara dilakukan laparotomi, kemudian fetus dikeluarkan dari uterus induk, dilakukan perhitungan jumlah fetus hidup dan mati. Laparotomi ini bertujuan, untuk menghindari kelahiran spontan, karena induk mencit cenderung memakan anakan yang cacat yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Tujuan lainnya dilakukan laparotomi adalah, untuk melihat ada atau tidaknya tapak resorpsi yang tertanam pada uterus sebagai salah satu indikator adanya efek teratogenik [13]. Tapak resorpsi biasanya diidentifikasi dengan adanya gumpalan merah pada uterus yang tidak memberikan respon jika disentuh, sekaligus menandakan bahwa embrio tidak berkembang menjadi fetus normal. Pada penelitian ini, tidak didapati adanya tapak resorpsi karena pemberian infusa daun kopi arabika.

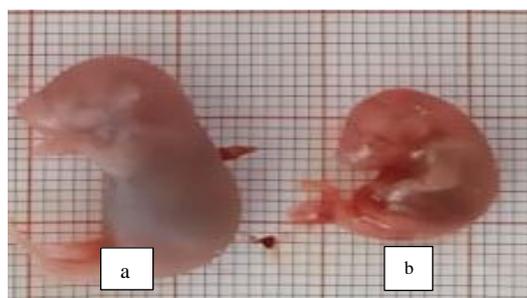
Hasil statistik menunjukkan pemberian variasi konsentrasi infusa daun kopi arabika 2,5%, 5%, dan 10%

pada jumlah fetus tidak berbeda nyata satu sama lainnya ($P > 0,05$). Jumlah normal rata-rata fetus mencit berkisar antara 5-15 ekor. Pada penelitian ini, didapatkan hasil rata-rata jumlah fetus yaitu 8-9 ekor (gambar 2 dan tabel 2). Oleh karena itu, dapat disimpulkan rata-rata jumlah fetus masih dalam rentang yang normal. Hasil uji statistika varian (ANOVA) satu arah menunjukkan pemberian infusa daun kopi arabika memiliki pengaruh signifikan terhadap berat badan fetus ($P < 0,05$). Salah satu parameter penting untuk mengetahui pengaruh senyawa asing yang tak diinginkan terhadap fetus adalah melalui berat badan fetus, rentang berat badan fetus normal yaitu 0,5-1,5 gr [16]. Kenaikan berat badan fetus dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan yaitu hormon GHRH (*Growth Hormone-Releasing Hormone*) dan GHIH (*Growth Hormone-Inhibiting Hormone*) yang mempengaruhi sel somatotrof dalam memproduksi hormon pertumbuhan [17].

Menurut [18] tanaman yang mengandung senyawa alkaloid, kardenolit, flavonoid, saponin diduga bersifat sitotoksik yang dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang didapatkan, dimana penurunan berat badan fetus kemungkinan disebabkan oleh turunan senyawa alkaloid yaitu kafein, senyawa ini dapat melintasi sawar plasenta, lalu berikatan dengan reseptor, namun karena fungsi organ metabolisme dan sekresi fetus belum sempurna, fetus tidak dapat dimetabolisme sehingga mengakibatkan zat-zat kimia atau asing dapat bertahan lebih lama dan kadarnya menjadi lebih tinggi. Selain itu, kafein juga dapat menghambat hormon pertumbuhan sehingga menyebabkan berat badan fetus rendah (gambar 3 dan tabel 3). Selain kafein, kemungkinan senyawa asam klorogenat pada infusa daun kopi arabika juga dapat menghambat MMP



Gambar 3. Grafik rata-rata berat badan fetus setelah dilaparotomi



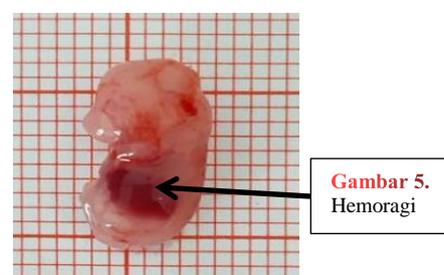
Gambar 4. (a) Fetus normal, (b) Fetus kerdil

(Metaloproteinase matriks-9), protein ini berfungsi memecah matriks ekstraseluler dan membantu dalam perkembangan embrio, serta perkembangan tulang [18].

