

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG
JARAK MERAH (*Jatropha gossypifolia*)
PADA MENCIT (*Mus musculus*) MODEL PRA KANKER
UTERUS**

**THE ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF
JARAK MERAH (*Jatropha gossypifolia*)
IN PRE-UTERINE CANCER MICE (*Mus musculus*)
MODEL**

**SUARNI
N111 15 034**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



Optimization Software:
www.balesio.com

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG JARAK MERAH
(*Jatropha gossypifolia*) PADA MENCIT (*Mus musculus*) MODEL
PRA KANKER UTERUS**

**THE ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF JARAK MERAH
(*Jatropha gossypifolia*) IN PRE-UTERINE CANCER MICE (*Mus musculus*)
MODEL**

SKRIPSI

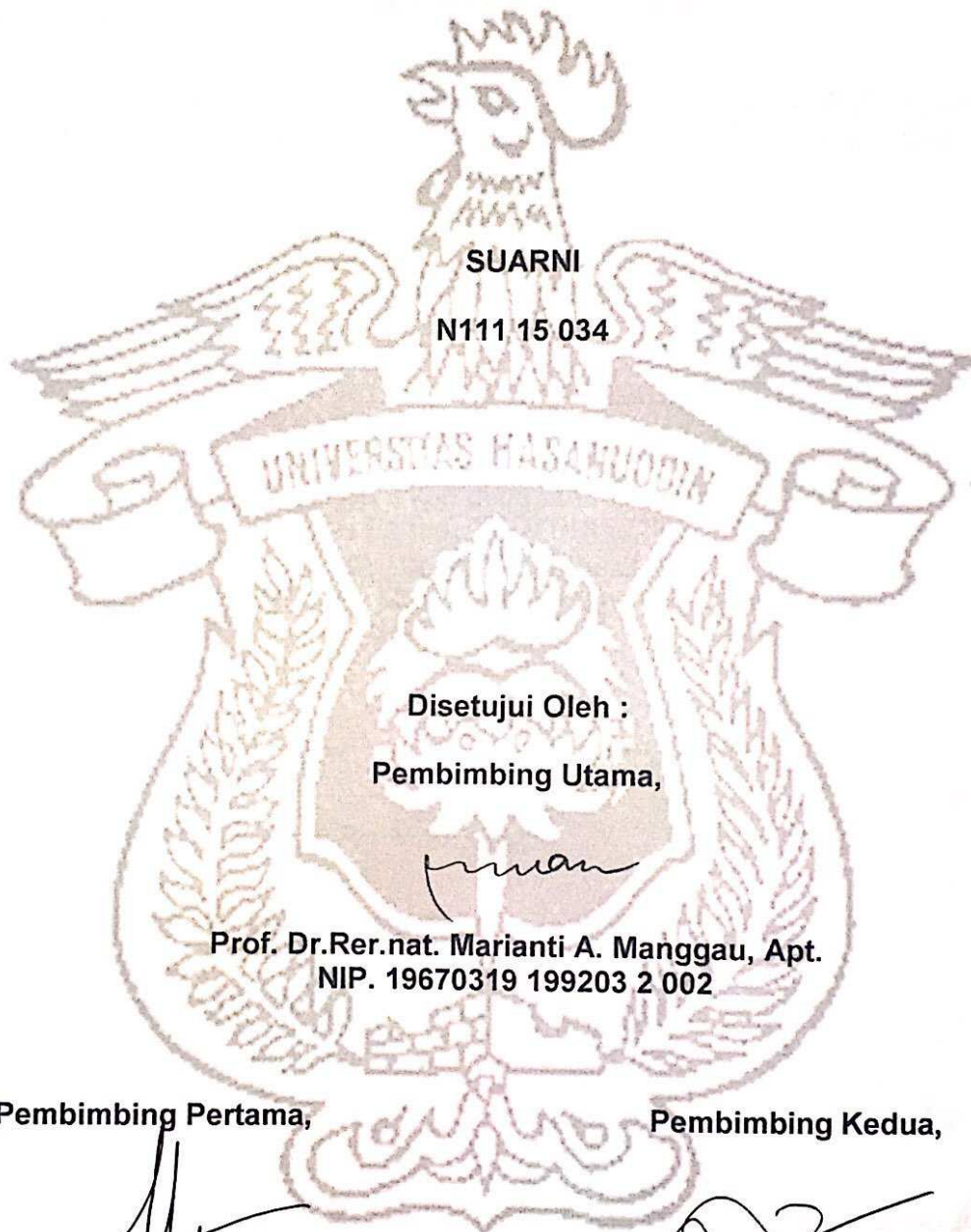
untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**SUARNI
N111 15 034**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**



**UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG JARAK MERAH
(*Jatropha gossypifolia*) PADA MENCIT (*Mus musculus*) MODEL
PRA KANKER UTERUS**



SUARNI

N111.15.034

**Disetujui Oleh :
Pembimbing Utama,**

**Prof. Dr. Rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002**

Pembimbing Pertama,

Pembimbing Kedua,

**Muhammad Husni Cangara, DFM, Ph.D.
NIP. 19770409 200212 1 002**

**Usmar, S.Si, M.Si., Apt.
NIP. 19710109 199702 1 001**



Pada tanggal, 26 Februari 2019

SKRIPSI

UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG JARAK MERAH (*Jatropha gossypifolia*) PADA MENCIT (*Mus musculus*) MODEL PRA KANKER UTERUS

THE ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF JARAK MERAH (*Jatropha gossypifolia*) IN PRE-UTERINE CANCER MICE (*Mus musculus*) MODEL

Disusun dan diajukan oleh :

SUARNI
N111 15 034

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal, 26 Februari 2019
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Prof. Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
2. Sekretaris : Usmar, S.Si., M.Si., Apt.
3. Anggota : dr. Muhammad Husni Cangara, DFM, Ph.D.
4. Anggota : Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt.
5. Anggota : Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt.


.....

.....

.....

.....

.....

Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin




Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.
NIP. 19641231 199002 1 005



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 26 Februari 2019

Yang menyatakan



Suarni
N111 15 034



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur yang penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena atas berkat, rahmat, karunia, dan bimbinganNya-lah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar kesarjanaan pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini pula penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, terima kasih kepada :

1. Bapak Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan dan peningkatan mutu dan kualitas dari Fakultas Farmasi sehingga kami dapat menikmati hasil dari apa yang telah dikerjakan.
2. Ibu Prof. Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. Bapak dr. Muhammad Husni Cangara, DFM, Ph.D. selaku pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan ilmunya dalam memberikan pengarahan kepada penulis mulai dari awal rencana penelitian, penulisan skripsi sampai selesainya skripsi ini.
3. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, dan kepada Ibu Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si. Apt. selaku penguji yang telah memberikan arahan dan saran dalam menyelesaikan skripsi penulis hingga dapat meraih gelar sarjana.




4. Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, terima kasih atas ilmu, tenaga dan setiap nasehat serta pengalaman yang telah diberikan selama penulis menjalani perkuliahan ini, serta seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengurusan administrasi selama perkuliahan dan hingga saat penulis akan meraih gelar sarjana.
5. Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia melalui Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi atas bantuan dana untuk penyelesaian skripsi ini.
6. Bapak Prof. Sahidin, M.Si. atas penyiapan sampel ekstrak kulit batang jarak merah.
7. Teman-teman penulis, kepada saudara(i) penulis Kak Ariansyah, S.Si, Ibu Syamsiah SPT. Kak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt., Kak Khaldun Hidayat, S.Si dan Hamzah yang telah memberikan semangat, dan dukungan kepada penulis sebelum dan selama proses penelitian dan skripsi hingga sampai saat ini.
8. Terkhusus dan takkan ternilai dengan apapun, kepada kedua orang tua Ibu dan Bapak atas setiap keringat, tangisan dalam doa, dorongan penyemangat sejati, dan segala kerja keras beliau takkan ternilai oleh apapun karena berkah orang tua adalah berkahnya sang pencipta. Tak lupa penulis juga mengucapkan terima kasih kepada saudara-saudaraku dan keluarga yang mendukung dan senantiasa memberikan asupan doa dan dukungan.



9. Teman-teman Po15on (Farmasi Unhas angkatan 2015), BEM KEMAFAR-UH dan Korps Asisten Farmasetika, dan Korps Asisten Steril terima kasih atas kehangatan, kebersamaan, canda, tawa, dan senyuman yang selalu menjadi semangat bagi penulis dalam menjalani rutinitas sebagai mahasiswa Farmasi.

Kepada pihak yang tidak sempat disebutkan namanya, semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala senantiasa memberikan Rahmat Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin.

Makassar, 26 Februari 2019



Suarni



ABSTRAK

SUARNI. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia*) Pada Mencit (*Mus musculus*) Model Pra Kanker Uterus (dibimbing oleh Marianti A. Manggau, Muhammad Husni Cangara, dan Usmar).

Kulit batang jarak merah (*Jatropha gossypifolia*) telah diteliti memiliki sejumlah aktivitas antikanker secara *in vitro*. Penelitian aktivitasnya secara *in vivo* belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas dari ekstrak etanol kulit batang jarak merah pada model hewan pra kanker uterus. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 5 kelompok hewan uji yang terdiri atas 3 mencit dalam satu kelompok yaitu kelompok sehat tanpa perlakuan, kelompok Natrium CMC 1% sebagai kontrol negatif, kelompok dosis ekstrak 75 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 150 mg/kg BB, ekstrak diberikan secara oral setiap hari selama 7 hari. Pengamatan dilakukan terhadap adanya perubahan gambaran histopatologi pada mencit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak konsentrasi 75 mg/kg BB memiliki sel atipik 18,4 %, konsentrasi 100 mg/kg BB memiliki sel atipik 1,5%, dan konsentrasi 150 mg/kg BB memiliki sel atipik 8,4%. Dari hasil pemeriksaan histopatologi dan perhitungan statistik dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak jarak merah 100 mg/kg BB dan dosis 150 mg/kg BB memiliki kemampuan menurunkan sel atipik yang mendekati kelompok mencit sehat dengan derajat kepercayaan $p \geq 0,05$ dibandingkan dengan ekstrak jarak merah dosis 75 mg/kg BB yang tidak memiliki efek sebagai antikanker ($p \leq 0,05$).

Kata kunci : Jarak merah (*Jatropha gossypifolia*), Mencit (*Mus musculus*), Histopatologi uterus, Antikanker Uterus.



ABSTRACT

SUARNI. *The Activity Test of Ethanol Extract of Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia*) In Pre-Uterine Cancer Mice (*Mus musculus*) Model* (guided by Marianti A. Manggau, Muhammad Husni Cangara, and Usmar).

Jatropha gossypifolia has been studied by numerous researcher as anticancer in vitro, but study of its anticancer in vivo has never been studied. This study aimed to examine the activity of ethanol extract from *Jatropha gossypifolia* in pre-cancerous uterine animal models. This study was conducted using 5 groups of test animals consisting of 3 mice in one group, healthy group without treatment, 1% Sodium CMC group as negative control, group of the extract dose of 75 mg/kg, 100 mg/kg, and 150 mg/kg, the extract was given orally every day for 7 days. Observations were made on changes in the histopathological features of the mice. From the study, we can show that extracts of 75 mg/kg had atypical cells 18.4%, concentrations of 100 mg/kg had atypical cells 1.5%, and concentrations of 150 mg/kg had atypical cells 8.4%. From the results of histopathological examination and statistical calculation, it can be concluded that the doses of extract 100 mg/kg and the doses of 150 mg/kg have the ability to reduce atypical cells that approach healthy mice with a confidence of $p \geq 0.05$ compared with extract doses 75 mg/kg has no effect as an anticancer ($p \leq 0.05$).

Keywords: Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia*), Mice (*Mus musculus*), Uterine histopathology, Uterine Anticancer.



DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Jarak Merah	4
II.1.1 Klasifikasi Tanaman	4
II.1.2 Morfologi Tanaman	4
II.1.3 Kandungan Kimia	5
II.1.4 Kegunaan Tanaman	5
II.2 Mencit	6
II.2.1 Anatomi Mencit	7
II.2.2 Fisiologi Mencit	7
II.3 Uterus	8
Anatomi dan Histologi Uterus	8
Fisiologi Menstruasi	10



	Halaman
II.3.3 Hiperplasia Endometrium	14
II.4 <i>Diethylstilbesterol</i>	20
II.4.1 Uraian Farmakologi <i>Diethylstilbesterol</i>	21
II.4.2 Uraian Sifat Fisika-Kimia <i>Diethylstilbesterol</i>	22
II.4.3 Informasi Data Keselamatan <i>Diethylstilbesterol</i>	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	26
III.1 Alat dan Bahan	26
III.2 Metode Kerja	27
III.2.1 Penyiapan Sampel Penelitian	27
III.2.2 Hewan Uji	27
III.3 Uji Aktivitas Antikanker Uterus	27
III.3.1 Persiapan Hewan Uji	27
III.3.2 Pembuatan Model Hewan Pra Kanker Uterus	27
III.3.2 Pengelompokan Hewan Uji	28
III.4 Penyiapan Bahan	29
III.4.1 Pembuatan Suspensi Natrium CMC 1%	29
III.4.2 Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Kulit Batang Jarak Merah	29
III.5 Pemberian Perlakuan	30
III.6 Uji Histopatologi Jaringan Uterus	30
III.7 Analisis Data	30
BAB IV PEMBAHASAN	32
IV.1 Pemeriksaan Histopatologi Uterus	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
V.1 Kesimpulan	45
V.2 Saran	45



