

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH (*Piper betle L.*)
TERHADAP JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL PRIMER DAN
SEKUNDER PADA OVARIUM MENCIT BETINA (*Mus musculus L.*)**

(Skripsi)

MUHAMMAD RIZKI

2217021133



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2026**

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH (*Piper betle L.*) TERHADAP JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL PRIMER DAN SEKUNDER PADA OVARIUM MENCIT BETINA (*Mus musculus L.*)

Oleh

MUHAMMAD RIZKI

Indonesia merupakan salah satu negara dengan jumlah penduduk terbesar di dunia sehingga diperlukan upaya pengendalian pertumbuhan penduduk termasuk pemanfaatan bahan alam. Daun sirih (*Piper betle L.*) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memengaruhi sistem reproduksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih terhadap pertumbuhan dan perkembangan folikel pada ovarium mencit betina. Penelitian menggunakan 20 mencit betina (*Mus musculus L.*) berusia 2-3 bulan dan berat badan 25 - 30gram, yang dibagi kedalam empat kelompok, yaitu kontrol, P1, P2, dan P3 yang diinduksi dengan dosis ekstrak masing - masing sebanyak 9 mg/ 30grBB, 12 mg/ 30grBB, dan 15 mg/ 30grBB selama 14 hari. Parameter yang diamati meliputi jumlah dan diameter folikel primer dan sekunder berdasarkan preparat histologi. Data dianalisis menggunakan uji statistik ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diameter rata-rata folikel sekunder lebih tinggi dibandingkan folikel primer, yang menggambarkan perbedaan tingkat perkembangan folikel antar ovarium. Selain itu, terdapat perbedaan distribusi jumlah folikel antar kelompok perlakuan, yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirih pada dosis yang berbeda memberikan respons biologis yang bervariasi terhadap dinamika pertumbuhan folikel ovarium mencit betina.

Kata Kunci: *Piper betle L.*, folikel ovarium, mencit betina.

ABSTRACT

THE EFFECT OF ETANOL EXTRACT BETEL LEAF (*Piper betle L.*) ON THE NUMBER AND DIAMETER OF OVARIAN PRIMARY AND SECONDARY IN FEMALE MICE (*Mus musculus L.*)

By

MUHAMMAD RIZKI

Indonesia is one of the countries with the largest population in the world, so efforts are needed to control population growth, including the use of natural resources, are needed. Betel leaf (*Piper betle L.*) is known to contain bioactive compounds that have the potential to affect the reproductive system. This study aims to determine the effect of betel leaf ethanol extracts administration on follicle growth and development in female follicles in the ovaries of female mice. The study used 20 female mice (*Mus musculus L.*) aged 2-3 months and weighing 25-30 grams, which were divided into four groups, namely control, P1, P2, and P3, which were induced with doses of extract of 9 mg/30 g BW, 12 mg/30 g BW, and 15 mg/30 g BW for 14 days. The parameters observed included the number and diameter primary and secondary of follicles based on histological preparations. The data were analyzed using ANOVA statistical test. The result showed that the average diameter of secondary follicles was higher than that of primary follicles, illustrating differences in follicle development levels between ovaries. Additionally, there were differences in the distribution of follicle numbers between treatment groups, indicating that administration of betel leaf ethanol extract at different doses produced varying biological responses to the growth dynamics of female mice ovaries follicles.

Keywords: *Piper betle L.*, ovarian follicles, female mice.

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH (*PIPER
BETLE L.*) TERHADAP JUMLAH PERTUMBUHAN DAN DIAMETER
FOLIKEL PRIMER DAN SEKUNDER PADA OVARIUM MENCIT BETINA
(*Mus musculus L.*)**

Oleh

MUHAMMAD RIZKI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

Jurusan Biologi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle L.*) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel Primer dan Sekunder Pada Ovarium Mencit Betina (*Mus musculus L.*)

Nama Mahasiswa : Muhammad Rizki

Nomor Pokok Mahasiswa : 2217021133

Program Studi : S1 Biologi

Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

A blue ink signature of Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.

Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP. 1966030551991032001

Pembimbing II

A black ink signature of Primasari Pertiwi, S.Pd., M.Si.

Primasari Pertiwi, S.Pd., M.Si
NIP. 199307212022032007

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA

A black ink signature of Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.

Dr. Jani Master, S.Si., M.Si
NIP.198301312008121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.



.....

Sekretaris : Primasari Pertiwi, S.Pd., M.Si.



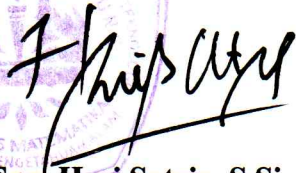
.....

Penguji Utama : Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed



.....

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **1 April 2026**

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Rizki
NPM : 2217021133
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul :

**“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH (*Piper betle*
L.) TERHADAP JUMLAH DAN DIAMETER FOLIKEL PRIMER DAN
SEKUNDER PADA OVARIUM MENCIT BETINA (*Mus musculus L.*)”**

Merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Seluruh data, analisis, dan pembahasan yang terdapat dalam skripsi ini disusun berdasarkan hasil penelitian dan sumber ilmiah yang telah dicantumkan sesuai dengan kaidah penulisan akademik.

Apabila di kemudia hari terbukti bahwa pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bandar Lampung, 1 April 2026

Yang menyatakan,



Muhammad Rizki
NPM.2217021133

RIWAYAT HIDUP



Muhammad Rizki, lahir di Bandar Lampung, 16 Maret 2003. Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara pasangan Bapak Rebo dan Ibu Zaudah. Penulis beralamat di Rajabasa Nunyai, Kota Bandar Lampung. Penulis menempuh pendidikan pertama di Sekolah Dasar di SD Negeri 2 Way Dadi pada tahun 2010 - 2016. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 25 Bandar Lampung pada tahun 2016 - 2019. Penulis melanjutkan pendidikan kejenjang Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 14 Bandar Lampung pada tahun 2019 - 2022. Selama menempuh pendidikan di SMA, penulis menjabat sebagai Ketua Bidang 1 OSIS pada periode 2020 - 2021. Pada tahun 2022, penulis resmi diterima sebagai mahasiswa di Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menempuh pendidikan tinggi di Jurusan Biologi, penulis pernah menjadi asisten praktikum pada mata kuliah, Fisiologi Hewan, Mikrobiologi Lingkungan, dan Keterampilan Kerja Lab (KKL). Penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Perusahaan Daerah Air Minum (PDAM Way Rilau Kota Bandar Lampung) pada Desember 2024 - Januari 2025 dengan judul “Optimalisasi Senyawa Klorida Dalam Menurunkan Jumlah *E.Coli* dan *Coliform* Pada Sistem Perpompaan Instalansi Pengelolaan Air Bersih Pada Perumda Air Minum Way Rilau”. Pada bulan Juli -

Agustus 2025 penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Sumur Putri, Kecamatan Teluk Betung Selatan, Kota Bandar Lampung, Provinsi Lampung. Selain aktif mengikuti kegiatan akademik, penulis juga terlibat dalam kegiatan kemahasiswaan. Penulis merupakan anggota organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) pada bidang Sains dan Teknologi pada tahun 2022 - 2023. Selain dalam kegiatan di tingkat jurusan penulis juga aktif dalam Unit Kegiatan Mahasiswa sebagai anggota UKM PIK R RAYA Unila pada tahun 2024 - 2025.

MOTTO

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(Qs. Al - Baqarah : 286)

“Terkadang kita memaksa untuk bertahan karena merasa sudah terlanjur cinta.
Padahal cinta selalu bisa di mulai kembali dengan orang yang lebih baik dan lebih
kita butuhkan”
(Emha Ainun Najib)

“ Tidak ada yang lebih indah, kecuali tumbuh menjadi versi terbaik dari kita yang
tidak pernah orang lain kira”

“Hiduplah seolah - olah akan mati esok, belajarlh seolah - olah akan hidup
selamanya”
(Mahatma Gandhi)

PERSEMBAHAN

Dengan segala puji dan segala rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan kesempatan, nikmat, rezeki, serta kemudahan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Karya ini penulis persembahkan kepada kedua orangtua tercinta, Bapak Rebo dan Ibu Zaudah, yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, serta perhatian dalam setiap langkah dan perjalanan hidup penulis. Kepada kedua kakak tersayang, Eka Mei Ratnasari dan Reffan Dwi Susilo, yang selalu memberikan warna, dan pembelajaran berharga agar penulis terus berusaha menjadi pribadi yang lebih baik.

Almamater tercinta, Universitas Lampung, yang akan selalu penulis banggakan.

SANWACANA

Bismillahirrahmanirrahim. Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan ridha – Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle L.*) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel Primer dan Sekunder Pada Ovarium Mencit Betina (*Mus musculus L.*)**” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar - besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini:

1. Kedua orang tua Bapak Rebo dan Ibu Zaudah yang selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat serta pengorbanan yang tidak ternilai bagi penulis.
2. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku Pembimbing I yang telah memberikan perhatian dan ilmu serta arahan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Primasari Pertiwi, M.Si., selaku Pembimbing II yang telah memberikan, bimbingan, arahan, motivasi, serta saran kepada penulis.

5. Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku Pembahas yang telah memberikan banyak masukan, saran, serta motivasi kepada penulis.
6. Prof. Tugiyono, Ph.D., selaku dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis.
7. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
8. Bapak Dr. Jani Master, M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
9. Ibu Dr. Kusuma Handayani, M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
10. Kedua kakak penulis, Eka Mei Ratnasari M.Pd., dan Reffan Dwi Susilo S.Pd., yang selalu memberikan dukungan, doa, dan semangat kepada penulis.
11. Rekan-rekan seperjuangan Biologi C yang telah memberikan kebersamaan, dukungan, dan semangat kepada penulis selama menempuh perkuliahan.
12. Rekan-rekan penelitian mencit, semoga kebersamaan dan kerja sama yang telah dilalui selama penelitian dapat menjadi pengalaman yang berharga bagi kita semua.
13. Rekan terkasih Shinta Flora Oktavina, yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di masa mendatang.

