

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) terhadap Berat Uterus dan Tebal Endometrium Mencit (*Mus musculus* L.)

The Effect of Neem Leaf Ethanol Extract (*Azadirachta indica* A.Juss) Toward Weight of Uterine and Endometrial Thickness Mice (*Mus musculus* L.)

Anis Alfiyanti^{1*}, Agung Janika Sitaswi², Siti Muflichatun Mardiaty²

¹Mahasiswa Program Studi Biologi, Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro

²Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Soedarto, SH. Tembalang-Semarang 50275

*Email : Anisalfiyanti9@gmail.com

Diterima 19 Desember 2018 / Disetujui 22 Januari 2019

ABSTRAK

Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) mengandung bahan aktif seperti flavonoid, triterpenoid, alkaloid, tanin dan saponin yang berpotensi sebagai senyawa antifertilitas. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) terhadap berat uterus dan tebal endometrium mencit (*Mus musculus* L.). Penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 perlakuan yaitu K- (Akuades), K+ (Pil Kontrasepsi), P1, P2 dan P3 (Perlakuan ekstrak etanol daun Mimba dengan dosis 8,4; 11,2 dan 14 mg/kg BB/hari) masing-masing dengan 5 ulangan. Perlakuan diberikan secara oral dengan volume 0,2 mL selama 21 hari. Pemberian pakan dan minum dilakukan secara *ad libitum*. Uterus diisolasi, ditimbang dan dibuat sediaan histologis menggunakan metode paraffin dengan tebal sayatan 5 µm dan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE). Pengukuran tebal endometrium dilakukan pada 6 sayatan di setiap sediaan histologi uterus. Data dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) pada taraf kepercayaan 95% dan uji lanjut DMRT. Hasil analisis menunjukkan paparan bahan uji memberikan pengaruh yang nyata ($p < 0,05$) terhadap tebal endometrium namun tidak berpengaruh nyata ($p > 0,05$) terhadap bobot uterus dan bobot total organ reproduksi. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun Mimba selama 21 hari dapat memengaruhi fertilitas dengan cara menurunkan tebal endometrium.

Kata kunci: daun Mimba, tebal endometrium, bobot uterus

ABSTRACT

Neem leaves (*Azadirachta indica* A. Juss.) contain some active ingredients such as flavonoids, triterpenoids, alkaloids, tannins and saponins compounds that have potencies antifertility. The aim of this study was to examine the effect of neem leaf ethanol extract (*Azadirachta indica* A.Juss) toward weight of uterine and endometrial thickness mice (*Mus musculus* L.). This study was used a Completely Randomized Design consist of 5 treatments group with 4 replications, Namely K-(Aquadest), K+(Contraceptive Pills), P1, P2 and P3 (each were treated by neem leaf ethanol extract with dosage of 8,4; 11,2 and P3 mg/kgBW/day). The treatment was administered orally with 0,2 mL every morning for 21 days. The feeding and drinking in *ad libitum*. The uterus were isolated, weighed and histologically processed using paraffin method with a 5 µm incision thickness and Hematoxylin Eosin (HE) staining. Measurements of endometrial thickness were performed at 6 incisions in each uterine histologically processed. The data was analyzed using Analysis of Variance (ANOVA) at 95% confidence level and continued by DMRT test. The results of the analysis showed that exposure to the test material had a significant effect ($p < 0.05$) on endometrial thickness but did not significantly influence ($p > 0.05$) on uterine weight and total weight of the reproductive organs. This study concluded that the administration of ethanol extract of Mimba leaves for 21 days can affect fertility by reducing endometrial thickness.

Keywords: neem leaves, endometrial thickness, weight of uterine

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis yang kaya akan jenis tanaman obat-obatan, terutama sebagai bahan kontrasepsi. Telah diketahui terdapat 50 tanaman dengan 47 genus dan 32 famili di berbagai negara yang memiliki aktivitas sebagai bahan antifertilitas, salah satunya adalah tanaman Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) (Priya *et al.*, 2012). Hasil penelitian Morovati *et al.* (2008) menyatakan bahwa kandungan di dalam ekstrak daun Mimba memiliki efek antifertilitas, antiimplantasi dan dapat mengakibatkan abortus. Pemanfaatan daun Mimba pun telah banyak dibuktikan di dalam masyarakat sebagai antifertilitas pada pria tanpa menurunkan libido serta mencegah implantasi (Suryawanshi, 2011).