	Halaman
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	48



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Nilai-nilai fisiologis mencit	7
2. Klasifikasi hiperplasia endometrium	17
3. Identifikasi bahaya <i>diethylstilbesterol</i>	23
4. Hasil pemeriksaan histopatologi uterus mencit	34
5. Hasil tes normalitas untuk hasil histopatologi	52
6. Hasil tes homogenitas untuk hasil histopatologi	52
7. Hasil <i>kruskal Wallis test</i> untuk hasil histopatologi	53
8. Hasil <i>Mann-Whitney test</i> untuk hasil histopatologi	53



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambar tanaman jarak merah	4
2. Hiperplasia sel atipik yang simpleks	18
3. Hiperplasia endometrium kompleks tanpa sel atipik	19
4. Hiperplasia endometrium kompleks tanpa sel atipik	20
5. Hiperplasia endometrium kompleks pembesaran tinggi	20
6. Hasil pemeriksaan histopatologi penginduksian DES	33
7. Grafik rata-rata persentase sel atipik	33
8. Hasil pemeriksaan histopatologi Kelompok sehat	39
9. Hasil pemeriksaan histopatologi Kelompok Natrium CMC	40
10. Hasil pemeriksaan histopatologi pada dosis 75 mg/kg BB	42
11. Hasil pemeriksaan histopatologi pada dosis 100 mg/kg BB	43
12. Hasil pemeriksaan histopatologi pada dosis 150 mg/kg BB	44
13. Hasil plot data normalitas untuk hasil histopatologi	53
14. Aklimatisasi mencit	59
15. Minyak jagung	59
16. Penimbangan <i>diethylstilbesterol</i>	59
17. Larutan <i>diethylstilbesterol</i>	59
18. Penimbangan mencit	59
19. Penginjeksian <i>diethylstilbesterol</i>	59
20. Penimbangan Natrium CMC	60
21. Proses pembuatan Natrium CMC	60
22. Suspensi Natrium CMC	60
23. Penimbangan ekstrak	60
24. Suspensi ekstrak	60
25. Preparasi organ untuk pembedahan	60
26. Pembedahan mencit	61



	Halaman
27. Pencucian organ uterus	61
28. Penimbangan organ uterus	61
29. Sampel yang siap diuji histopatologi	61
30. <i>Prossesing</i>	61
31. <i>Embeding centre</i>	61
32. <i>Floating bat</i>	62
33. Pemanasan	62
34. Pewarnaan	62
35. Mikrotom	62



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja secara umum	48
2. Skema kerja pembuatan preparat histopatologi	49
3. Perhitungan dosis <i>diethylstilbesterol</i>	50
4. Perhitungan dosis uji ekstrak	51
5. Hasil analisis data statistik	52
6. Dokumentasi penelitian	59
7. Persetujuan kode etik penelitian	



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Di Indonesia, data jumlah kasus kanker endometrium secara umum belum ada. Namun, di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta ditemukan 72 kasus baru dalam kurun waktu 1993-2004 dengan kecenderungan terjadi pada pasien usia lebih muda dan dijumpai 63,9% pada usia di atas 50 tahun (Pradjatmo dan Pahlevi, 2013). Selain itu, juga didapatkan bahwa pasien kanker endometrium pada kelompok usia 51-60 sebanyak 46,2% dan tipe histopatologi adenokarsinoma endometrioid sebanyak 65,4% (Dewi dan Budiana, 2017).

Pengobatan kanker saat ini dilakukan dengan kemoterapi dan operasi, akan tetapi pengobatan kanker dengan kemoterapi masih memiliki kelemahan karena selain membunuh sel kanker, juga mempengaruhi sel-sel normal dengan tingkat proliferasi cepat seperti folikel rambut, sumsum tulang dan sel-sel saluran pencernaan, dan menghasilkan efek samping kemoterapi yang khas. Oleh karena itu, dibutuhkan pengobatan baru yang selektif membunuh sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Penggunaan bahan alam untuk pengobatan menjadi pilihan saat ini, dimana masyarakat kembali memanfaatkan berbagai bahan alam dalam pengobatan penyakit kanker

al, 2013).



Salah satu tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional adalah tumbuhan jarak merah yang termasuk dalam famili Euphorbiaceae. Spesies tumbuhan yang termasuk dalam genus yang sama dari suatu famili tumbuhan akan mengandung senyawa-senyawa kimia yang sama (Venkataraman, 1976). Pada bagian daun jarak merah banyak mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, fenol, phlobotannin, protein, terpenoid, steroid, triterpen, tannin, saponin dan senyawa aktif seperti kalsium oksalat (Felix-silva *et al*, 2014).

Pada penelitian kulit batang jarak merah sebelumnya telah berhasil diidentifikasi senyawa diterpen (Jatrophone) yang menggunakan metanol dengan metode MTT assay dan menunjukkan aktivitas antiproliferatif signifikan terhadap sel HeLa dengan nilai IC₅₀ sebesar 5,13 µg/ml yang berpotensi sebagai antikanker (Sahidin *et al*, 2013).

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya adalah penelitian secara *in vitro*, sehingga masih perlu dilakukan penelitian uji aktivitas ekstrak etanol kulit batang *Jatropha gossipifolia* pada model hewan pra kanker uterus dengan menghitung jumlah sel atipik uterus mencit. Kanker uterus diinduksi menggunakan *diethylstilbesterol* (DES) yang merupakan sintesis estrogen yang bersifat karsinogenik.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas ekstrak kulit batang jarak merah (*Jatropha gossypifolia*) pada model hewan pra kanker

Manfaat dari penelitian ini adalah ditemukannya sediaan herbal *Jatropha gossypifolia* antikanker yang aman, bermutu, dan



terbukti khasiatnya, sehingga dapat menjadi pengembangan obat tradisional ke arah pemanfaatan dalam pelayanan kesehatan formal dan pemanfaatan sumber daya alam Indonesia.