Bandar Lampung, 1 April 2026

Penulis,

Muhammad Rizki
2217021133

DAFTAR ISI

ABSTRAK	ii
LEMBAR PENGESAHAN	v
RIWAYAT HIDUP.....	viii
MOTTO	x
PERSEMBAHAN.....	xi
SANWACANA.....	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Tujuan	2
1.3 Kerangka Pikir	3
1.4 Hipotesis	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman sirih (<i>Piper betle L.</i>)	5
2.2.1 Klasifikasi	5
2.2 Morfologi	5
2.3 Senyawa Kimia Daun Sirih	7
2.4 Pengertian Folikel.....	8
2.5 Folikel dan Siklus Menstruasi	8

2.6 Mekanisme Pertumbuhan Folikel.....	9
2.7 Peranan Hormon Pada Folikel.....	14
2.8 Morfologi Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	16
2.9 Klasifikasi.....	17
III. METODE PERCOBAAN	19
3.1 Waktu dan Tempat	19
3.2 Alat dan Bahan.....	19
3.2.1 Alat.....	19
3.2.2 Bahan	20
3.3 Prosedur Penelitian	20
3.3.1 Rancangan Penelitian.....	20
3.3.2 Dosis Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirih	20
3.3.3 Parameter Penelitian	22
3.4 Alur Penelitian	22
3.4.1 Tahap Persiapan	22
3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih	23
3.4.3 Pemberian Perlakuan	23
3.5 Pengamatan.....	25
3.6 Analisis Data.....	25
3.7 Diagram Alir Penelitian	27
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Hasil Penelitian.....	28
4.2 Pembahasan	35
V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
5.1 Kesimpulan.....	44
5.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Dosis Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Sirih (<i>Piper betle L.</i>).....	21
2. Rata - rata jumlah folikel primer pada mencit setelah diberi ekstrak daun sirih.....	28
3. Rata - rata jumlah folikel sekunder pada mencit setelah diberi ekstrak daun sirih	29
4. Rata - rata diameter folikel primer pada mencit setelah diberi ekstrak daun sirih	30
5. Rata - rata diameter folikel sekunder pada mencit setelah diberi ekstrak daun sirih	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Daun Sirih <i>Piper betle L</i>	6
2. Struktur Flavonoid	7
3. Peranan Hormon Terhadap Siklus Menstruasi	9
4. Folikel Primordial mamalia.....	10
5. Folikel Primer mamalia.....	10
6. Folikel Sekunder mamalia.....	11
7. Folikel Tersier mamalia.....	12
8. Folikel De Graff mamalia	13
9. Folikel Korpus Luteum mamalia	13
10. Skema Perkembangan Folikel.....	14
11. <i>Mus musculus L</i>	18
12. Diagram Alir Penelitian.....	27
13. Rata - rata jumlah folikel primer mencit setelah diberikan ekstrak daun sirih	30
14. Rata - rata diameter folikel sekunder mencit setelah diberi ekstrak daun sirih	32
15. Struktur histologi folikel mencit setelah diberikan ekstrak daun sirih dengan pembesaran 40x	32
16. Folikel primer.....	33
17. Folikel sekunder.....	33
18. Folikel primer.....	33

19. Folikel sekunder	33
20. Folikel Primer.....	34
21. Folikel sekunder	34
22. Folikel Primer.....	34
23. Folikel Sekunder	34
24. Folikel Primer.....	34
25. Folikel Sekunder	34
26. Folikel Primer.....	34
27. Folikel primordial.....	34
28. Folikel Primer.....	35
29. Folikel Sekunder	35
30. Folikel Primer.....	35
31. Folikel Sekunder	35
32. Hasil ANOVA jumlah folikel primer.....	52
33. Hasil ANOVA jumlah folikel sekunder.....	52
34. Hasil ANOVA diameter folikel primer	52
35. Hasil ANOVA diameter folikel sekunder.....	52
36. Proses <i>Trimming</i>	52
37. Proses peletakkan di <i>Embedding casset</i>	52
38. Proses <i>Clearing</i>	53
39. <i>Embedding</i>	53
40. <i>Cutting</i>	53
41. Pewarnaan	53
42. Pengamatan	53
43. Hasil Preparat Histologi	53
44. Determinasi daun sirih	55
45. Surat Keterangan Strain Mencit.....	56

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Pertumbuhan penduduk yang terus meningkat menjadi perhatian dalam kajian biologi reproduksi, khususnya terkait mekanisme pengaturan fungsi sistem reproduksi betina. Salah satu aspek penting dalam sistem reproduksi adalah proses folikulogenesis, yaitu rangkaian perkembangan folikel ovarium yang berperan dalam pematangan oosit serta keseimbangan hormon reproduksi. Proses ini sangat dipengaruhi oleh regulasi hormonal dan faktor lingkungan, di mana gangguan keseimbangan hormon dapat berdampak pada siklus ovarium, perubahan dinamika folikel, serta fungsi ovarium secara keseluruhan (Ayu, 2025). Oleh karena itu, kajian terhadap agen yang mampu memengaruhi proses biologis reproduksi menjadi penting untuk memahami mekanisme pengaturan fungsi ovarium. Penelitian Saraswati *et al.*, (2017), melaporkan bahwa senyawa bioaktif yang berasal dari bahan alam dapat memengaruhi lingkungan mikro ovarium dan regulasi lokal folikulogenesis. Salah satu tanaman yang menarik untuk dikaji adalah daun sirih (*Piper betle L*), yang diketahui mengandung senyawa aktif dan secara tradisional dilaporkan memiliki aktivitas biologis terhadap sistem reproduksi betina (Putri *et al.*, 2021).

Bahan herbal atau bahan alami telah lama dikaji dalam bidang biologi reproduksi karena kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi memengaruhi fungsi sistem reproduksi. Senyawa aktif dari tumbuhan diketahui dapat berperan sebagai modulator biologis yang berkerja melalui mekanisme hormonal mau non hormonal, tanpa melibatkan intervensi fisik secara langsung. Oleh sebab itu pemanfaatan bahan alam menjadi perhatian dalam penelitian reproduksi, khususnya dalam memahami

pengaruhnya terhadap proses biologis ovarium dan perkembangan folikel (Hermanto dkk., 2023).

Senyawa antioksidan memiliki peran penting dalam melindungi sel dari kerusakan akibat paparan radikal bebas, termasuk sel-sel penyusun ovarium. Perlindungan terhadap stress oksidatif diperlukan untuk menjaga integritas sel granulosa dan oosit selama proses folikulogenesis. Ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) diketahui mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin yang memiliki aktivitas biologis terhadap jaringan reproduksi. Pada penelitian (Wulandari, 2020) melaporkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat memengaruhi fungsi ovarium serta dinamika pertumbuhan dan pematangan folikel melalui berbagai jalur regulasi biologis.

Secara mekanistik, kandungan bioaktif daun sirih (*Piper betle L.*) diduga dapat memengaruhi regulasi hormon reproduksi, seperti hormon folikel perangsang (FSH), *luteinizing hormone* (LH), dan estrogen, yang berperan penting dalam proses pematangan folikel. Gangguan terhadap keseimbangan hormon tersebut berpotensi menghambat perkembangan folikel (Ahren *et al.*, 2014). Penurunan kadar estrogen dapat menyebabkan folikel tidak memperoleh stimulus hormonal yang optimal untuk berkembang. Dalam kondisi tertentu metabolit aktif juga dapat berperan sebagai prooksidan apabila diberikan dalam dosis tinggi, sehingga memicu stres oksidatif yang berdampak pada kerusakan sel granulosa atau oosit dan mempercepat terjadinya kematian sel folikel (Mangaratua dan Fransiskus 2008).

1.2 Tujuan

Adapun tujuan dilakukan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap jumlah folikel primer dan sekunder ovarium pada mencit betina (*Mus musculus L.*).

2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap diameter folikel primer dan sekunder ovarium pada mencit betina (*Mus musculus L.*)

1.3 Kerangka Pikir

Pertumbuhan folikel merupakan kondisi dimana folikel yang belum matang, yang berisi sel telur, berkembang menjadi folikel matang. Proses ini melibatkan serangkaian perubahan pada folikel, mulai dari folikel primordial hingga folikel de Graaf yang matang dan siap dilepaskan saat ovulasi. Daun sirih (*Piper betle L.*) merupakan tumbuhan tradisional yang tumbuh di Indonesia dan familiar di kalangan masyarakat, daun sirih (*Piper betle L.*) memiliki kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, saponin, tanin, dan minyak atsiri yang terdapat aktivitas antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi. Mencit merupakan hewan yang memiliki siklus reproduksi atau birahi yang pendek sekitar empat – lima hari, mudah ditemukan, dan memiliki karakteristik fisiologi yang mirip dengan manusia, hal ini menjadi salah satu alasan mengapa menggunakan mencit pada percobaan ini, percobaan yang diberikan antara lain pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap 20 ekor mencit. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan data konversi, daun sirih yang diambil adalah daun bagian ke tiga dari pucuk (Wati dkk 2024), setelah itu daun sirih (*Piper betle L.*) dicuci hingga bersih untuk menghindarkan kontaminasi, dan dijemur yang bertujuan untuk mengeringkan daun sirih selama 5 hari. Pengeringan dilakukan di *Green House* Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Setelah kering dilanjutkan dengan penggilingan daun sirih (simplisia) dan maserasi produk akhir yaitu ekstrak etanol daun sirih. Perlakuan diberikan selama 14 hari kemudian dilakukan pembedahan dan pembuatan preparat histopatologi jaringan folikel pada mencit. Parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah jumlah folikel, luas diameter folikel primer dan

sekunder mencit sebelum dan sesudah pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*).