Uji kandungan telah dilakukan pada Laboratorium Balai Penelitian dan Konsultasi Industri (BPKI), dalam kandungan daun mimba terdapat flavonoid 1,56% dan senyawa bioaktif triptenoid 0,39% yang berpengaruh terhadap interfertilitas hewan jantan dan betina (Indah, 2013). Beberapa senyawa yang digunakan sebagai bahan antifertilitas memiliki syarat strukturnya mirip hormon estrogen, memiliki gugus yang dapat menempati reseptor hormon tersebut pada organ reproduksi dan yang paling penting dapat mengganggu sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium atau testis (Lestari, 2001).

Mekanisme kerja senyawa antifertilitas pada uterus adalah dengan cara menstimulasi kontraksi uterus sehingga menghambat pertumbuhan blastosis atau mengganggu pertumbuhan endometrium yang sudah siap menerima zigot (Hudiyantini, 2006). Uterus merupakan suatu struktur saluran muskuler yang diperlukan untuk penerimaan ovum yang telah dibuahi, penyediaan nutrisi dan perlindungan fetus. Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan yaitu membran serosa (perimetrium), miometrium dan endometrium (Muchsin, 2009). Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon yang sedang terjadi pada hewan tersebut (Sitasiwi, 2007). Ketebalan endometrium sangat

dipengaruhi oleh fase pada siklus estrus, dikarenakan terjadi fluktuasi perubahan kadar hormon estrogen dan progesteron pada setiap fasenya (Narulita dan Prihatin, 2017).

Hasil penelitian Markolinda (2005) mengenai penggunaan ekstrak daun mimba dengan dosis 100 mg/kg/BB dan 200 mg/kg/BB yang diberikan secara oral kepada tikus putih betina terbukti mampu mengurangi berat uterus dan berat ovarium. Penurunan berat uterus dan ovarium disebabkan oleh komponen estrogenik yang terdapat pada ekstrak daun mimba. Setyowati dkk. (2015) menyatakan bahwa antiestrogen bekerja secara kompetitif pada lokasi reseptor jaringan sasaran untuk menghalangi aksi aksi steroid estrogen. Efek antiestrogen menyebabkan ovarium inaktif, pertumbuhan folikel dan sekresi estrogen endogen terganggu sehingga ovulasi juga dapat terganggu. Efek lain antiestrogen dapat menyebabkan atrofi endometrium, sehingga meskipun terjadi fertilisasi proses implantasi akan terganggu. Berdasarkan uraian tersebut maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh antifertilitas ekstrak ethanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) terhadap bobot uterus dan tebal endometrium mencit (*Mus musculus L.*)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan selama dua bulan di Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan, Universitas Diponegoro, Semarang. Bahan uji berupa daun mimba yang didapat dari Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang. Sediaan kontrasepsi hormonal sintetis (Pil kontrasepsi), akuades, garam fisiologis NaCl 0.9%, larutan BNF, alkohol, *toluol*, *xylool*, parafin, perekat Canada Balsam, pakan mencit dan air minum. Hewan uji yang digunakan adalah mencit betina galur Swiss Webster berumur 2,5 bulan.

Alat yang diperlukan adalah seperangkat kandang pemeliharaan dan perlengkapannya, tempat pakan dan tempat minum, sekam padi, neraca Ohaus, neraca analitik, pinset, jarum *gavage*, *sputit* volume 1 mL, cawan petri, tabung erlenmeyer, gelas ukur, kompor listrik, gelas benda, blender, oven dan seperangkat alat pembuatan preparat.

Persiapan Hewan Uji

Mencit diaklimasi selama 2 minggu yang bertujuan agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan yang baru sehingga diperoleh hewan percobaan dengan kondisi yang sehat, kemudian diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

Ekstraksi Daun Mimba

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian daun mimba (*Azadirachta indica A. Juss*) dengan kriteria warna daun hijau muda serta daun diambil dari pucuk daun hingga 2-3 tangkai di bawah pucuk. Sampel daun mimba yang telah dikumpulkan dibersihkan dari kotoran, kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 45°C. Daun yang sudah kering kemudian dibuat menjadi serbuk dengan diblender. Ekstraksi daun Mimba menggunakan ethanol 70% dengan metode maserasi. Kristanti (2008) menyatakan bahwa penggunaan ethanol sebagai pelarut karena alkohol merupakan pelarut universal yang baik untuk mengekstraksi semua golongan senyawa metabolit sekunder.