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah pemberian ekstrak etanol kulit batang jarak merah mempengaruhi gambaran histopatologi organ uterus mencit setelah perlakuan selama 7 hari?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang jarak merah terhadap gambaran histopatologi organ uterus mencit setelah perlakuan selama 7 hari.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Jarak Merah

II.1.1 Taksonomi tanaman



Gambar 1. Gambar tanaman jarak merah. (Sumber : Felix-silva *et al*, 2014).

Regnum	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Ordo	: Euphotbiales
Famili	: Euphorbiaceae
Genus	: Jatropha
Spesies	: <i>Jatropha gossypifolia</i> L.



fologi tanaman

tanaman jarak merah umumnya tumbuh liar di tepi jalan, lapangan atau di semak, pada tempat-tempat terbuka yang terkena sinar

matahari di dataran rendah. Berasal dari Amerika Selatan, tumbuh tegak, tinggi 1-2 m, dengan rambut kelenjar yang kebanyakan berbentuk bintang yang bercabang, getahnya bersabun. Batang berkayu, bulat, warnanya cokelat, banyak bercabang. Daun tunggal, bertangkai panjang, helaian daun bulat telur sungsang sampai bulat, berbagi 3-5, tajam runcing, panjang 7-22 cm, lebar 6-20 cm, daun muda berwarna keunguan, daun tua warnanya ungu kecokelatan. Bunga majemuk, berbentuk corong, kecil, warnanya keunguan, keluar dari ujung batang. Dalam satu pohon terdapat bunga jantan dan bunga betina. Buah berkendaga tiga, bulat telur, sedikit berlekuk tiga dengan 6 alur memanjang, warnanya hijau, bila masak menjadi hitam. Bijinya bulat, coklat kehitaman. Bijinya mengandung minyak. Daun *Jatropha gossypifolia* mengandung alkaloida, saponin, flavonoida dan polifenol. Daun *Jatropha gossypifolia* berkhasiat sebagai obat radang (Felix-silva *et al*, 2014).

II.1.3 Kandungan kimia

Berdasarkan data analisis fitokimia, kulit batang jarak merah mengandung alkaloid, coumarin, flavonoid, fenol, saponin, steroid, tanin, dan terpenoid serta protein (Felix-silva *et al*, 2014).

II.1.4 Kegunaan tanaman

Jarak merah (*Jatropha gossypifolia*) secara tradisional telah digunakan sebagai antihipertensi, antiinflamasi, antioksidan, analgesik, antipiretik, antidiabetik, antihemoragik, selain itu juga jarak merah ini sebagai pestisida dan insektisida (Felix-silva *et al*, 2014).



II.2 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan salah satu anggota kelompok hewan mamalia. Hewan ini ditandai dengan ciri-ciri yaitu jinak, aktif pada malam hari, mudah berkembang biak, siklus hidup yang pendek dan tergolong poliestrus. Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan yang paling umum digunakan pada penelitian laboratorium sebagai hewan percobaan yaitu sekitar 40-80%. Mencit memiliki banyak keunggulan sebagai hewan percobaan yaitu siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganannya (Hasanah dkk, 2015).

Berikut adalah klasifikasi mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Pylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> (Kusumawati, 2014).



II.2.1 Anatomi mencit

Mencit memiliki luas permukaan tubuh 36 cm^2 pada berat badan 20 gram. Bobot pada waktu lahir berkisar antara 0,5-1,5 gram yang akan meningkat sampai lebih kurang 40 gram pada umur 70 hari atau 2 bulan. Berat badan mencit jantang dewasa berkisar antara 20-40 gram dan mencit betina dewasa 25-40 gram (Kusumawati, 2014).

Sebagai hewan pengerat, mencit memiliki gigi seri yang cukup kuat dan gigi seri terbuka. Selain itu anatomi mencit yang khas lainnya adalah limpa pada mencit jantan 50% lebih besar dari pada mencit betina, mencit betina mempunyai 5 pasang kelenjar ambing, 3 pasang terletak dibagian ventral thorake dan 2 pasang lainnya dibagian inguinal (Kusumawati, 2014).

II.2.2 Fisiologi mencit

Hewan apabila dalam perjalanan perkembangan hidupnya makin mendekati ke suatu jenis (spesies), maka hewan-hewan tersebut makin mempunyai banyak persamaan fisik dan tingkah laku (Kusumawati, 2014).

Tabel 1. Nilai-nilai fisiologis mencit

No	Kriteria	Nilai
1	Bobot badan dewasa jantan	20-40 g
2	Bobot badan dewasa betina	25-40 g
3	Bobot lahir	0,5-1,5 g
4	Luas permukaan badan	20 g : 36 cm^2
5	Jangka waktu hidup	1,5-3 tahun
6	Konsumsi makanan	15 g/ 100 g/hr
	Konsumsi air	15 ml/ 100 g/hr
	Perkembangbiakan	7-9 bulan
	Suhu tubuh	$36,5-38^\circ\text{C}$

(Kusumawati, 2014)



II.3 Uterus

II.3.1 Anatomi dan histologi uterus

Uterus adalah organ tunggal muskular dan berongga. Oosit yang telah dibuahi akan tertanam dalam lapisan endometrium uterus dan dipenuhi kebutuhan nutrisinya untuk tumbuh dan berkembang sampai lahir (Sloane, 2002).

Uterus berbentuk buah pir terbalik dan dalam keadaan tidak hamil memiliki panjang 7 cm, lebar 5 cm dan diameter 2,3 cm. Organ ini terletak dalam rongga pelvis diantara rektum dan kandung kemih. Uterus pada dasarnya ditopang oleh lipatan peritoneal ligamen besar yang melekatkan uterus pada dinding pelvis. Ligamen bundar merentang dari sudut lateral uterus, melewati kanal inguinal menuju labia mayora. Uterus juga diikat oleh ligamen kardinal dan uterosakral (Sloane, 2002).

Struktur uterus yaitu:

1. Dinding uterus terdiri dari bagian terluar seroso (perimetrium), bagian tengah miometrium (lapisan otot polos), dan bagian terdalam lapisan endometrium. Endometrium menjalani perubahan siklus selama proses menstruasi dan membentuk lokasi implantasi untuk ovum yang dibuahi. Endometrium tersusun dari dua lapisan:
 - a. Lapisan superfisial (stratum fungsionalis) endometrium berukuran lebih tebal. Lapisan ini mengandung kelenjar yang merespon hormon steroid, dan biasanya hampir secara keseluruhan runtuh saat menstruasi.