1.4 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) berpengaruh terhadap jumlah folikel primer dan sekunder ovarium pada mencit betina (*Mus musculus L.*).
2. Pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) pada dosis yang berbeda berpengaruh terhadap ukuran diameter folikel primer dan sekunder ovarium mencit betina (*Mus musculus L.*).

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman sirih (*Piper betle L.*)

2.2.1 Klasifikasi

Menurut Tjitrosoepomo (1993) klasifikasi daun sirih adalah sebagai berikut

Kingdom	: Plantae
Division	: Spermatophyta
Sub-division	: Angiospermae
Class	: Magnoliopsida
Sub-class	: Magnolilidae
Order	: Piperales
Familia	: Piperaceae
Genus	: Piper
Species	: <i>Piper betle L.</i>

2.2 Morfologi

Tanaman sirih (*Piper betle L.*) adalah tanaman asli Indonesia yang tumbuh merambat pada batang pohon lain, bentuk daun menyerupai jantung dan berwarna hijau. Tanaman Sirih tersebar di seluruh wilayah Indonesia dan sering ditemukan di pekarangan rumah. Tanaman sirih dapat mencapai ketinggian hingga 15 m dan mempunyai batang berwarna coklat kehijauan yang beruas sebagai tempat keluarnya akar. Tanaman sirih memiliki ciri morfologi berupa tangkai daun panjang, tepi daun rata, ujung daun meruncing, pangkal daun

berlekuk, tulang daun menyirip, serta daging daun yang tipis (Agustina dkk., 2016). Permukaan daun berwarna hijau dan licin, sedangkan batangnya berwarna hijau kecoklatan dan permukaan kulit yang kasar dan berkerut. Daun sirih yang tumbuh subur umumnya berukuran lebar antara 8 cm-12 cm dan panjangnya 10 cm-15 cm. Tulang daun bagian bawah licin, berwarna putih, dengan ukuran panjang sekitar 5 cm-18 cm dan lebar 2,5 cm-10,5 cm. Bunga tanaman sirih berbentuk bulir yang tumbuh soliter diujung cabang dan berhadapan dengan daun. Daun pelindungnya berbentuk lingkaran, bundar telur terbalik atau lonjong, panjang sekitar 1 mm. Bulir jantan memiliki panjang tangkai 2,5cm -3 cm dengan benang sari sangat pendek. Sedangkan bulir betina memiliki tangkai sekitar 2,5 cm-6 cm. Kepala putik berjumlah 3 hingga 5, berbentuk bulat dengan ujung gundul. Bulir yang telah masak berambut kelabu, rapat, dan memiliki ketebalan sekitar 1 cm-1,5 cm. Biji tanaman sirih tersusun membentuk lingkaran (Ningtias *et al.*, 2014).

Menurut Rahyuni (2013), masyarakat Indonesia memiliki kebiasaan hidup yang erat kaitannya dengan pemanfaatan berbagai jenis tumbuhan sebagai bahan pengobatan tradisional. Salah satu tumbuhan yang banyak dimanfaatkan adalah sirih dari famili *Piperaceae*. Daun sirih umumnya digunakan sebagai obat herbal maupun untuk keperluan sehari-hari. Adapun morfologi tanaman sirih dapat dilihat pada Gambar 1.

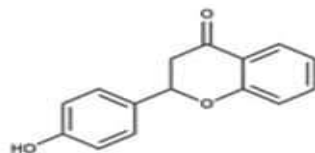


Gambar 1 Daun Sirih *Piper betle L.* (Rangkuti, 2023).

Tanaman sirih *Piper betle L* memiliki morfologi khas dengan daun berbentuk jantung dan permukaan daun berwarna hijau mengilap. Secara umum, karakteristik morfologi tanaman ini telah banyak dijelaskan oleh para peneliti, salah satunya Chibber (1912), yang menyebutkan bahwa daun sirih memiliki tangkai panjang, permukaan licin, serta batang berwarna hijau kecoklatan dengan tekstur kasar.

2.3 Senyawa Kimia Daun Sirih

Ekstrak daun sirih (*Piper betle L*) mengandung senyawa steroid /terpenoid, alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan minyak atsiri yang terbukti sebagai senyawa antifertilitas tradisional (Longdong dkk., 2017). Flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin, zat-zat ini berefek sitotoksik, anti androgen atau berefek estrogenik dengan mengganggu fungsi ovarium, uterus atau vagina (Lohiya *et al.*, 2006). Pada penelitian Koeman (1993) menyatakan bahwa flavonoid merupakan senyawa yang memiliki kesamaan struktur dengan hormon estrogen tetapi tidak menstimulasi reseptor tersebut. Hal tersebut menyebabkan jumlah estrogen bebas meningkat dalam darah sehingga akan menimbulkan umpan balik negatif pada sekresi GnRH. Gangguan sekresi GnRH akan menekan hormon FSH yang merangsang pertumbuhan sel granulosa pada folikel ovarium sehingga perkembangan folikel terganggu Modupe (2015). Adapun struktur Flavonoid dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 Struktur Flavonoid (Fisher Scientific 2022)

2.4 Pengertian Folikel

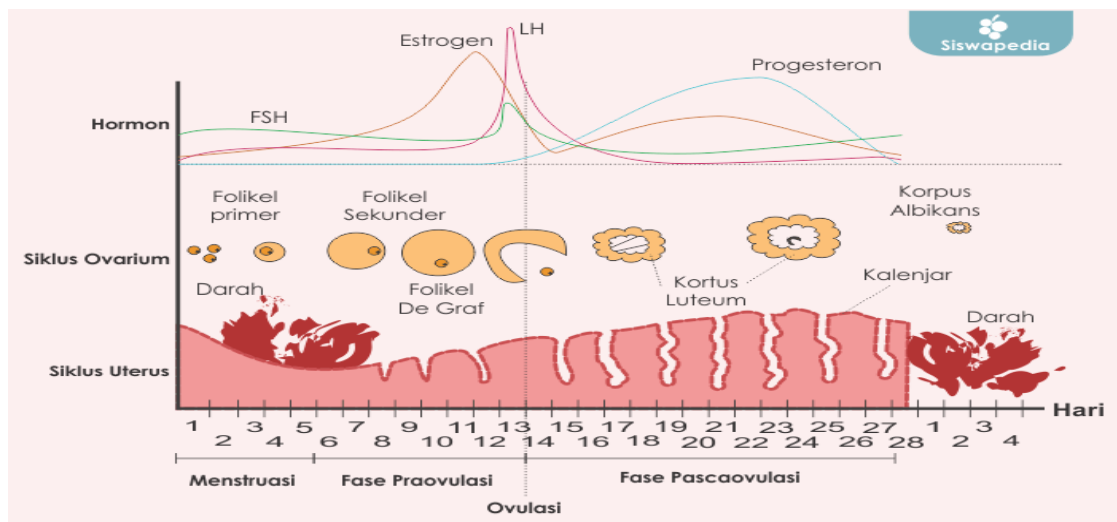
Folikel merupakan sebuah kantung yang berisi cairan yang berada di dalam kantung wanita, perkembangan folikel sangat penting sebagai pematangan oosit dan pelepasannya dari folikel saat ovulasi. Perkembangan folikel dimulai sejak berada di kandungan dan mempunyai sekitar 400.000 folikel dalam pembentukan dan perkembangannya folikel mengeluarkan hormon-hormon seperti estrogen dan progesteron, yang memengaruhi siklus menstruasi masing-masing berpotensi untuk melepaskan sel telur yang siap dibuahi, jumlah dan ukurannya merupakan bagian penting dalam potensi untuk menghasilkan generasi baru (Satria dan Meirizia 2024).

2.5 Folikel dan Siklus Menstruasi

Dalam proses perkembangan dan pertumbuhan folikel ovarium, siklus menstruasi merupakan indikator terjadinya pematangan serta degenerasi sel ovum. Ovum yang menandakan masa subur dan siap untuk dibuahi oleh sperma. Apabila pembuahan (fertilisasi) tidak terjadi, maka ovum akan mengalami degenerasi yang diikuti oleh peluruhan dinding endometrium, sehingga dimulailah siklus menstruasi berikutnya.

Siklus menstruasi dibagi menjadi dua fase utama, yaitu fase proliferasi (folikuler) dan fase luteal. Pada fase folikuler, beberapa folikel ovarium mulai berkembang, dan proses pematangannya distimulasi oleh hormon FSH (*follicle stimulating hormone*), yang diproduksi serta disekresikan oleh kelenjar hipofisis di otak. Folikel yang berkembang akan menghasilkan hormon estrogen ke dalam aliran darah, dengan kadarnya meningkat seiring bertambahnya ukuran folikel. Peningkatan kadar estrogen kemudian memberikan umpan balik negatif kepada kelenjar hipofisis untuk menurunkan produksi FSH dan sebaliknya, merangsang sekresi hormon *luteinizing hormone* (LH) (Lohiya *et.al* 2006).

Seperti yang disebutkan di atas pada awalnya ada beberapa folikel yang berkembang. Akan tetapi, hanya satu folikel yang akan matang dan melepaskan sel telur (ovulasi). Dengan keluarnya LH, folikel yang paling dominan akan lanjut berkembang hingga tahap akhir dan mengalami ovulasi. Ovulasi biasanya terjadi sekitar hari ke-14, yang dihitung dari hari pertama menstruasi terakhir. Sedangkan fase luteal terjadi di bagian kedua siklus menstruasi, fase ini dimulai sekitar hari ke-15 dari siklus 28 hari dan berakhir saat wanita mengalami menstruasi. Fase luteal ini berfungsi untuk mempersiapkan rahim dengan memberikan ruang yang nyaman bagi calon bayi dengan menebalkan lapisan rahim untuk mempersiapkan kehamilan (Ramdhani, dkk., 2025). Adapun peranan hormon terhadap siklus menstruasi dapat dilihat pada Gambar 3.