Berat badan fetus yang rendah turut berkaitan dengan kejadian jumlah fetus mati, dimana semakin rendah berat badan lahir fetus, semakin tinggi probabilitas fetus mati yang menandakan terganggunya perkembangan fetus oleh senyawa asing pada masa organogenesis, hingga menyebabkan kematian sel pada tahap akhir proliferasi. Hal ini dibuktikan setiap peningkatan pemberian konsentrasi infusa daun kopi arabika, menyebabkan kejadian jumlah fetus mati semakin besar. Selain itu, fetus yang mati menunjukkan adanya ketidakmampuan fetus dalam mengganti sel yang rusak dengan yang normal [19]. Ciri-ciri fetus mati ditandai dengan tidak adanya pergerakan pada fetus saat dikeluarkan dari uterus. Hasil penelitian secara berturut-turut pada konsentrasi infusa 2,5% didapatkan fetus mati sebanyak 2 ekor (4,04%), diikuti konsentrasi infusa 5% fetus mati sebanyak 7 ekor (18,38%), dan persentase paling besar pada konsentrasi infusa 10% (24,57%). Meskipun begitu, tidak semua fetus dengan induk yang sama mengalami kematian. Kematian fetus diperkirakan karena faktor kerentanan individu (kepekaan) terhadap suatu senyawa yang terdapat pada daun kopi arabika [10] ([gambar 4](#)).

Abnormalitas lainnya yang ditemukan pada penelitian ini adalah hemoragi. Hemoragi merupakan keluarnya darah dari pembuluh darah, disertai penimbunan dalam jaringan tubuh [21]. Pada kelompok kontrol negatif tidak ditemukan adanya hemoragi. Kelompok konsentrasi infusa daun kopi arabika 2,5% ditemukan 2 ekor fetus hemoragi. Kelompok konsentrasi infusa daun kopi arabika 5% ditemukan adanya 5 kejadian hemoragi pada fetus, sedangkan pada kelompok konsentrasi infusa daun kopi arabika terbesar yaitu 10% ditemukan adanya 16 ekor fetus hemoragi ([gambar 5](#)). Kemungkinan hal ini dipengaruhi oleh pemberian infusa daun kopi arabika dalam dosis tinggi secara berulang dapat menyebabkan terganggunya keseimbangan osmotik. Selanjutnya, dilakukan identifikasi kelainan tulang pada fetus dengan cara fiksasi. Dua pertiga bagian dari fetus difiksasi dengan alizarin merah. Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan adanya kelainan tulang pada semua kelompok fetus setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Fetus normal memiliki tujuh tulang serviks, tiga belas pasang tulang toraks, enam tulang lumbal, empat tulang sacral dan dua atau tiga tulang kaudal [22]. Sepertiga bagian fetus lainnya difiksasi menggunakan larutan Boin's. Hal ini bertujuan untuk mengamati ada atau tidaknya kelainan pada kelopak mata daun telinga, kaki dan jari-jari kaki, sekaligus celah

pada langit-langit (*cleft palate*). Pengamatan dilakukan dengan cara penyayatan dari bagian mulut hingga arah belakang telinga, lalu lidah fetus dibuang, kemudian langit-langit diamati ada atau tidaknya *cleft palate*. Hasil penelitian pemberian infusa daun kopi arabika menunjukkan tidak ada kelainan seperti *cleft palate*, cacat jari-jari kaki, kelopak mata, maupun daun telinga, dan ekor pada semua kelompok fetus setelah dibandingkan dengan kontrol negatif.



Gambar 5. Hemoragi

Kesimpulan

Infusa daun kopi arabika (*Coffea arabica* L.) berpotensi memberikan efek teratogenik pada fetus, yang ditandai dengan rendahnya peningkatan berat badan induk mencit selama kehamilan, rendahnya berat fetus, ditemukan fetus mati dan hemoragi.