Perlakuan Hewan Uji

Mencit betina dipelihara pada kandang terpisah dengan kepadatan 3 ekor per kandang, setelah diaklimasi dalam kondisi laboratorium selama 2 minggu. Pemberian pakan dan minum dilakukan *ad libitum*. Pemberian perlakuan oral dengan volume 0,2 mL per hewan uji, pada pagi hari (jam 08.00-10.30) selama 21 hari berturut-turut dengan dosis yang telah dihitung sesuai dengan berat mg/kg BB mencit dan setelah 2 hari perlakuan dihentikan. Bobot badan mencit diukur setiap 7 hari sekali. Konsumsi pakan di ukur setiap 3 hari sekali. Konsumsi minum diukur setiap 1 hari sekali. Penimbangan bobot mencit dilakukan dengan menggunakan neraca Ohaus dengan ketelitian 0,1 gram. Penimbangan dilakukan di awal perlakuan, setiap minggu dan akhir perlakuan.

Tahap Pengamatan dan Pembuatan Preparat Ulas Vagina

Rintafiani (2014) menyatakan bahwa Metode ulas vagina mencit (*Mus musculus L.*) dilakukan dengan cara mengambil sampel ulas vagina menggunakan *cotton buds* yang telah dibasahi dengan larutan NaCl 0,9%. *Cotton buds* kemudian diusapkan pada dinding vagina dengan diputar searah jarum jam sebanyak 2-3 kali putaran. Hasil ulasan berupa sel-sel epitel vagina yang terdapat pada *cotton buds* dioleskan tipis dan searah diatas gelas objek yang telah dibersihkan menggunakan alkohol 70%. Pewarna giemsa selanjutnya diteteskan pada preparat dan dibiarkan selama 30 menit. Preparat kemudian dibilas menggunakan akuades dan dikeringkan. Sisa air maupun pewarna giemsa pada preparat dibersihkan menggunakan tisu. Preparat kemudian diamati menggunakan mikroskop untuk mengamati sel epitel yang masih berinti atau telah mengalami kornifikasi sehingga diketahui fase yang dialami mencit.

Keteraturan siklus estrus hewan uji ditentukan dengan mengamati fase penyusun siklus estrus setiap 5 hari sekali, selama 21 hari. Penentuan presentase keteraturan siklus estrus hewan uji selama paparan dilakukan dengan menghitung jumlah hewan uji yang mengalami fase estrus dibandingkan dengan total jumlah hewan uji pada kelompok perlakuan yang sama.

Penimbangan Bobot Uterus

Penimbangan bobot uterus dilakukan dengan mencuci terlebih dahulu uterus menggunakan NaCl 0,9%. Uterus kemudian dikeringkan menggunakan tisu dan diletakkan pada *aluminium foil*. Uterus selanjutnya ditimbang menggunakan timbangan digital untuk mengetahui bobot uterus.

Tahap Pengamatan Preparat dan Pengukuran Tebal Endometrium

Metode yang digunakan untuk pembuatan preparat histologi uterus adalah metode parafin dan pewarnaan Hemotoksilin dan Eosin. Pengambilan data tebal endometrium uterus sesuai dengan metode yang dilakukan oleh Muchsin (2009) dengan cara mengukur tebal lapisan

endometrium pada sediaan histologis uterus dari setiap ekor mencit masing-masing 1 titik. 1 titik terdiri dari 6 sayatan. Setiap 1 sayatan dilakukan pengamatan dengan mengukur tebal endometrium terpendek dan tebal endometrium terpanjang, kemudian dilakukan rata-rata terhadap tebal endometrium uterus.