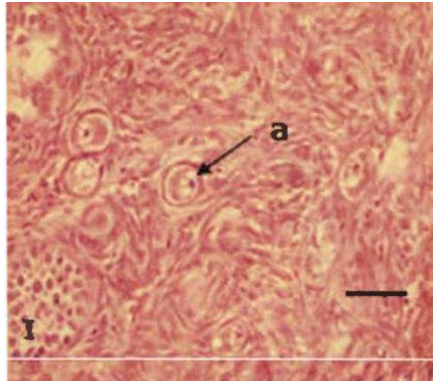
Gambar 3 Peranan Hormon Terhadap Siklus Menstruasi (Desi, 2020).

2.6 Mekanisme Pertumbuhan Folikel

Folikel Primordial

Folikel pertama yang terdapat pada ovarium wanita adalah folikel primordial yaitu tahap paling awal dalam perkembangan folikel. Folikel ini dikelilingi oleh satu lapisan sel folikular pipih. Dalam satu siklus ovarium, folikel primordial dapat berkembang menjadi sekitar 15 folikel primer, namun umumnya hanya satu folikel yang akan mencapai kematangan dan berkembang menjadi oosit.

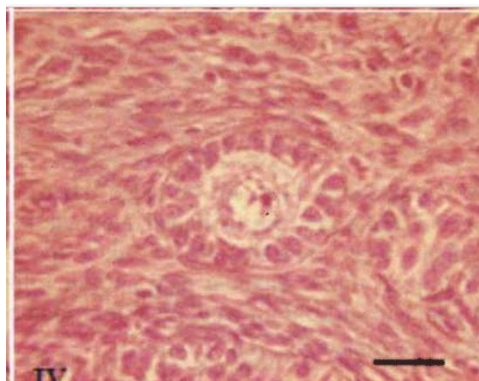
Pada tahap ini, oosit mengalami fase meiosis, tetapi hanya berlangsung hingga fase profase 1, siklus ini akan berhenti sampai masa pubertas tercapai (Marco dan Jeffry, 2016) struktur histologi folikel primordial dapat dilihat pada Gambar 4 dibawah ini:



Gambar 4 Folikel Primordial mamalia (Hammy dkk., 2010).

Folikel Primer

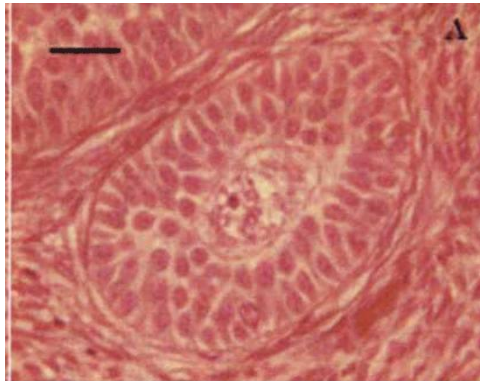
Setelah masa pubertas, perkembangan folikel berlanjut pada tahap folikel primer. Perbedaan antara folikel primordial dan folikel primer terletak pada perubahan sel granulosa menjadi bentuk kuboid atau kubus. Selanjutnya oosit mengalami pembesaran dan mulai menunjukkan aktivitas metabolik, namun tetap berada pada fase profase 1 dari siklus meiosis. (Emily dan Veronica, 2025) adapun struktur histologi folikel primer dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5 Folikel Primer mamalia (Hammy dkk., 2010).

Folikel Sekunder

Pada fase selanjutnya, folikel primer akan berkembang menjadi folikel sekunder, pada tahap ini mulai terbentuk lapisan sel *theca* yang berperan dalam memproduksi hormon-hormon seperti androgen dan estrogen. Hormon estrogen berfungsi menstimulasi endometrium, menurunkan kadar FSH, serta menyebabkan degradasi sebagian besar folikel sehingga hanya satu oosit yang akan mencapai kematangan. Selain itu, estrogen juga menurunkan viskositas mukus serviks untuk mempermudah pergerakan sperma menuju rahim, dan memberikan umpan balik positif ke kelenjar hipofisis anterior untuk meningkatkan sekresi hormon LH dan FSH. Peningkatan kadar LH, kemudian memicu terjadinya ovulasi (Emily dan Veronica, 2025), struktur histologi folikel sekunder dapat dilihat pada Gambar 6.

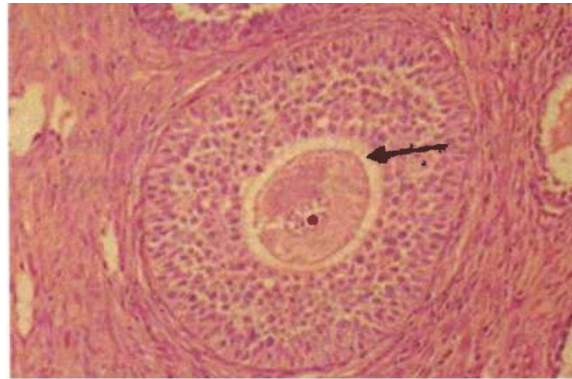


Gambar 6 Folikel Sekunder mamalia (Hammy dkk., 2010).

Folikel Tersier

Fase selanjutnya dikenal sebagai folikel Antral atau folikel tersier, ditandai dengan terbentuknya cairan berwarna putih yang disebut antrum. Antrum berfungsi sebagai tempat pertukaran nutrisi serta lingkungan khusus bagi pertumbuhan dan perkembangan oosit. Pembentukan folikel tersier berkaitan dengan proliferasi yang berkelanjutan dari sel-sel granulosa dan sel-sel *theca*. Peningkatan vaskularisasi pada lapisan *theca*, serta pembesaran oosit. Transisi dari folikel sekunder menjadi tersier menandai peran ovarium yang semakin nyata sebagai organ endokrin. Pada tahap akhir, folikel tersier yang matang akan

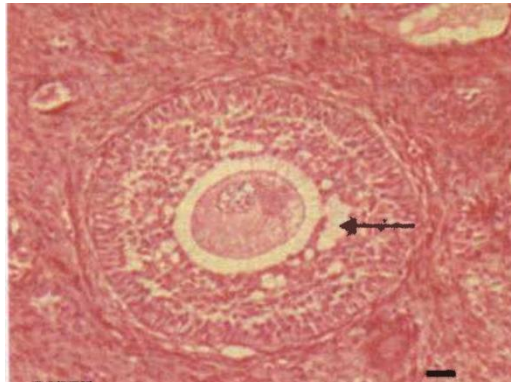
melepaskan oosit yang telah siap untuk mengalami pembuahan. Perkembangan dan diferensiasi folikel pada tahap ini sangat penting dalam proses pemilihan folikel dominan, penentuan oosit yang kompeten, serta pemeliharaan kesuburan (Yong, 2012), adapun struktur histologi folikel tersier dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7 Folikel Tersier mamalia (Hammy dkk., 2010).

Folikel De Graff

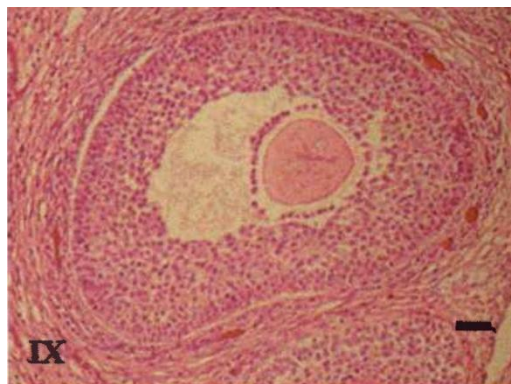
Folikel de Graff merupakan folikel yang berukuran paling besar, telah matang, dan siap untuk mengalami ovulasi. Folikel ini memiliki antrum yang telah terbentuk pada fase tersier, berisi cairan yang kaya akan hormon estrogen. Hormon estrogen berperan penting dalam merangsang peningkatan sekresi hormon folikel (*follicle stimulating hormone*) FSH, yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis anterior. Folikel yang telah matang juga menghasilkan estrogen untuk menebalkan lapisan endometrium. Ketika kadar estrogen mencapai puncaknya, hormon ini memberikan umpan balik positif terhadap hipofisis anterior untuk merangsang sekresi hormon *luteinizing hormone* LH, yang berfungsi menstimulasi pematangan ovum dan memicu proses ovulasi (Marco dan Jeffry, 2016), adapun struktur histologi folikel De Graff dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8 Folikel De Graff mamalia (Hammy dkk., 2010).

Korpus Luteum

Folikel yang telah berovulasi akan berkembang menjadi korpus luteum, yang melepaskan hormon estrogen dan progesteron, yang berfungsi untuk menunjang kehidupan ovum jika terjadi fertilisasi dan akan tetap menghasilkan hormon estrogen dan progesteron selama 10-12 hari (Rebecca dan Leela, 2023), adapun Gambaran struktur histologi dapat dilihat pada Gambar 9.

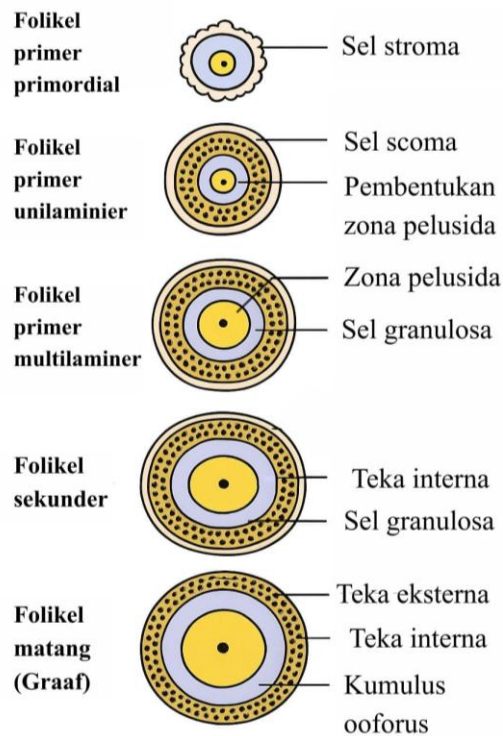


Gambar 9 Korpus Luteum mamalia (Hammy dkk., 2010).