Ucapan terimakasih

Terimakasih kepada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi Universitas Dharma Andalas atas terlaksananya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Mousa, A., & Naqash, A. (2019). Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. 4(2):1–20.
- [2] Blanco-castañeda, R., Galaviz-hernández, C., Souto, P. C. S., Lima, V. V., Giachini, F. R., Escudero, C., Alicia, E., Barragán-zúñiga, L. J., Martínez-aguilar, G., Lima, V. V., Giachini, F. R., Escudero, C., Damiano, A. E., & Barragán-, L. J. (2020). Expert Review of Clinical Pharmacology The role of xenobiotic-metabolizing enzymes in the placenta a growing research field. 2433.
- [3] Laelago, T., Yohannes, T., & Lemango, F. (2016). Prevalence of herbal medicine use and associated factors among pregnant women attending antenatal

- care at public health facilities in Hossana Town, Southern Ethiopia: Facility based cross sectional study. *Archives of Public Health*, 74(1), 1–8.
- [4] Bisht, S., & Sisodia, S. (2015). *Coffea arabica*: A wonder gift to medical science. *Journal of Natural Pharmaceuticals*, 1(1): 58.
- [5] Sutomo, & Iryadi, R. (2019). Konservasi Tumbuhan Obat Tradisional Usada Bali. *Puslit Penelitian Konservasi Tumbuhan dan Kebun Raya*, 18(4)
- [6] Defri, I. Palupi, N.S., dan Yuliana N.D. (2021). *Analisis Antioksidan Minuman Kawa Daun Dengan Pendekatan In vitro dan In Silico*. Atlantis Press
- [7] Wenas, D. M., Aliya, L. S., & Janah, U. (2020). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kopi Arabika (*Coffea Arabica* L.) Pada Edema Tikus Antiinflammation Activity of Arabica Coffee (*Coffea Arabica* L.) Leaf Ethanol Extract on Edema of Rat. 31(2): 75–84.
- [8] Pradana, R. (2023). Uji Efek Antipiretik Infusa Daun Kopi Arabika (*Coffea Arabica* L.) Terhadap Mencit Putih Jantan. In Digital Repository Universitas Jambi
- [9] Meliala, L. (2022). Uji Efektivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Daun Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 5(1): 115–121.
- [10] Dillasamola, D. Helmi, A. Dhila, S. (2016). The Effect of Ethanol Extract of beetroot (L) on The Number, Morphology Spermatozoa and Testis Weighin Male Mice (*Mus Musculus*) by Exposure to Heat. *Scholars Research Library*. 380-387.
- [11] Dillasamola, D. A., Almahdy, Desri, A. Diliarosta, S. (2018). Uji Efek Teratogenik Dari Yoghurt Terhadap Fetus Mencit Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Sains Farmasi Klinis*. Hal. 28-32.
- [12] Almahdy, A., Suhatri, dan Maizul. (2004). Uji Aktivitas Teratogenitas Ekstrak Etanol Daun Inggu (*Ruta graveolens* Linn.) Pada Mencit Putih, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 9 (2): 82-87.
- [13] Almahdy, A. (2012). *Teratologi Eksperimental*. Padang: Universitas Andalas Press.
- [14] Surma, S., Oparil, S., (2021). *Coffea* and Arterial Hypertension. Departmen of Medicines, University of Alabama at Brimingham.
- [15] Ariantari, N. P., Erawati., N. W., dan Setyawati. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun *Spondias pinnata* terhadap Berat Badan Mencit Betina Galur Ball selama Kebuntingan, 4(1): 70.
- [16] Akbar, B. (2010). *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press.
- [17] Widyastuti, N., Widiyani T., Listyawati, S. (2006). Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Winstar. FMIPA Universitas Sebelas Maret.
- [18] Egwuiche, R. U., Odetola, A. A., and Erukainure, O. L., (2011). Preliminary Investigation into the Chemical Properties of *Peperonia pellucida* L. *Research Journal of Phytochemistry*. 5(1):48–53
- [19] Chiang, H. M., Lin, T. J., Chiu, C.Y., Chang, C. W., Hsu, K. C., Fan, P. C., & Wena, K. C., (2011). *Coffea arabica* Extract and Its Constituents Prevent Photoaging by Suppressing. *Found and Chemical Toxicology*, (49):309- 318.
- [20] Muna, L. (2010). Uji Teratogenik Ekstrak *Pandanus conoideus* Lam. Varietas Buah Kuning terhadap Perkembangan Embrio Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).
- [21] Widiyani, T., M, Sagi. (2001). Pengaruh aflatoksin B1 terhadap pertumbuhan dan perkembangan embrio dan skeleton fetus mencit (*Mus musculus*). *Tecnusains* 24 (3) 409-427.
- [22] Wilson, J. G., Fraser F. C., (1973). *Handbook of Teratology, Volume 1, General Principles and Ethiology*. New York: Plenum Press.