



KARYA ILMIAH SMA KOLESE DE BRITTO



Pengaruh Ekstrak Daun Nerium Oleander Dari Tanaman Bunga Mentega Terhadap Perilaku Mencit Dengan Metode In Vivo

Michael David Adeta^{1*}, Christopher Raditya Purwanto², Ign. Agus Yulianto, S.PD, M.PD

^a SMA KOLESE DE BRITTO, Yogyakarta, Indonesia

¹ 17909@student.debritto.sch.id; ² 17866@student.debritto.sch.id

*korespondensi penulis, email 17909@student.debritto.sch.id

Informasi artikel

A B S T R A K

Kata kunci:

Gagal Jantung
Oleandrin
Model Mencit
Nerium Oleander
Glikosida Jantung

Krisis kesehatan manusia seperti gagal jantung, yang dapat disebabkan oleh *aritmia* atau abnormalitas detak jantung, menjadi salah satu masalah manusia terbesar di abad 21, sebagai akibat dari perkembangan teknologi dan makanan. Hal ini menjadikan penyakit jantung sebagai penyakit paling relevan dan paling banyak membunuh di dunia saat ini. Ini didukung pula dengan krisis kebutuhan manusia yang semakin banyak setiap tahunnya. Penelitian ini mengeksplorasi potensi senyawa oleandrin dari bunga mentega (*Nerium oleander*) sebagai alternatif pengobatan gagal jantung. Meskipun oleandrin telah lama digunakan dalam pengobatan ayurveda, toksisitasnya yang tinggi menyebabkan pelarangan penggunaannya di beberapa negara, termasuk Indonesia. Penelitian ini menggunakan mencit (*Mus musculus*) sebagai model percobaan untuk menguji pengaruh oleandrin pada fungsi jantung. Mencit dipilih karena memiliki kesamaan genetik dengan manusia, mudah dikendalikan, dan banyak data biomedis tersedia. Eksperimen dilakukan dengan mengamati perubahan detak jantung, perilaku, dan kondisi mencit setelah injeksi oleandrin dan diamati dengan *open field test*. Diharapkan, penelitian ini dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan alternatif pengobatan jantung yang lebih aman dan efektif.

Keywords:

Heart Failure
Oleandrin
Mice Model
Nerium Oleander
Cardiac Glycoside

A B S T R A C T

Health crises such as heart failure, and arrhythmias can cause that, are becoming one of the biggest human problems of the 21st century as a result of technological and dietary developments. This makes heart disease the most relevant and deadly disease in the world today. The crisis of human needs, which is increasing yearly, also contributes to this. This study explores the potential of oleandrin compounds from the butter flower (*Nerium oleander*) as an alternative treatment for heart failure. Although oleandrin has long been used in Ayurvedic medicine, its high toxicity has led to a ban on its use in several countries, including Indonesia. This study used mice (*Mus musculus*) as an experimental model to test the effect of oleandrin on heart function. Mice were chosen because they have genetic similarities to humans, are easy to control, and a great deal of biomedical data is available. Experiments were conducted by observing changes in heart rate, behaviour and condition of mice after Oleandrin injection and observed by open field test. It is hoped that this study will provide new insights into the development of safer and more effective alternative heart treatment.

© 2025 (Michael David Adeta & Christopher Raditya P). All Right Reserved

Pendahuluan

Gagal jantung adalah penyakit kardiovaskular serius yang sering terjadi, salah satu penyebabnya adalah tekanan darah yang tinggi/hipertensi. Di Indonesia, prevalensi gagal jantung terus meningkat seiring bertambahnya usia penduduk, dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti obesitas, hipertensi, dan pola makan tidak sehat. Menurut data WHO, penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian global, dengan 17,9 juta kematian pada tahun 2019, terutama disebabkan oleh serangan jantung dan stroke.

Salah satu potensi alternatif pengobatan gagal jantung yang adalah penggunaan senyawa oleandrin dari bunga mentega (*Nerium oleander*). Meskipun tanaman ini beracun dan telah dilarang penggunaannya di beberapa negara, termasuk Indonesia, karena risiko toksisitasnya, senyawa oleandrin memiliki potensi sebagai glikosida jantung yang mampu menurunkan tingkat detak jantung tinggi kembali normal.

Penelitian ini akan mengacu pada potensi pemanfaatan dan efektivitas daun bunga mentega sebagai pengobatan jantung, maka peneliti akan melakukan percobaan dengan metode in vivo melalui injeksi senyawa oleandrin secara oral kepada mencit (*Mus musculus*). Peneliti akan mengamati dan membandingkan perubahan kondisi mencit, perubahan detak jantung, serta perilaku tikus (keaktifan dan pola makan) antara sebelum dan sesudah mencit diinjeksikan senyawa oleandrin dalam jangka waktu tertentu. Secara keseluruhan, peneliti akan mengamati pengaruh senyawa oleandrin terhadap perilaku tikus, melalui dasar bahwa senyawa oleandrin mampu mempengaruhi tingkat stres pada tikus.