Korpus Albicans

Setelah korpus luteum berfungsi selama sekitar 10-12 hari, struktur ini akan mengalami degenerasi dan berubah menjadi korpus albicans. Penurunan aktivitas korpus luteum menyebabkan berkurangnya produksi hormon estrogen dan

progesteron yang mengakibatkan peluruhan lapisan endometrium dan terjadi menstruasi. Korpus albicans, merupakan jaringan parut pada permukaan ovarium yang tersisa setelah proses ovulasi. Sebelum mengalami degenerasi menjadi jaringan parut, korpus luteum merupakan organ endokrin yang aktif berperan penting dalam mempertahankan pertumbuhan dan perkembangan awal janin (Shelbie *et al.*, 2023). Adapun tahapan perkembangan folikel dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 10 Skema Perkembangan Folikel (Wiknjosastro & Hanifa 2009).

2.7 Peranan Hormon Pada Folikel

Aktivitas hormon dalam tubuh sangatlah beragam dan kompleks, melibatkan berbagai zat kimia yang diproduksi oleh kelenjar endokrin untuk mengatur

berbagai fungsi tubuh. Hormon bekerja dengan cara dibawa melalui aliran darah ke sel target, tempat mereka berikatan dengan reseptor dan memicu berbagai respons. Fungsi hormon meliputi pengaturan pertumbuhan, perkembangan, reproduksi, dan metabolisme (Ahren *et.al* 2014). Macam - macam hormon dalam perkembangan folikel antara lain sebagai berikut:

1. FSH dan LH

FSH adalah dimer glikoprotein dengan subunit alfa dan beta. Subunit beta unik untuk FSH, sedangkan subunit alfa LH. GnRH merangsang pelepasan FSH. Hipotalamus memproduksi GnRH, dan dilepaskan ke sirkulasi portal hipofisis untuk bekerja pada reseptor yang digabungkan dengan protein G di sel gonadotropik hipofisis anterior. Sel gonadotropik tersebut memproduksi FSH dan *Hormon Luteinisasi* (LH) dan melepaskannya ke sirkulasi perifer. Pelepasan GnRH terjadi secara berdenyut, dengan frekuensi denyut rendah merangsang produksi FSH lebih banyak dan frekuensi denyut tinggi merangsang produksi LH lebih banyak. Penggunaan GnRH secara terus-menerus menekan pelepasan FSH dan LH dari hipofisis anterior yang menghambat ovulasi dan produksi estrogen pada wanita (Orlowski dan Sarao 2023).

2. Estrogen

Estrogen adalah salah satu dari hormon reproduksi betina yang disekresikan oleh sel-sel granulosa, yang dihasilkan oleh sel *theca*, dimana sel *theca* interna menghasilkan hormon androgen dan sel *theca* eksterna mengubah sel *theca* interna menjadi sel estrogen. Apabila kadar dari hormon estrogen rendah maka terjadi sintesis FSH merangsang dan menghambat sintesis dari LH, inilah yang disebut umpan balik positif. Sedangkan umpan balik negatif terjadi apabila kadar hormon estrogen tinggi maka akan menghambat dan menghentikan sintesis FSH dan merangsang sintesis dari LH. Sel *theca* akan memproduksi enzim priolitik sehingga menyebabkan tekanan pada dinding sel, sehingga terjadi

dilatasi mengakibatkan tekanan pada sel *theca* sangat tinggi sehingga menyebabkan sel ovum keluar (Campbell, 2010).

3. Progesteron

Progesteron diproduksi oleh korpus luteum di mana fungsi hormon progesteron sebagai persiapan ketika terjadinya fertilisasi ovum dibuahi oleh sel sperma. Hormon ini berada di puncak tertingginya ketika pada hari ke 15-28 pada siklus menstruasi. Tingginya hormon progesteron menghasilkan dinding endometrium menebal, hangat, dan kaya akan nutrisi untuk keberlangsungan janin, progesteron terus dihasilkan hingga 10-12 hari ovum keluar dari folikel de graff (Sutandar *et al.*, 2015).

4. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)

Dihasilkan oleh sel hipotalamus pada otak, di mana akan merangsang pelepasan hormon FSH jika kadar estrogen tinggi, maka estrogen akan memberikan umpan balik ke hipotalamus untuk menurunkan kadar GnRH menjadi rendah, begitupun sebaliknya (Campbell, 2010).

2.8 Morfologi Mencit (*Mus musculus L.*)

Mencit (*Mus musculus L.*) merupakan hewan yang termasuk dalam famili *Muridae*. mencit liar atau mencit rumah memiliki spesies yang sama dengan mencit laboratorium. Seluruh galur mencit laboratorium yang digunakan saat ini merupakan keturunan dari *Mus musculus* liar yang telah melalui proses pemuliaan secara selektif (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Mencit banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki keunggulan dibandingkan dengan hewan uji lainnya. Mencit (*Mus musculus L.*) adalah salah satu anggota kelompok kerajaan hewan animalia. Hewan ini termasuk dalam kerajaan Animalia dan memiliki karakteristik antara lain jinak, takut terhadap

cahaya, aktif pada malam hari (nokturnal), mudah berkembang biak, memiliki siklus hidup yang relatif singkat, serta memiliki fisiologi tubuh yang hampir menyerupai manusia (Nori, 2007).

Menurut Arrington (1972), morfologi dan karakteristik yang dimiliki mencit yaitu. Morfologi: tubuh mencit terdiri atas kepala, leher, badan dan ekor. Rambutnya berwarna putih atau keabu-abuan dengan bagian perut berwarna lebih pucat. Karakteristik mencit dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun dan dapat juga mencapai umur 3 tahun. Pada umur sekitar 8 minggu, mencit sudah siap untuk dikawinkan. Perkawinan terjadi pada saat mencit betina mengalami estrus dengan siklus estrus berlangsung selama 4-5 hari. Masa kebuntingan berlangsung selama 19-21 hari. Berat badan mencit bervariasi, dengan mencit jantan dewasa berkisar 20-40 gr, sedangkan mencit betina berkisar antara 25-40 gr (Kartika, 2013).

Ciri – ciri mencit (*Mus musculus L.*) antara lain jinak, takut terhadap cahaya, aktif pada malam hari, mudah berkembang biak, memiliki siklus hidup yang pendek, serta tergolong poliestrus (Everett, S 2008). Mencit merupakan salah satu hewan yang paling umum digunakan dalam penelitian laboratorium, yaitu sekitar 40-80% dari seluruh hewan percobaan (Aditya, 2006). Mencit memiliki berbagai keunggulan sebagai hewan uji, terutama dalam penelitian biologi, antara lain siklus hidup yang relatif singkat, jumlah anak per kelahiran yang banyak, variasi sifat yang tinggi, serta mudah dalam pemeliharaan dan penanganannya.

2.9 Klasifikasi

Klasifikasi Mencit *Mus musculus L.* menurut Riskana (1999)

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : Mus

Spesies : *Mus musculus L.*

Adapun morfologi tubuh pada mencit dapat dilihat pada Gambar 11



Gambar 11 *Mus musculus L* (Revatta, M 2019).

Menurut Rejeki dkk. (2018), mencit memiliki struktur fisiologis mencit dengan ukuran tubuh yang relatif kecil. Hewan ini bersifat nokturnal, penakut, namun cenderung sosial dan teritorial di alam. Telinga mencit berukuran besar dan tidak kaku. panjang tubuh mencit berkisar panjang 12-20 cm termasuk ekor, dengan berat badan mencit dewasa sekitar 20-45 gram. Warna tubuhnya bervariasi yaitu putih, coklat, atau abu-abu. Mencit dapat menghasilkan 40-100 butir kotoran per hari. Ekor mencit panjang, tipis dan ditutupi bulu halus, sedangkan moncongnya berbentuk meruncing menyerupai segitiga dengan kumis yang panjang.

Penelitian yang dilakukan oleh Zakri dkk. (2023) menyebutkan bahwa ekstrak daun sirih dapat menurunkan jumlah spermatozoa serta motilitas sperma pada mencit jantan, sehingga berpotensi digunakan sebagai bahan kontrasepsi alternatif bagi laki-laki. Kandungan senyawa fitokimia seperti flavonoid diketahui dapat menghambat kerja enzim aromatase, yaitu enzim yang berperan dalam mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen. Hambatan terhadap aktivitas enzim tersebut dapat memengaruhi kadar hormon testosteron yang berperan penting dalam proses spermatogenesis. Berdasarkan hal tersebut, terdapat kemungkinan bahwa ekstrak daun sirih juga memiliki potensi sebagai bahan antifertilitas pada wanita (Amin dkk., 2022).

III. METODE PERCOBAAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September-Desember 2025, bertempat di Laboratorium Zoologi, pembuatan ekstrak daun sirih dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung dan pembuatan preparat histologi dilakukan di Laboratorium Patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik untuk menimbang bahan yang digunakan, *beaker glass* sebagai wadah ekstrak etanol daun sirih gelas ukur untuk mengukur volume ekstrak etanol daun sirih yang dicampurkan dengan bahan lain, *autoclave* sebagai alat sterilisasi, seperangkat alat bedah untuk membedah organ reproduksi mencit, serta mikroskop digunakan untuk mengamati preparat histologi. Selain itu digunakan pula pipet tetes, erlenmeyer, mikrotom, *soxhlet*, *rotary evaporator*, obyek glass, *cover glass*, kertas saring, gunting, batang pengaduk, suntikan, sonde, alat tulis, nampan, dan kotak kandang mencit.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi 20 ekor mencit betina fertil berumur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram, kloroform sebagai bahan anestesi, ekstrak etanol daun sirih, *aquades*, *buffer* formalin 10%, alkohol 70-100%, Etanol 96%, serta zat warna HE (*Hematoksin-Eosin*).