Analisis Data

Data bobot uterus, bobot total organ reproduksi dan tebal endometrium dianalisis dengan uji One way ANOVA pada taraf kepercayaan 95%. Analisis data tebal endometrium dilanjutkan dengan uji Duncan's Multiple Range Test (DMRT) pada taraf kepercayaan 95%. Analisis data menggunakan program SPSS (Statistical Product of Service Solution)for Windows versi 20.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian mengenai bobot uterus, tebal endometrium dan bobot total organ

reproduksi mencit (*Mus musculus L.*) betina setelah paparan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica Juss.*) dapat dilihat pada Tabel 1. Daun mimba berpotensi sebagai antifertilitas karena terdapat senyawa aktif yang terkandung didalamnya. Ekstrak daun mimba memiliki kandungan senyawa bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan triterpenoid. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian Prasetya dkk. (2011) menunjukkan bahwa kandungan dalam ekstrak daun mimba mengandung bahan aktif flavonoid dan triterpenoid yang mempunyai efek antifertilitas pada hewan betina. Dabhadkhar *et al.* (2015) menyatakan bahwa senyawa antifertilitas merupakan senyawa yang memiliki kemampuan mencegah kesuburan dengan mengganggu beberapa mekanisme reproduksi normal, baik jantan maupun betina. Menurut Herdiningrat (2002) terdapat dua prinsip kerja dari bahan antifertilitas, yaitu merusak sel (efek sitotoksik atau sitostatik) serta mengganggu fungsi hormonalnya (efek hormonal).

Tabel 1. Rerata bobot uterus, tebal endometrium dan bobot total organ reproduksi mencit betina setelah paparan ekstrak etanol daun mimba selama 21 hari

Variabel Penelitian	Perlakuan				
	K- $\bar{X} \pm SD$	K+ $\bar{X} \pm SD$	P1 $\bar{X} \pm SD$	P2 $\bar{X} \pm SD$	P3 $\bar{X} \pm SD$
Tebal Endometrium (μm)	276,32 ^a ± 55,14	296,22 ^a ± 69,26	381,28 ^b ± 28,83	413,76 ^b ± 47,83	237,29 ^a ± 55,42
Bobot Uterus (g)	0,11 ^a ± 0,034	0,14 ^a ± 0,055	0,11 ^a ± 0,034	0,107 ^a ± 0,039	0,097 ^a ± 0,038
Bobot Total Organ Reproduksi (g)	0,168 ^a ± 0,19	0,190 ^a ± 0,62	0,156 ^a ± 0,04	0,145 ^a ± 0,44	0,137 ^a ± 0,38

Keterangan : Data disajikan berupa rata-rata (\bar{X}) ± standar deviasi (SD). Rerata yang diikuti superskrip pada baris yang sama menunjukkan bahwa data tidak berbeda bermakna dengan uji ANOVA pada taraf kepercayaan 95%. K-: kelompok kontrol dengan akuades, K+: kelompok kontrol dengan pil kontrasepsi, P1 : kelompok perlakuan bahan uji dosis 8,4 mg/kgBB, P2 : kelompok perlakuan bahan uji dosis 11,2 mg/kgBB, P3 : kelompok perlakuan bahan uji 14 mg/kgBB

Hafez (2000) menyatakan bahwa mekanisme kerja zat antifertilitas pada organ uterus dapat bersifat interseptif maupun abortivum. Keseimbangan hormon estrogen dan progesteron pada hewan uji sangat diperlukan pada proses implantasi. Progesteron dapat menimbulkan gangguan keseimbangan proliferasi endometrium sehingga mengganggu terjadinya implantasi.

Antiestrogenik yang terdapat dalam ekstrak etanol daun mimba dapat menghambat implantasi pada hewan uji yang memerlukan hormon estrogen untuk proses implantasi.

Hasil ANOVA berdasarkan Tabel 1. menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun Mimba memberikan hasil yang berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap tebal endometrium

mencit. Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa kelompok perlakuan yang memiliki tebal endometrium terendah ditunjukkan pada kelompok perlakuan P3 ($237,29 \pm 55,42$). Penurunan ketebalan endometrium pada kelompok perlakuan P3 (100mg/Kg/BB) diduga disebabkan oleh konsentrasi bahan aktif yang terdapat dalam ekstrak etanol daun mimba berada pada konsentrasi yang lebih tinggi daripada dosis pada kelompok perlakuan yang lain. Hal tersebut sejalan dengan yang dikemukakan oleh Purnomo (2008) bahwa pada umumnya semakin tinggi konsentrasi suatu formulasi maka semakin tinggi pula bahan aktif yang dikandung. Zat aktif tersebut dapat memengaruhi kerja hormon dan metabolisme sel sehingga tebal endometrium rendah.