- b. Lapisan basal (stratum basalis) tidak berubah selama siklus berlangsung.
2. Fundus uterus adalah bagian bundar yang letaknya superior terhadap mulut tuba uterin.
 3. Badan uterus adalah bagian luas berdinding tebal yang membungkus rongga uterus.
 4. Serviks adalah bagian leher bawah uterus yang terkonstriksi. Os eksternal adalah mulut serviks ke dalam vagina, os internal adalah mulut uterus dalam rongga uterus. Kanal endoservikal melapisi jalur diantara dua mulut.
 5. Portio vaginalis adalah bagian serviks yang menonjol ke dalam ujung bagian atas vagina. Resesus sirkular yang terbentuk pada area pertemuan adalah forniks anterior, posterior dan lateral (forniks singular) (Sloane, 2002).

Darah arteri memperdarahi uterus melalui arteri-arteri uterus dan bercabang menjadi arteri ovarian dan vagina.

- a. Dalam dinding uterus, arteri menjadi arteri arkuata. Kemudian bercabang menembus miometrium sebagai arteri radial. Perpanjangan dari arteri radial kedalam endometrium disebut arteriol spiral. Suplai darah ke endometrium signifikan dengan proses menstruasi.

Darah kembali dari uterus melalui vena uterus yang paralel dengan arteri (Sloane, 2002).



II.3.2 Fisiologi menstruasi

Siklus menstruasi menandakan fluktuasi irama hormon hipotalamus, hipofisis, dan ovarium serta perubahan morfologis yang dihasilkan pada ovarium dan endometrium (uterus).

- a. Menstruasi adalah pendarahan bulanan yang terjadi jika bagian endometrium uterus luruh dan dikeluarkan melalui vagina.
- b. Rentang siklus menstruasi biasanya berkisar selama 28 hari, walaupun sangat beragam. Siklus terpendek 18 hari atau terpanjang 40 hari masih dianggap normal.
- c. Siklus menstruasi berhubungan dengan siklus endometrium (uterus)
 1. Siklus ovarium terdiri dari fase folikular (preovulatori) yang mencakup periode pertumbuhan folikular, fase ovulasi yang merupakan titik kulminasi dalam ovulasi, dan fase luteal (postovulatori) yaitu periode aktivitas korpus luteum.
 2. Siklus endometrium terdiri dari fase menstruasi, fase proliferaatif, berkaitan dengan fase folikular dalam ovarium dan fase sekretori (progestasi) berkaitan dengan fase luteal dalam ovarium (Sloane, 2002).

II.3.2.1 Siklus ovarium

- a. Di awal siklus (hari 1 fase folikular), FSH dan LH disekresi dari hipofisis anterior sesuai dengan sinyal dari sekresi pulsatil GnRH hipotalamus



- b. Kelompok folikel primer, 20 sampai 25 (disertai reseptor FSH pada sel-sel granulosanya dan reseptor LH pada sel-sel tekannya) mulai mensekresi estrogen, tumbuh, dan membentuk antrum. Folikel primer kemudian berubah menjadi folikel sekunder.
- c. Awalnya, peningkatan kadar estrogen plasma menghambat FSH dan LH melalui umpan balik negatif. Penurunan FSH cenderung menghambat perkembangan folikel selanjutnya kecuali pada folikel utama yang terpilih untuk ovulasi. Produksi estrogen terus meningkat.
- d. Jika konsentrasi estrogen darah terus meningkat selama fase midfolikular, hal ini akan mengakibatkan efek stimulatori umpan balik positif pada hipofisis dan meningkatkan produksi LH.
- e. Puncak estrogen adalah kadar estrogen darah yang tinggi yang dipertahankan selama 50 jam. Puncak ini menyebabkan LH juga mencapai puncak tertinggi atau puncak LH.
- f. Puncak LH mengakibatkan efek berikut pada folikel uterus.
 - 1. Oosit menyelesaikan pembelahan meiosis pertama dan selanjutnya menjadi oosit sekunder dan badan polar pertama. Meiosis akan berlanjut jika oosit dibuahi.
 - 2. Sintesis enzim dan prostaglandin yang penting untuk ruptur folikel.
 - 3. Ovulasi atau pelepasan oosit dan sel-sel yang berkaitan dengannya ke dalam rongga tubuh agar dapat ditarik tuba uterin.

Berlangsung dalam 24 jam sampai 38 jam setelah puncak LH. Hal



ini terjadi 13 sampai 15 hari sebelum awitan menstruasi (awal siklus selanjutnya).

4. Sel folikel yang ruptur setelah menjalani proses lutealisasi berubah menjadi korpus luteum yang kemudian memproduksi progesteron dan sedikit estrogen.
- g. Peningkatan kadar progesteron dan estrogen dalam darah menyebabkan efek umpan balik negatif yang kuat pada FSH dan LH. Tanpa LH untuk mempertahankannya, korpus luteum mengalami kemunduran dan kadar estrogen dan progesteron menurun dengan tajam.
- h. Karena adanya penurunan kadar estrogen dan progesteron darah, efek umpan balik negatif terhadap kelenjar hipofisis anterior berkurang. FSH dan LH kembali meningkat untuk memulai siklus baru (Sloane, 2002).

II.3.2.2 Siklus uterus

Siklus endometrium (uterus) terjadi dalam rangka mempersiapkan endometrium uterus untuk memberi nutrisi dan mempertahankan ovum jika sudah dibuahi. Peristiwa dalam siklus endometrium ini sangat berkorelasi dengan peristiwa hormonal dan morfologis dalam siklus ovarium.

- a. Fase menstruasi adalah periode pendarahan selama 4 sampai 5 hari.

Dibawah pengaruh estrogen dari folikel yang berkembang dalam ovarium dan endometrium diperbaiki melalui pembelahan sel dalam lapisan basal saat menstruasi masih berkurang.



- b. Fase proliferaatif berlangsung sampai terjadi ovulasi
1. Endometrium yang berproliferasi dari lapisan basal kembali menjadi tebal dan terovaskularisasi dengan baik. Estrogen juga menyebabkan pertumbuhan reseptor progesteron pada sel-sel endometrial.
 2. Kelenjar tubular tumbuh dalam lapisan superfisial. Sel-sel kelenjar berproliferasi dengan cepat, tetapi tidak mengakumulasi banyak sekresi.
 3. Arterio spiral menonjol diantara kelenjar-kelenjar untuk mensuplai sel-sel endometrial dan glandular.
- c. Saat fase sekretori (progestasi) progesteron merangsang kelanjutan pertumbuhan lapisan superfisial.
1. Kelenjar membesar dan mensekresi nutrien (glikogen dan lemak) untuk mempertahankan perkembangan embrio jika sudah terjadi pembuahan.
 2. Arterio spiral menjadi terkonvolusi (berlipat-lipat), endometrium siap untuk implantasi.
 3. Jika pembuahan tidak terjadi, endometrium beregresi
 - a. Korpus luteum berdegenerasi, kadar progesteron dan estrogen berkurang
 - b. Arterio spiral, sekarang tidak didukung hormon, berkonstriksi dan berdilatasi secara intermiten. Konstriksi ini mengurangi



aliran darah dan menyebabkan iskemia serta kematian (nekrosis) jaringan dan kelenjar disekitarnya.