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan percobaan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas empat perlakuan dan lima ulangan. Metode pengumpulan data yang digunakan adalah data primer, yang diperoleh secara langsung dari hasil pengamatan subjek penelitian dengan parameter perlakuan terdiri dari atas:

K : Kontrol *aquades* tanpa campuran ekstrak etanol daun sirih,

P1 : Penambahan ekstrak etanol daun sirih sebanyak 9 mg /30grBB.

P2 : Penambahan ekstrak etanol daun sirih sebanyak 12 mg/30grBB.

P3 : Penambahan ekstrak etanol daun sirih sebanyak 15 mg/30grBB.

3.3.2 Dosis Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirih

Sebelum dilakukan perlakuan, mencit terlebih dahulu ditimbang untuk menyesuaikan berat badannya. Penentuan dosis ekstrak etanol daun sirih dilakukan oleh (Longdong dkk., 2017). Menggunakan rumus konversi faktor KM. Faktor KM merupakan nilai konversi yang diperoleh dengan cara membagi rata-rata berat badan spesies (kg) dengan luas permukaan tubuhnya. Nilai KM untuk manusia 37, sedangkan untuk mencit adalah 3, dengan berat badan standar manusia 60kg dan berat badan standar mencit sebesar 30 gr (0,03 kg). Adapun rumus yang digunakan untuk menentukan dosis ekstrak etanol daun sirih adalah sebagai berikut: Perhitungan pemberian ekstrak etanol daun sirih pada setiap kelompok perlakuan.

1. Dosis 300 mg/gBB (P1)

$$\frac{300}{1000 \text{ g}} \times \frac{x}{30 \text{ g}}$$

$$x = 9 \text{ mg}/30\text{gBB}$$

2. Dosis 400 mg/gBB (P2)

$$\frac{400}{1000 \text{ g}} \times \frac{x}{30 \text{ g}}$$

$$x = 12 \text{ mg}/30\text{gBB}$$

3. Dosis 500 mg/gBB (P3)

$$\frac{500}{1000 \text{ g}} \times \frac{x}{30 \text{ g}}$$

$$x = 15 \text{ mg}/30\text{gBB}$$

Tabel 1 Dosis Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle L.*)

No	Perlakuan (P)	Uraian	Keterangan
1	K	Mencit hanya diberi <i>aquades</i> 0,3 ml dan pakan mencit standar	Kontrol
2	P1	Mencit diberi 9 mg /30BB ekstrak etanol daun sirih pakan standar + 0,3ml <i>aquades</i>	Perlakuan 1
3	P2	Mencit diberi 12 mg /30BB ekstrak etanol daun sirih pakan standar + 0,3 ml <i>aquades</i>	Perlakuan 2
4	P3	Mencit diberi 15 mg /30BB ekstrak etanol daun sirih pakan standar + 0,3 ml <i>aquades</i>	Perlakuan 3

Keterangan:

- K = Kontrol diberi aquades 0,3 ml dan pakan standar
 P1 = Mencit diberi ekstrak etanol daun sirih 9 mg /30BB, + *aquades* 0,3 ml dan pakan standar
 P2 = Mencit diberi ekstrak etanol daun sirih 12 mg /30BB, + *aquades* 0,3 ml dan pakan standar
 P3 = Mencit diberi ekstrak etanol daun sirih 15 mg /30BB, + *aquades* 0,3 ml dan pakan standar

3.3.3 Parameter Penelitian

Parameter yang diukur dalam penelitian ini adalah jumlah folikel pada ovarium mencit betina setelah diinduksi ekstrak etanol daun sirih selama 14 hari. Setelah masa perlakuan, mencit dibedah untuk diambil organ ovarium, kemudian organ tersebut dibuat menjadi preparat histologi. Preparat histologi merupakan hasil dari proses studi mikroskopis terhadap jaringan dan organ melalui tahapan pemotongan, pewarnaan, serta pengamatan bagian-bagian organ di bawah mikroskop, khususnya pada pertumbuhan folikel primer dan folikel sekunder pada ovarium mencit.

Histologi sering disebut sebagai anatomi mikroskopis dan histokimia, berfungsi untuk memvisualisasi struktur jaringan serta perubahan karakteristik yang mungkin terjadi. Oleh karena itu, teknik histologi banyak digunakan dalam diagnosis medis, penelitian ilmiah, otopsi, dan investigasi forensik. Setelah sampel jaringan melalui proses fiksasi, pemrosesan, penyisipan, pemotongan, dan pewarnaan, hasil preparat kemudian diamati di bawah mikroskop untuk dianalisis dan diinterpretasikan (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

3.4 Alur Penelitian

3.4.1 Tahap Persiapan

Alat dan bahan yang digunakan disterilkan terlebih dahulu yang bertujuan menghilangkan kotoran dan zat mikro lainnya. Daun sirih yang diambil lalu dibawa ke Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Unila untuk dibuat pengenceran ekstrak etanol daun sirih.

3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih

Ekstrak etanol Daun sirih yang digunakan, diambil dari satu wilayah pengambilan yang sama. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Evita dkk. (2022) daun sirih yang digunakan diambil dari bagian pucuk tanaman, kemudian disortir dan dipilih bagian yang sudah tua. Pemilihan daun tua bertujuan untuk memperoleh kandungan metabolit sekunder yang lebih lengkap. Daun sirih yang telah dicuci bersih menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran, kemudian dikeringkan selama tujuh hari. Setelah kering, daun digiling hingga menjadi serbuk halus. kemudian disaring dengan bantuan pompa vakum untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang dihasilkan kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak etanol daun sirih yang kental.

3.4.3 Pemberian Perlakuan

Pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) dilakukan secara oral dengan metode cekok menggunakan sonde khusus mencit. Setiap perlakuan terdiri atas lima ekor mencit dan diulang sebanyak empat kali. Proses pemberian ekstrak dilakukan satu kali setiap hari pada pukul 10.00 WIB selama 14 hari, dengan dosis yang berbeda untuk setiap kelompok perlakuan. Setelah masa perlakuan selesai, mencit dibedah dan diambil bagian ovarium untuk dibuat preparat histologi. Proses pembuatan preparat histologi meliputi beberapa tahap sebagai berikut:

1. Fiksasi Jaringan

Fiksasi merupakan tahap terpenting dalam pembuatan preparat histologi, fiksasi dilakukan untuk mencegah terjadinya autolisis dan pembusukan, memadatkan dan mengeraskan jaringan agar mudah dipotong. Ovarium mencit dimasukkan ke dalam larutan fiksatif (biasanya formalin *buffer* 10%). Tujuannya untuk mempertahankan struktur sel dan jaringan agar tidak rusak atau autolisis. Waktu fiksasi sekitar 24-48 jam, tergantung ukuran jaringan.

2. Dehidrasi

Jaringan ovarium dimasukkan ke dalam seri alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%, 100%). Setiap tahap bertujuan mengeluarkan air dari jaringan. Durasi tiap tahap biasanya 30 menit-1 jam.

3. *Clearing* (Penjernihan)

Jaringan dipindahkan ke dalam xylol atau zat *clearing* lain. Fungsinya menggantikan alkohol dengan bahan yang bisa bercampur dengan parafin. Ovarium menjadi transparan pada tahap ini.

4. Infiltrasi dan *Embedding*

Jaringan dimasukkan ke dalam parafin cair (60 °C) agar pori-pori jaringan terisi. Setelah infiltrasi, ovarium ditanam (*embedding*) dalam blok parafin agar keras dan mudah dipotong.

5. Pemotongan (*Sectioning*)

Blok parafin berisi ovarium dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan \pm 5-7 mikrometer. Potongan tipis ditampung di atas air hangat (*water bath*) agar tidak berlipat. Lalu, dipindahkan ke *slide* kaca.

6. Pewarnaan

Preparat dilewatkan kembali ke xylol dan alkohol bertingkat untuk menghilangkan parafin (deparafinisasi). Kemudian dilakukan pewarnaan: Hematoksin-Eosin (HE), hematoksin mewarnai inti biru-ungu, eosin mewarnai sitoplasma merah muda. Pewarnaan lain bisa digunakan sesuai kebutuhan (misalnya PAS untuk karbohidrat, Trikrom Masson untuk kolagen).

7. Mounting

Setelah pewarnaan, preparat ditutup dengan *cover glass* menggunakan mounting medium (misalnya *entellan*). Preparat dibiarkan kering dan siap diamati dengan mikroskop cahaya. Dengan proses ini, ovarium menciut dapat diamati struktur

histologinya folikel pada berbagai tahap primer, dan sekunder (Phadmacantly, 2016).

3.5 Pengamatan

Pengamatan histologi ovarium dilakukan menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 40× dan 100× untuk pemindaian lapang pandang dan pengamatan detail folikel. Parameter yang diamati dalam penelitian ini meliputi:

- A. Jumlah folikel primer dan sekunder, penghitungan folikel dilakukan pada seluruh lapang pandang ovarium dengan kriteria sebagai berikut
Folikel primer: ditandai dengan oosit yang dikelilingi oleh satu lapis sel - sel granulosa berbentuk kuboid.
Folikel sekunder: ditandai dengan oosit yang dikelilingi oleh dua atau lebih lapisan sel granulosa, namun belum terbentuk ruangan (antrum).
- B. Diameter folikel primer dan sekunder, pengukuran diameter dilakukan terhadap folikel yang memiliki inti oosit yang terlihat jelas (terpotong di tengah). Pengukuran menggunakan mikrometer atau *software* pengolah citra mikroskop yang telah dikalibrasi. Diameter diukur dengan menghitung rata - rata dari dua sumbu diameter yang saling tegak lurus (diameter vertikal terpanjang dan horizontal terpendek) yang melewati nukleus oosit. Data diperoleh dengan menjumlahkan kedua diameter tersebut kemudian dibagi dua untuk mendapatkan nilai diameter rata - rata berdasarkan pola lingkaran.