Kandungan senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak etanol daun mimba berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan triterpenoid diduga mampu memengaruhi ketebalan dinding uterus pada lapisan endometrium. Hal tersebut sesuai dengan pendapat Rusmiati (2011) bahwa ketebalan endometrium yang rendah, akan menyebabkan gangguan pada saat implantasi oleh zigot. Semakin tipis lapisan endometrium maka akan memperkecil terjadinya kebuntingan.

Hasil penelitian Lestari (2001) menyebutkan bahwa senyawa yang dapat digunakan sebagai bahan antifertilitas harus memiliki syarat strukturnya mirip hormon estrogen, memiliki gugus yang dapat menempati reseptor organ reproduksi dan dapat mengganggu sumbu hipotalamus-hipofisis. Hasil penelitian Gruber dkk. (2002) menyebutkan bahwa efek estrogenik terjadi karena adanya ikatan antara fitostrogen dengan reseptor estrogen sehingga terjadi pengaktifan reseptor estrogen. Reseptor estrogen yang telah aktif akan berinteraksi dengan ERE (*Estrogen Response Element*) yang terdapat dalam nukleus sehingga mampu menginduksi ekspresi estrogen responsive gene. Hal tersebut akan memicu terjadinya sintesis estrogen.

Janquiera dan Carneiro (2007) menyatakan bahwa kadar estrogen yang meningkat akan memberikan umpan balik negatif terhadap poros hipotalamus-hipofisis-ovarium yang kemudian akan menurunkan sekresi FSH maupun LH. FSH dan LH berperan dalam sintesis hormon estrogen

dan progesteron pada ovarium. Sitiesis hormon estrogen yang terganggu akan menyebabkan terhambatnya proliferasi sel penyusun dinding dalam uterus atau endometrium.

Berdasarkan hasil penelitian, tebal endometrium pada kelompok perlakuan P3 ($237,29 \pm 55,42$) memiliki hasil yang berbeda nyata jika dibandingkan dengan K(-) dan K(+). Perubahan tebal endometrium diduga juga disebabkan karena adanya senyawa yang terkandung di dalam ekstrak etanol daun mimba yang memiliki sifat sitotoksik. Semakin besar dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan maka semakin besar pengaruh yang ditimbulkan terhadap ukuran tebal endometrium. Rusmiati (2010) menyatakan bahwa senyawa antifertilitas dapat menyebabkan gangguan pada proses ovulasi dan fertilisasi. Pemberian senyawa antifertilitas dalam kurun waktu yang lama dapat menyebabkan atrofi pada ovarium dan uterus, sehingga dapat menyebabkan penurunan proses fertilisasi, gangguan pembelahan sel dan proses implantasi.

Tebal endometrium uterus merupakan faktor utama yang memengaruhi bobot uterus dan bobot total organ reproduksi. Hal tersebut disebabkan karena endometrium uterus merupakan lapisan paling responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, terutama hormon estrogen. Sitaswi (2008) menyatakan bahwa turunnya konsentrasi estrogen dalam darah menyebabkan tidak terjadinya penebalan endometrium dan gangguan sekresi pada kelenjar uterus sehingga uterus mengalami atrofi dan penurunan bobot.

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan fase penyusun siklus estrus di setiap kelompok perlakuan. Beberapa fase penyusun siklus estrus yang terjadi pada penelitian ini antara lain kelompok K(-) dan K(+) mengalami fase estrus, sedangkan kelompok perlakuan P1 dan P2 terjadi fase proestrus dan pada kelompok perlakuan P3 terjadi fase metestrus. Schatten and Constantinescu (2007) menyatakan siklus estrus pada hewan dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik utama yang mempengaruhi siklus estrus adalah umur dan genetik. Faktor ekstrinsik diantaranya adalah fotoperiodisme, suhu dan suplai makanan. Lusiana (2017) menyatakan beberapa faktor yang lain

diantaranya ialah faktor hormon dan perbedaan perlakuan dalam hewan uji.