- c. Saat arteriol berdilatasi, darah keluar dari area yang telah terdisintegrasi
- d. Fragmen jaringan endometrium, sekresi kelenjar glandular, mukus dan sedikit darah akan terlepas kedalam rongga uterus.
- e. Pendarahan berlangsung selama 4 sampai 5 hari dan siklus akan dimulai kembali (Sloane, 2002).

II.3.3 Hiperplasia endometrium

II.3.3.1 Definisi dan epidemiologi

Hiperplasia endometrium merupakan suatu keadaan patologis pada endometrium berupa peningkatan proliferasi kelenjar endometrium yang mengakibatkan adanya perubahan rasio kelenjar dan stroma, bentuk dan ukuran kelenjar, susunan kelenjar bertambah menjadi 2-3 lapis (Ellenson dan Pirog, 2010).

Insidensi hiperplasia endometrium simpleks pada perempuan kelompok umur 18-90 tahun adalah 58 per 100 ribu pertahun, sedangkan hiperplasia endometrium kompleks tanpa sel atipik adalah 63 per 100 ribu, dan hiperplasia endometrium dengan sel atipik adalah 17 per 100 ribu perempuan. Insidensi hiperplasia simpleks dan kompleks yang tertinggi terdapat pada kelompok umur 50-54 tahun masing-masing 142 dan 212 per perempuan pertahun. Sedangkan insidensi hiperplasia atipik yang terdapat pada kelompok umur 60-64 tahun yaitu 54 per 100 ribu



perempuan pertahun. Secara keseluruhan, insidensi hiperplasia endometrium yang tertinggi terdapat pada kelompok umur 50-54 tahun (386 per 100 ribu pertahun), dan jarang terjadi pada kelompok umur perempuan di bawah umur 30 tahun (6 per 100 ribu pertahun). Insidensi ini terus meningkat setiap interval waktu 5 tahun yaitu 30-54 tahun (Reed *et al*, 2010).

II.3.3.2 Etiologi

Hiperplasia endometrium merupakan kelainan yang tergantung pada hormon estrogen dan mempunyai faktor risiko yang sama dengan karsinoma endometrium, dimana stimulasi hormon estrogen endogen dan eksogen akan memacu proliferasi endometrium secara berlebihan. Stimulasi estrogen endogen dapat berupa faktor menstruasi, obesitas, anovulasi, hiperplasia stroma ovarium, dan tumor yang mampu mensekresi estrogen. Faktor menstruasi, seperti halnya menarche dini (<12 tahun), menopause lambat (>52 tahun) dan nuliparitas diperkirakan terjadi peningkatan paparan kumulatif estrogen oleh karena total jumlah siklus menstruasi yang lebih banyak sepanjang hidupnya dan perlu dinilai keteraturan siklus menstruasi berupa fase sebelum adanya pendarahan (minimal 3 siklus terakhir), memiliki interval 21-35 hari dengan lama 2-8 hari, dan dapat diperkirakan untuk menstruasi tanggal berikutnya (Cahyanti, 2008).

Kondisi anovulasi atau oligoovulasi yang sering bermanifestasi klinis dengan adanya infertilitas mengakibatkan penurunan dan tidak adanya efek progesteron pada endometrium. Hal ini menyebabkan endometrium mengalami perubahan pada gambaran histopatologi dan fungsinya



menjadi suatu fase sekresi melainkan akan terstimulasi terus oleh efek mitogenik estradiol (E2) yang menyebabkan pertumbuhan berlebihan dari endometrium. Kondisi anovulasi yang paling umum adalah pada kasus Sindroma Polikistik Ovarium (PCOS). Pada PCOS, 75% terdapat resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang diduga akan memacu angiogenesis, ekspresi aromatase dan menghambat apoptosis serta menstimulasi proliferasi sel ovarium dan endometrium, kasus ini sering terjadi pada wanita dengan obesitas (Indeks Massa Tubuh/ IMT ≥ 30). Pada obesitas, jaringan lemak dan depositnya di perifer merupakan sumber utama aromatase, sehingga pada wanita post-menopause hal ini merupakan sumber estrogen dengan adanya konversi androgen di adrenal dan ovarium. Fungsi stroma ovarium pada wanita post menopause tetap normal, tetapi bila didapatkan penyimpangan seperti hiperplasia stroma, maka menyebabkan sintesis estrogen yang meningkat dan memacu terjadi hiperplasia endometrium sampai menjadi suatu karsinoma endometrium. Tumor ovarium, baik itu primer maupun sekunder, dapat berhubungan dengan peningkatan fungsi ovarium dalam mensintesis estrogen, seperti tumor sel stroma, sel teka dan granulosa. Salah satu review mengemukakan bahwa ada hubungan antara adenokarsinoma endometriod ovarium dengan endometrium, tetapi mekanisme ini sepertinya merupakan karsinogenesis yang spontan dengan adanya kesamaan epitel pada keduanya dibandingkan salah satu tumor

ksi pada salah satu tumor lainnya (Cahyanti, 2008).



II.3.3.3 Gambaran klinis

Menurut *The American College of Obstetrician and Gynecologists* (2012) tanda dan gambaran yang paling umum dari hiperplasia endometrium pendarahan abnormal pada uterus seperti pendarahan selama menstruasi yang berat ataupun berlangsung lebih lama dari biasanya, siklus menstruasi yang lebih pendek dari 21 hari (dihitung dari hari pertama periode menstruasi dan periode menstruasi berikutnya) dan pendarahan setelah menopause.

II.3.3.4 Gambaran histopatologi

Gambaran histopatologi dari hiperplasia endometrium terdapat peningkatan perbandingan kelenjar terhadap stroma, tepi kelenjar tidak teratur dengan ukuran kelenjar yang bervariasi. Aktivitas mitosis kelenjar tampak jelas dengan derajat yang berbeda. Sering terjadi peningkatan vaskularisasi stroma di dalam epitel. *WHO* (2003) mengklasifikasikan hiperplasia endometrium berdasarkan ada atau tidak adanya gambaran sel atipik, dan juga berdasarkan kompleksitas kelenjarnya dibagi menjadi simpleks dan kompleks.