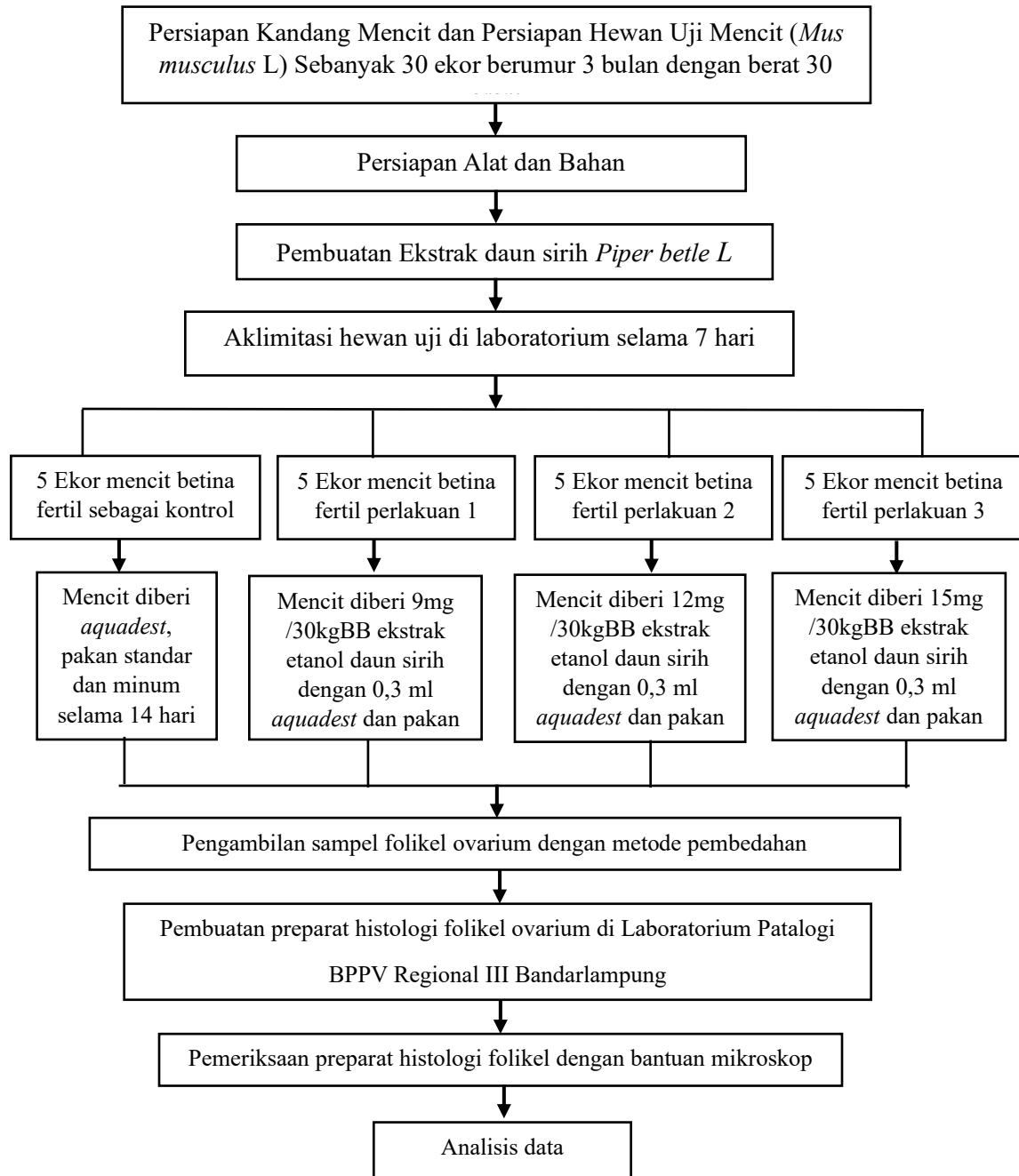
3.6 Analisis Data

Data hasil penelitian berupa parameter pertumbuhan folikel primer, sekunder dan ketebalan diameter folikel pada mencit betina setelah pemberian ekstrak daun sirih. Pemeriksaan jumlah folikel dan ketebalan diameter folikel mencit dilakukan menggunakan mikroskop binokuler dengan pembesaran 40x dan 100x. Pembuatan preparat histologi dilaksanakan di laboratorium patologi Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Rancangan penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), yang terdiri atas empat perlakuan

dengan lima ulangan pada setiap perlakuan, sehingga diperoleh total 20 perlakuan. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik deskriptif menggunakan perangkat lunak *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Analisis dilakukan dengan metode statistik parametrik *One - Way* ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan perlakuan yang signifikan antar perlakuan. Perbedaan dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

3.7 Diagram Alir Penelitian

Adapun diagram alir yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.



Gambar 12 Diagram Alir Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L*) terhadap folikel ovarium mencit betina (*Mus musculus L.*):

1. Tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap jumlah folikel primer dan sekunder pada ovarium.
2. Memperkecil ukuran diameter folikel primer dan sekunder pada ovarium.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, disarankan agar penelitian selanjutnya dapat menambahkan parameter lain yang berkaitan dengan fungsi reproduksi, seperti pengamatan kadar hormon reproduksi, atau tingkat ovulasi, guna memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai pengaruh ekstrak daun sirih terhadap sistem reproduksi.

Selain itu, penelitian lanjutan dengan variasi dosis yang lebih luas serta jumlah sampel yang lebih besar perlu dilakukan untuk memperkuat interpretasi hasil dan meningkatkan validitas temuan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikary, P., Banerji, J., Chowdhury, D., & Ghosh, A. 1989. Antifertility effect of leaves of *Piper betle Linn* extract on ovary and testis of albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 27 (10) : 868 - 870.
- Ahrens, K, A., Vladuti, C, J., Mumford, S, L., Schliep, K, C., Perkins, N, J., Wactawski, W, J. & Schisterman, E, F. 2014. The effect of physical activity across the menstrual cycle on reproductive function. *Annals of epidemiology*. 1 (24) 127-134.
- Ajiningrum, P. S., Amilah, S., & Widyaningtyas, P. G. 2019. Potensi Ekstrak Rimpang Pacing (*Costus speciosus*), Daun Srikaya (*Annona squamosa L.*) dan Kombinasinya Terhadap Jumlah Folikel Primer dan Sekunder Pada Mencit Betina (*Mus musculus*). *Seminar Nasional Hasil Riset dan Pengabdian*. 2. 584 - 588.
- Agustina, S., R. Ruslan, & A. Wiraningtyas. 2016. Skrining Fitokimia Tanaman Obat di Kabupaten Bima. *Indonesian E-Journal of Applied Chemistry*. 4 (1): 71-76.
- Amini, H. W., Nugroho, Y. P., Rahman, A., Rizkiana, M. F., Rahmawati, I., Palupi, B., & Fachri, B. A. 2024. Optimasi Ekstraksi Senyawa Fenolik Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum Ruitz & Pav*) Menggunakan Metode Microwave Assisted Extraction MAE. *Dalton: Jurnal Pendidikan Kimia dan Ilmu Kimia*, 7 (3). 222-228.
- Apri, F, N., Iis, N, A., & Pujiastuti. 2014. Benefits of Betel Leaf *Piper betle L.* As Traditional Medicine for Internal Disease in Kalianget District Sumenep Regency Madura. *Jurnal Studi Etnobotani*. 3 (9): 1 - 4.
- Arrington, L.R. 1972. *Introductory Laboratory Animal Science, the Breeding, Care and Management of Experimental Animal Denville*. The Interstate Printers and Publisers. Inc.
- Ayu A, A. 2025. Pengembangan Obat Herbal Sebagai Agen Antifertilitas Non Fisik. *Jurnal of Comprehensive Science*. 4 (3): 1067 – 1073.

- Biswal, S. 2014. Phytochemical analysis and antiestrogenic antifertility effect of leaves of *Piper betle* in female albino rat. *Phytotherapy Research*. 28 (1) : 15 - 20.
- Campbell, N, A., J, B, Reece., L.A. Urry., M, L, Cain., S. A.& Wasserman., P. V. 2010.
- Chibber, H, M.1912. The morphology and history of *Piper betle*, Linn. (the betel-vine). *Journal Lin*. 41(8): 1-10.
- Dwi S, A. 2006. *Organ Reproduksi dan Kualitas Sperma Mencit Mus musculus yang mendapat Pakan Tambahan Kemangi Ocimum basilicum Segar*. Bogor. Program Studi Teknologi Produksi Ternak Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.
- Desi, L. 2020. *Manfaat Sirih Bagi Kesehatan*. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. <https://www.siswapedia.com/siklus-menstruasi-pada-wanita/>. Diakses pada 9 September 2025 Pukul 13.00 Wib.
- Emily, C., & Veronika, T. 2025. *Embriologi Perkembangan Folikel Ovarium*.
- Evita, D., Nofita, & Ulfa, A.M. 2022. Efektivitas Ekstrak Etil Asetat Daun Kemangi *Ocimum sanctum L*. Sebagai Larvasida Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 5(1): 10-21.
- Everett, S. 2008. *Buku saku kontrasepsi dan kesehatan seksual reproduktif*. Cetakan pertama. Jakarta. EGC.
- Fisher Scientific. *Flavonoid*. Thermo Fisher Scientific. Retrieved October 29 2025, from <https://www.fishersci.com/us/en/browse/80014025/Flavonoids>.
- Hammy., Agungpriyono, S., Djuwita, I., Prasetyaningtyas, W,E., & Nasution, I. 2010. Karakteristik Histologi perkembangan Folikel Ovarium Fase Luteal pada Kancil (*Tragulus javanicus*). *Journal of Veterinary Science & Medicine*. 2(1) : 35 - 42.
- Hasbi, H., Ramadan, Z., Utamy, R. F., Ako, A., Masturi, M., Gustina, S., & Sukri, S. A. 2024. Performa Estrus dan Hormon Estrogen Sapi Friesian Holstein Postpartus yang Diberi Urea *Multinutrient Molasses Block* (UMMB) dengan Perekat Tepung Tapioka. *Jurnal Sain Veteriner*, 42(1), 14-23.
- Hussein, M, R. 2005. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. *Human Reproduction Update*, 11(2), 162 - 177.
- Jofter, J, L., Edwin, D, Q., & Adithya, Y. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih *Piper betle L* Terhadap Spermatogenesis Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Rattus Norvegicus*. *Jurnal Pharmacon*. 6 (3): 120 - 127.

- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. 2018. *Histologi dasar: teks & atlas* (Edisi 12). Jakarta: EGC.
- Kartika, A. A., Siregar, H, C, H., & Fuah, A, M. 2013. Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus *Rattus Norvegicus* dan Mencit *Mus musculus* di Fakultas Peternakan IPB. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, 1 (3): 147-154.
- Koeman, J, H. 1993. *Pengantar Umum Toksokologi*. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press.
- Lohiya N, K., Manivannan, B., & Garg, S. 2006. Toxicological Investigations on the Methanol Sub-fraction of the Seeds of *Carica papaya* as a Male Contraceptive in Albino Rats. *Reproductive Toxicology*, 22: 461–468
- Lourensa O, H., Jocellyne, N., Kimberly, S., & Dela, R. 2023. Pemanfaatan Tanaman Sirih (*Piper betle L*) Sebagai Obat Tradisional. *Jurnal PHRASE Pharmaceutical Science*. 3 (1): 33 - 42.
- Mangaratua., & Parlindungan S, F. 2008. *Penampilan Reproduksi Mencit Musmusculus yang Diberi Daun Torbangun Coleus amboinicusLOUR dan Taraf sop Daun Torbangun Kering*. Bogor. Program Studi Teknologi Produksi Ternak Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor,
- Maksum, R. 2023. *Manfaat Sirih Bagi Kesehatan*. Medan. Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- Marco, C., & Jeffry, C, R. 2016. *Folliculogenesis Ovulation and Luteogenesis*. Meryland. National Library of Medicine.
- Michelle, O., & Manbeer, S, S. 2023. *Fosiologi Hormon Perangsang Folikel*. Meryland. National Library of Medicine.
- McGee, E. A., & Hsueh, A. J, W. 2000. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*, 21(2), 200–214.
- Minorsky., & Jackson, R, B. 2010. *Biologi Campbell Edisi 8 Jilid III*. Erlangga. Jakarta.
- Modupe, A, E. 2015. Effects of Oral Administration of a Decoction on Serum Levels of Leutinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone, Progesterone and Estradiol in Female Dutch-White Rabbits. *Research Journal of Medicinal Plant*, 9 (3): 141-145.
- Myers, M., Britt, K, L., Wreford, N, G, M., Ebling, F. J. P., & Kerr, J, B. 2004. Methods for quantifying follicular numbers within the mouse ovary. *Reproduction*. 127 (5) : 569 - 580.

- Ni, L., P. 2016. Teknik Pembuatan Preparat Histologi dari Spesimen Museum. *Jurnal National Research and Inovation Agency*. 15 (1): 1 – 13.
- Nurdin, A., Zuraidah., & Intan, L., 2022. Pemanfaatan Daun Sirih *Piper betle L.* Sebagai Tradisi Ranub Adat Dalam Penyambutan Tamu Perkawinan Aceh di Kampung Peunyerat Kecamatan Banda Raya, Banda Aceh. *Jurnal Seminar Nasional Biotik*. 10 (1): 88 – 92.
- Okti, S., & Wira, M. 2024. Ekstrak Air Buah Pepaya Muda *Carica papaya*. terhadap Gambaran Folikel Sekunder, De Graaf dan Korpus Luteum Ovarium Tikus Betina *Rattus norvegicus*. *Jurnal Kesehatan Perintis* 11 (1): 48-59
- Parindra, N. 2007. *Penampilan Reproduksi Mencit Putih (Mus musculus) Dengan Penambahan Kunyit (Curcuma domestica) Dalam Pakan*. Bogor. Program Studi Teknologi Produksi Ternak Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.
- Putri, D, A., Handayani, S., & Nuraini, R. 2021. Efek samping penggunaan alat kontrasepsi IUD pada wanita usia subur di Puskesmas Piyungan. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 8 (2): 112–119.
- Purwo, S, R., Eka, A, C, P., & Rizka, E, P. 2018. *Ovarietomi Pada Tikus dan Mencit*. Surabaya. Airlangga University Press.
- Rahyuni, R., Yniati, E., & Pitopang, R. 2013. Kajian Etnobotani Tumbuhan Ritual Suku Taijo di Desa Kasimbor Kabupaten Parigi Mautong. *Journal of Science and Technology*. 2 (2): 45-54.
- Ramdhani, M. N., Firdaus, A., & Umami, M. 2025. Analisis Senyawa Fitokimia dan Tren Penelitian pada Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*): Pendekatan Eksperimental dan Bibliometrik. *Bioed: Jurnal Pendidikan Biologi*. 13 (2) : 108-127.
- Rebecca, O., & Leela, S, P. 2023. *Anatomy Abdomen and Pelvis Ovary Corpus Luteum*. Meryland. National Library of Medicine. Riskana, T. 1999. Pengaruh Kafein Terhadap Peningkatan kadar Asam Urat Pada Darah Mencit. Program S1 Fakultas Malang: Kedokteran. Universitas Brawijaya.
- Ria, W, W., Nofita., & Selvi, M. 2024. Uji Aktivitas Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Kemangi (*Ocimum x africanum Lour.*) dan Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius Roxb.*) Terhadap Larva Aedes aegypti. *Jurnal of Islamic Medicine*. 8 (1) : 11 - 24.
- Saragih, J. A. D. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Bosibosi (*Timonius Flavescens*). Terhadap Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Diabetes. *Doctoral dissertation*. Universitas Negeri Medan.

- Saraswati, D., Lestari, N., & Putra, I. M. 2017. Aktivitas antifertilitas ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap siklus estrus mencit betina (*Mus musculus*). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 4 (1): 23 - 30.
- Satria, O., & Meiriza, W. 2024. Ekstrak Air Buah Pepaya Muda (*Carica papaya. L*) terhadap Gambaran Folikel Sekunder, De Graaf dan Korpus Luteum Ovarium Tikus Betina (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kesehatan Perintis*. 11 (1). 48 - 59.
- Shah, S, K., & Jhade, D, N. 2018. Evaluation of antifertility potensial of *Piper betle* on female Wistar rats Rising approaches of herbal contraception. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 15. 97 - 102.
- Sharon, R., Yiran, Z., Christine, L., Jasoni., Michael, W., & Pankhurst. 2024. Ovarian follicle size or growth rate can both be determinants of ovulatory follicle selection in mice. *Biology of Reproduction*. 110 (1): 130 -139.
- Shelbie, D., Kirkendoll., & Dhuha, B. 2023. *Histology Corpus Albicans*. Meryland. National Library of Medicine.
- Shinta A., Rilly Y, P., Pagdya, H, N, R., Nurul, N, A., & Adinda F, R., 2024. Pandangan Masyarakat Terhadap Program Kampung Keluarga Berencana KB Lembuti. *Jurnal Menara Medika*. 6 (2) : 252 - 259.
- Siska, A, R., Iman, S., Ni, W, K., & Adi, W. 2017. Pengendalian Folikulogenesis Ovarium dengan Pemberian Ekstrak Biji Kapas. *Jurnal Sain Veteriner*. 35 (1): 71 - 80.
- Smith, B, J., & Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis Indonesia*. Jakarta. University Press.
- Sukarjati., Ganda A, N. 2021. Potensi Ekstrak Daun Afrika (*Verenonia amygdalina*) Daun Pepaya (*Carica papaya L*) Serta Kombinasi Kedua Ekstrak Terhadap Jumlah Folikel Primer, Sekunder dan Tersier Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Unipasby*. 73 (2) : 39 - 57.
- Tahyana, G, S., & Lary, S. 2023. *Histologi Pewarnaan*. Meryland. National Library of Medicine.
- Tjitrosoepomo, G., 1993, Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta) Yogyakarta. Universitas Gadjah Mada.
- Wiknjosastro., & Hanifa. 2009. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: Yayasan Bina.
- Wulandari, R. 2020. Pengaruh pemberian ekstrak daun sirih terhadap kadar hormon estrogen pada mencit betina (*Mus musculus L.*). *Jurnal Biologi dan Kesehatan Reproduksi*, 12 (2): 56–63.

- Yosep, S., Suryono S, I., & Santoso 2015. The Mechanism of Human Ovarian Primordial Follicular Asembly and Development. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 2 (1): 40 - 46.
- Yong, P, C 2012. Regulasi dan Kultur 3 Dimensi Pertumbuhan Folikel Tersier. *Jurnal National Library of Medicine*. 39 (3): 95 - 106.
- Zakri, F, D., Hasanah, H., Vishtari, S., Yuni, A., & Yusni, A. 2023. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih *Piper betle L* Terhadap Spermatogenesis *Mus musculus*. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 10 (10): 2873 - 2977.