Narulita dkk. (2017) menyatakan bahwa Fase penyusun siklus estrus memiliki karakteristik yang berbeda-beda, hal tersebut dapat dilihat dari ketebalan endometriurnya dikarenakan terjadi fluktuasi perubahan kadar hormon estrogen dan progesteron pada setiap fasenya. Rahmanisa (2012) menyatakan bahwa proliferasi epitel uterus diatur oleh estradiol. Estradiol akan menginduksi proliferasi sel epitel uterus, sedangkan progesteron akan merangsang diferensiasi lapisan fungsional dan menghambat proliferasi sel epitel. Senyawa antifertilitas yang terdapat di dalam bahan uji diduga akan menghambat estrogen untuk menginduksi proliferasi sel-sel epitel uterus sehingga tebal endometrium rendah.

Hasil penelitian menunjukkan bobot uterus dan bobot total organ reproduksi menunjukkan perbedaan tidak nyata ($p < 0,05$) pada semua kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian bobot uterus dan bobot total organ reproduksi menunjukkan perbedaan. Owens *et al.* (2003) menyatakan bahwa bobot uterus dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain ketebalan lapisan endometrium, lemak, umur mencit, kadar/konsentrasi hormon dan sekret yang dihasilkan oleh kelenjar uterus. Hal tersebut diduga akibat tidak terjadinya proliferasi karena terhambatnya pelepasan FSH dan LH.

Marhaeni (2016) menyatakan bahwa hormon estrogen berperan dalam produksi sekret uterus. Menurut Puspitasdewi (2007) perubahan hormon estrogen pada kelompok perlakuan yang diberi perlakuan senyawa antifertilitas menunjukkan hasil yang berbeda tidak bermakna dengan kontrol akan berdampak pada struktur organ reproduksi berupa berat uterus maupun berat total organ reproduksi. Belardin (2014) menyatakan bahwa proses proliferasi pada endometrium akan memengaruhi berat uterus. Semakin rendah tebal endometrium maka semakin turun berat uterus. Hal tersebut sesuai dalam penelitian ini yang ditunjukkan pada kelompok perlakuan P3.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa paparan ekstrak etanol pada dosis 100 mg/kg BB selama 21 hari menunjukkan hasil berbeda nyata, hal itu menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba dapat memengaruhi fertilitas dengan cara menurunkan tebal endometrium.

DAFTAR PUSTAKA

- Belardin, L.B. 2014. Dose-Dependent Effects And Reversibility Of The Injuries Caused By Nandrolone Decanoate In Uterine Tissue And Fertlity Ofrats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 101(2): 168-177.
- Dabhadkhar D.K., V.G. Thakare, V.S. Zade, A.P. Charjan, M.M. Dhore dan S.M. Deosthale. 2015. Review on Some Ethnobotanical Plants Having Antifertility Activity in Female Albino Rats. *International Research Journal of Science and Engineering* 3(2): 43-46.
- Hafez, E. S. E. 2000. *Semen Evaluation. In: Reproduction In Farm Animals 7 th Edition.* Lippincott Wiliams and Wilkins Maryland, USA
- Herdiningrat, S. 2002. Efek Pemberian Infus Buah Manggis Muda (*Garcinia mangostana* Linn) terhadap Spermatozoa Mencit (*Mus musculus*). *Majalah Andrologi Indonesia* 10:130.
- Hudiyantini, A. 2006. Uji Aktivitas Senyawa Turunan Benzoilkuersetin pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Skripsi.* Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Indah, S.M., M. Sri dan H. Sri. 2013. Pengaruh Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica*) Terhadap Presentase Kebuntingan pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Media Kedokteran Hewan* 2(29).
- Junqueira, L.C. dan J. Carneiro. 2007. *Histologi Dasar Edisi 10.* EGC, Jakarta.
- Kristanti, A.N. 2010. Potensi Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiata (L) Urban*) Dosis Tinggi Sebagai Antifertilitas Pada