Tabel 2. Klasifikasi hiperplasia endometrium

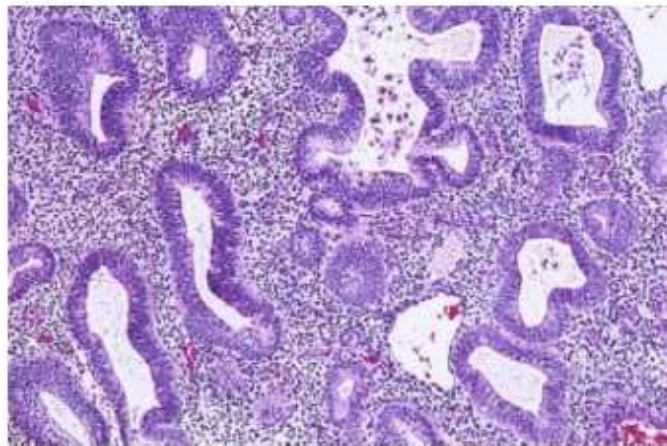
Hiperplasia endometrium tanpa sel atipik	Simpleks
	Kompleks
Hiperplasia endometrium dengan atipik	Simpleks
	Kompleks

mran, 2013



II.3.3.4.1 Hiperplasia tanpa sel atipik

Berdasarkan struktur kelenjarnya hiperplasia endometrium yang tanpa sel atipik terbagi atas hiperplasia simpleks dan kompleks. Histopatologi hiperplasia endometrium tanpa sel atipik yang simpleks. Gambaran yang tampak adalah banyaknya kelenjar yang mengalami poliferasi dan dilatasi dengan tepi yang tidak teratur dan mulai tampak hilangnya stroma. Perubahan karakteristik kelenjar dalam susunan, bentuk, derajat ketidakteraturan, dan percabangannya. Dapat terlihat metaplasia skuamos, walaupun hal ini jarang terjadi (Amran, 2013).



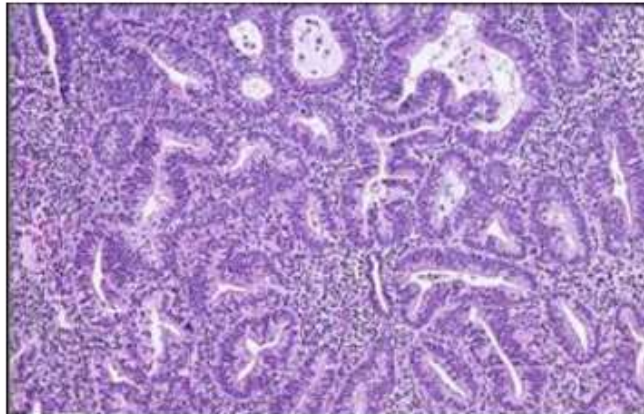
Gambar 2. Hiperplasia tanpa sel atipik yang simpleks (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

Hiperplasia endometrium tanpa sel atipik yang kompleks menunjukkan gambaran susunan kelenjar yang padat, terdapat gambaran kelenjar yang irreguler, dengan ukuran bervariasi, sebagian berdilatasi bercabang dengan lekukan dan tonjolan, dan kadang-kadang kelenjar saling berdekatan dan

... karena padatnya (*back-to-back position*), dengan stroma yang (Gambar, 3). Rasio kelenjar dan stroma lebih dari 2:1. Derajat



kepadatan kelenjar inilah yang membedakan hiperplasia simpleks dan kompleks. Kadang juga ditemukan gambaran kelenjar dengan lumen kistik (Amran, 2013).

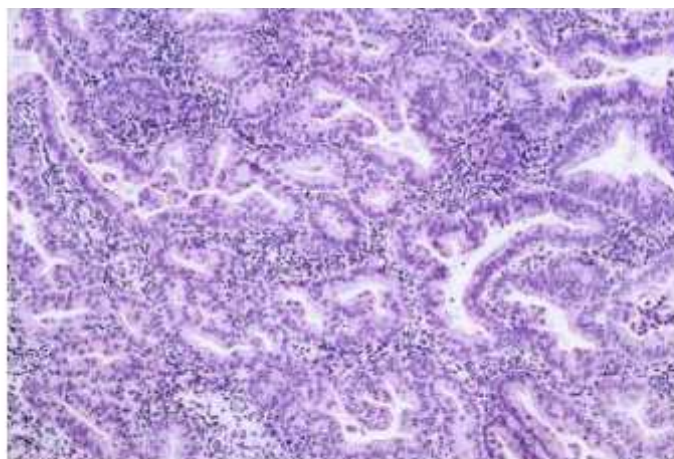


Gambar 3. Hiperplasia endometrium kompleks tanpa sel atipik. Kelenjar saling bertumpukan dan ukuran serta bentuknya ireguler (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

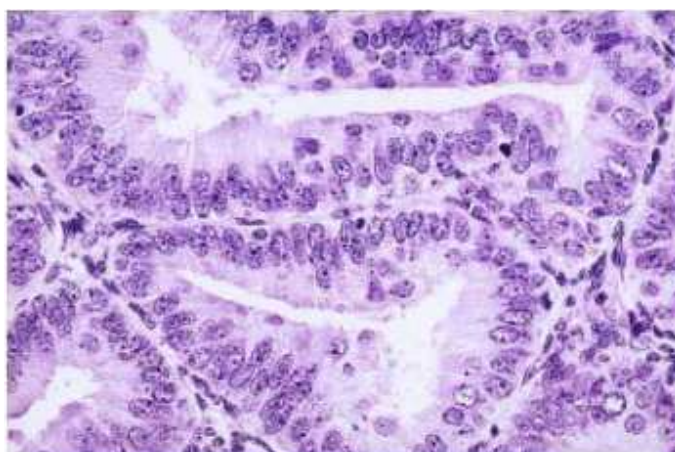
II.3.3.4.2.Hiperplasia Atipik

Hiperplasia atipik dapat berbentuk simpleks maupun kompleks, secara umum hiperplasia kompleks dengan kelenjar yang padat sekali. Bentuk dan ukuran kelenjar sangat tidak beraturan dan menumpuk (Gambar, 4 dan 5). Walaupun kompleks sangat padat, kelenjar pada hiperplasia atipik dikelilingi stroma dengan adanya gambaran kelenjar yang sangat berdekatan/menonjol. Hiperplasia atipik simpleks memperlihatkan gambaran kelenjar yang kurang padat dibandingkan dengan yang kompleks (Amran, 2013).





Gambar 4. Hiperplasia endometrium kompleks sel atipik. Kelenjar berdekatan dan sangat ireguler tetapi masih dipisahkan oleh stroma (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)



Gambar 5. Hiperplasia endometrium kompleks sel atipik. Dengan pembesaran tinggi, tampak sel atipik yang ireguler, stratifikasi inti dengan inti bulat. Sitoplasma eosinofilik dan pucat (Sumber : Ellenson dan Pirog, 2010)

II.4 *Diethylstilbesterol*

Diethylstilbesterol adalah estrogen sintesis dengan sifat karsinogenik.

Diethylstilbesterol dapat menyebabkan peningkatan resiko kanker payudara, dan kanker leher rahim. Selain itu juga *diethylstilbesterol* merupakan

monsteroid sintesis yang digunakan dalam pengobatan gangguan



menopause dan pascamenopause, *diethylstilbesterol* juga di gunakan sebagai promotor pertumbuhan pada hewan (Sigma, 2018).

II.4.1 Uraian farmakologi *diethylstilbesterol*

Nama : *Diethylstilbesterol*

Indikasi : Sebelumnya digunakan dalam pencegahan keguguran atau persalinan prematur pada wanita hamil yang rentang mengalami keguguran atau persalinan premature, juga digunakan dalam pengobatan kanker prostat untuk memblokir produksi testosteron. *Diethylstilbesterol* digunakan sebagai standar internal untuk analisis residu obat dalam urin tikus (Sigma, 2018).

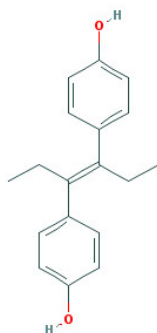
Mekanisme kerja : Estrogen menyebar ke sel target dan berinteraksi dengan reseptor protein, reseptor estrogen. Sel target termasuk saluran reproduksi wanita, kelenjar susu, hipotalamus, dan hipofisis. Efek dari estrogen yang mengikat reseptor-reseptor menyebabkan meningkatnya sintesis hati hormon seks yang mengikat globulin, glubulin pengikat tiroid, dan serum lainnya serta menekan hormon perangsang folikel (FSH) dari hifofisis anterior. Kombinasi estrogen dengan progestin menekan sistem hipotalamus-pituitasi, menurunkan sekresi hormon GnRH (NCBI, 2018).



- Efek samping : Efek samping dari *diethylstilbesterol* yaitu mual, muntah, memperburuk endometriosis (NCBI, 2018).
- Toksistas : Gejala overdosis dapat menyebabkan mual dan muntah (NCBI, 2018).
- Interaksi obat : Dengan warfarin dapat menurunkan aktivitas antikoagulan dari warfarin, metabolisme *diethylstilbesterol* dapat menurun bila dikombinasikan dengan 3,5-Dinitrocatechol (NCBI, 2018).
- Farmakokinetika : Metabolisme yaitu di hati (Sigma, 2018).

II.4.2 Uraian sifat fisika-kimia *diethylstilbesterol*

- Nama resmi : *Diethylstilbesterol*
- Nama lain : *Diethylstilbestrolum*, stilbesterol, stilboesterol, diestilbene, agostilben, trans-diethylstilbesterol, 4,4-dihidroksi- α,β -diethylstilbene, (E)-3,4-Bis(4-hidroxyphenyl)-3-hexene, DES.
- Rumus molekul : $C_{18}H_{20}O_2$
- Berat molekul : 268.356 g/mol
- Struktur kimia :



Pemerian : Tidak berbau, bubuk kristal putih

Kelarutan : Larut dalam alkohol, eter, klorofom, dan minyak lemak (NCBI, 2018).

II.4.3 Informasi data keselamatan *diethylstilbesterol*

II.4.3.1 Identifikasi zat / campuran

Kode produk : 10006876

Nama produk : *Diethylstilbesterol*

Sinonim : 4,4 [(1E)-1,2-diethyl-1,2-ethenediy] bis-phenol (Sigma, 2018).

II.4.3.2 Penggunaan yang relevan dari zat atau campuran yang diidentifikasi

Penggunaan yang diidentifikasi relevan : hanya untuk penggunaan penelitian, bukan untuk penggunaan manusia atau hewan (Sigma, 2018).

II.4.3.3 Identifikasi bahaya

Tabel 3. Identifikasi bahaya *diethylstilbesterol*

Klasifikasi GHS	Kata Kunci	Frase Bahaya GHS
Korosi / iritasi kulit, kategori 2	Peringatan	Menyebabkan iritasi kulit
Kerusakan mata yang serius / iritasi mata, kategori 2A	Peringatan	Menyebabkan gangguan mata berat
Karsinogenisitas, kategori 1B	Bahaya	Dapat menyebabkan kanker

gma, 2018



II.4.3.3.1 Frase bahaya GHS

H315: Menyebabkan iritasi kulit

H319: Menyebabkan gangguan mata

H335: Dapat menyebabkan iritasi pernafasan

H350: Dapat menyebabkan kanker

H360: Dapat merusak kesuburan atau bayi yang belum lahir

H410: Sangat toksik dengan efek jangka panjang (Sigma, 2018).

II.4.3.3.2 Frase pencegahan GHS

P201: Dapatkan intruksi khusus sebelum digunakan

P261: Hindari penghirupan (debu, asap, gas, kabut, uap, semprotan)

P273: Hindari pembuangan ke lingkungan sekitar

P350+P351+P338: Jika terkena mata, bilas secara hati-hati dengan air

P308+P313: Jika iritasi mata berlanjut, maka konsultasikan dengan dokter (Sigma, 2018).

II.4.3.4 Dampak buruk bagi kesehatan manusia dan gejalanya

1. Menyebabkan iritasi kulit
2. Menyebabkan gangguan mata berat
3. Bahan mungkin mengiritasi selaput lendir dan saluran pernapasan bagian atas
4. Dapat berbahaya jika di terhirup, tertelan, atau terserap kulit



Dapat menyebabkan kanker

Dapat menyebabkan iritasi pernafasan

Target : sistem reproduksi, hati (Sigma, 2018).

II.4.3.5 Informasi toksikologi

1. Informasi tentang efek toksikologi yaitu toksikologi dari produk ini belum diteliti secara menyeluruh, *diethylstilbestrol* (DES): data toksik : oral TDLO (wanita) : 375 µg/kg/30D, Oral LD50 (Tikus) > 3g/kg
2. Efek toksikologi kronis yaitu *diethylstilbestrol* (DES) diteliti sebagai mutagen, efektor reproduksi