- Mencit (*Mus musculus*) Betina. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Lestari, U. 2001. Suatu Kajian: Isolat Tumbuhan sebagai bahan Antifertilitas. *Jurnal MIPA, Matematika dan Pengajarannya* 30(1): 27.
- Lusiana, N. 2017. Pengaruh Fitoestrogen Daging Buah Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Sinkronisasi Siklus Estrus Mencit (*Mus musculus* L.) Betina. *Jurnal Klorofil* 1(1):24-31.
- Marhaeni, G.A. 2016. Keputihan pada Wanita. *Jurnal Skala Husada* 13(1): 30-38.
- Markolinda, Y. 2005. Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) Menurunkan Berat Uterus dan Ovarium pada Tikus Putih Betina. *Tesis*. Universitas Udayana, Bali.
- Morovati, M., M. Mahmond dan K.M. Ghazy. 2008. Sterility and Abortive Effects of the Commercial Neem (*Azadirachta indica* A. Juss) Extract NeemAzal- T/S on Female Rat (*Rattus norvegicus*). *Turkey Journal Zoology* 32: 155-162.
- Muchsin, R. 2009. Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamate terhadap Histologi Endometrium Mencit (*Mus musculus* L.). *Tesis*. Medan.
- Narulita, E. dan J. Prihatin. 2017. Kontrasepsi Hormonal: Jurnal, Fisiologi dan Pengaruhnya bagi Rahim. UPT Penerbitan Universitas Jember, Jember.
- Narulita, E., J. Prihatin dan R.S. Dewi. 2016. Pemanfaatan Hasil Induksi Hormon Estrogen terhadap Kadar Estradiol dan Histologi Uterus Mencit (*Mus Musculus*) sebagai Buku Suplemen Sistem Reproduksi di SMA. *Jurnal Bioedukatika* 2(4): 1-7.
- Owens, William, J. Ashby, J. Odum dan L. Onyon. 2003. The OECD Program to Validate the Rat Uterotrophic Bioassay. Phase 2: Dietary Phytoestrogen Analyses. *Enviromental Health Perspectives* 111(12): 1559-1567.
- Prasetya, B.F., N. Husen dan S. Supyan. 2011. Identifikasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A.juss) menggunakan Kromatografi Gas-Spektrofotometri Massa. *Jurnal Fitofarma* 1: 24-32.
- Priya, G.K., Saravanan dan C. Renuka. 2012. Medicinal Plants With Potential Antifertility Activity-A riview Of Sixteen Years Herbal Medicine Research (1994-2000). *Int. Journal Pharmacy Technology Research* 4: 485-488.
- Purnomo, B. 2008. *Patofisiologi Konsep Penyakit Klinis*. EGC, Jakarta.
- Puspitadewi, Sinthia. 2007. Potensi Agensia Anti Fertilitas Biji Tanaman Jarak (*Jatropha curcas*) dalam Mempengaruhi Profil Uterus Mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster. *Skripsi*. Universitas Diponegoro, Semarang.
- Rahmanisa, S. 2012. Efek Ekstrak Kunyit terhadap Ketebalan dan Jumlah Sel Epitel Luminal Endometrium Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Fase Estrus. *Prosiding Hasil Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat*. Unila, Lampung.
- Rintafiani. 2014. Siklus Estrus pada Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Perkembangan Hewan* 1-4.
- Rusmiati. 2010. Pengaruh Ekstrak Metanol Kulit Kayu Durian (*Durio zibethinus* Murr) pada Strukstur Mikroanatomi Ovarium dan Uterus Mencit (*Mus musculus* L.) Betina. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia* 4(1).
- Schatten, H. dan G.M. Constantinescu. 2007. *Comparative Reproductive Biology*. Blackwell Publishing, USA.
- Setyowati, W.A.E., R.D.A. Sri, Ashadi, M. Bhakti dan H. Arif. 2015. Aktivitas Antifertilitas Kontrasepsi dari Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr) Varietas Petruk. *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VII*.

- Sitasiwi, A.J. 2008. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17- β dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus*) selama Satu Siklus Estrus. *Buletin Anatomi Fisiologi* XVI (2): 38-45.
- Suryawanshi, J.A.S. 2011. Neem-Natural Contraceptive for Male and Female- an Overvier. *Int. Journal Biomol dan Biomed* 1: 1-6.