Hipotesis

H0: Tidak ada hubungan signifikan antara penggunaan senyawa oleandrin terhadap perilaku mencit (*Mus musculus*)

H1: Ada hubungan signifikan antara penggunaan senyawa oleandrin terhadap perilaku mencit (*Mus musculus*)

Kajian Literatur

Senyawa Glikosida Jantung

Glikosida jantung digunakan dalam pengobatan gagal jantung kongestif (*Congestive Heart Failure*) dan aritmia jantung (Kumar et al., 2013). Senyawa glikosida jantung dibedakan kardenolida dan bufadienolida. kardenolida, yang memiliki cincin lakton beranggota 5 dengan contoh seperti digitoxin, digoksin, atau oleandrin. Bufadienolida dengan cincin lakton beranggota 6, dengan contoh seperti bufalin atau cinobufagin. (Škubník et al. 2021). Glikosida jantung menghambat pertukaran natrium-kalium adenosin trifosfat (Na^+/K^+ ATPase) di sel kontraksi dan relaksasi jantung yang menyebabkan penurunan denyut jantung dan peningkatan kontraktilitas jantung (Menezes et al., 2018). Digoksin dapat menghasilkan efek kardiotonik yang maksimal dan jika dosis dinaikkan dapat menyebabkan toksisitas (Suwanditya, 2020). Hal ini mempengaruhi kontraktilitas jantung. Kontraktilitas adalah sifat intrinsik jaringan jantung yang menentukan kekuatan kontraksi respon otot jantung terhadap tekanan ventrikel dan mencerminkan tingkat aktivasi, pembentukan, dan siklus jembatan silang aktin dan miosin (Eskander, 2017).

Senyawa Oleandrin:

Oleandrin ($\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_9$) merupakan bubuk kristal berwarna putih dengan titik leleh 250°C dan berat molekul 576,727 dan tidak larut dalam air serta larut dalam metanol, etanol, dan kloroform (Zhai et al., 2021). Daun bunga mentega memiliki glikosida kardioaktif yang meliputi oleandrin, neriodin, adynerin dan prinsip kardiotonik lainnya seperti β -D-diginoside serta asam ursolat dan senyawa yang mirip dengan senyawa glikosida rutin (Faaroqul dan Tyagi, 2018). Terdapat hubungan antara penggunaan senyawa oleander terhadap mortalitas hewan, yang dapat ditunjukkan melalui observasi perilaku yang terjadi (Prabowo dan Heri, 2010)

Tanaman Bunga Mentega (*Nerium Oleander*):

Bunga mentega memiliki nama spesies *Nerium oleander* berasal dari keluarga spesies *Apocynaceae*. Seluruh bagian tanaman bunga mentega memiliki efek kardioaktif (efek seperti digitalis) dan diuretik, anti-inflamasi, antijamur, insektisida, Aktivitas antioksidan, aktivitas analgesik, aktivitas anti ulkus, aktivitas

antimikroba, aktivitas anti diabetes. (Sunil, 2022). Bunga mentega secara klasifikasi akan memiliki taksonomi sebagai berikut:

Tabel 1. Taksonomi Nerium Oleander

Taksonomi Nerium Oleander	
Kingdom	<i>Plantae</i>
Subkingdom	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	<i>Spermatophyta</i>
Divisi	<i>Magnoliophyta</i>
Kelas	<i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	<i>ASTERIDAE</i>
Ordo	<i>Gentianales</i>

Mencit (*Mus Musculus*):

Mus musculus atau biasa disebut dengan mencit atau tikus rumah merupakan hewan mamalia yang berukuran kecil. Ukuran dari hewan ini kecil dengan panjang berkisar 7-11 cm, tidak termasuk ekornya. Jika dilihat dari klasifikasinya maka mencit termasuk:

Tabel 2. Taksonomi *Mus Musculus*

Taksonomi Nerium Oleander	
Kingdom	<i>Animalia</i>
Filum	<i>Chordata</i>
Kelas	<i>Mamalia</i>
Ordo	<i>Rodentia</i>
Famili	<i>Muridae</i>
Genus	<i>Mus</i>
Spesies	<i>Mus Musculus</i>

(Aprilia, 2024)

LD50

LD50 adalah dosis yang secara eksperimennya dapat membunuh 50% dari hewan percobaan (Sulastra et al., 2020)

Pergerakan Mencit

Pergerakan mencit dalam metode open field test selama 6 menit adalah 200 - 600 cm, hasil ini merupakan hasil dari percobaan mencit tanpa perlakuan. Maka jika dalam percobaan 60 menit dapat diekspektasikan range pergerakan mencit adalah 2000 cm hingga 6000 cm (Tatem et al., 2014)

Dosis LD50

Formulasi penentuan dosis yang direkomendasikan untuk eksperimen paling rendah adalah 1/50 per dosis letal, apabila tidak terlihat efek yang signifikan, maka dapat dinaikkan menjadi 1/10 per dosis letal [U.S Food and Drug Administration]

Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan meliputi daun Nerium oleander sebanyak 10 gram, metanol 50% sebanyak 10 ml, dan air sebanyak 40 ml sebagai bahan utama. Peralatan yang diperlukan terdiri dari blender untuk menghancurkan daun, kertas saring untuk proses penyaringan, serta wadah sebagai tempat penyimpanan atau pengolahan.

Metode

Persiapan Ekstrak Daun *N. Oleander*

Proses persiapan bahan dimulai dengan mencuci daun oleander seberat 10 gram (berat basah) hingga bersih, lalu dikering-anginkan selama lima hari. Setelah kering, daun diiris halus untuk memudahkan pengolahan. Selanjutnya, daun oleander yang telah kering dihaluskan menggunakan blender dan diayak hingga menjadi bubuk simplisia. Bubuk simplisia ini kemudian dimasukkan kembali ke dalam blender dan dihaluskan dengan kecepatan tinggi, lalu dicampur dengan metanol. Campuran tersebut diaduk rata dan ditutup rapat menggunakan aluminium foil untuk menjaga kualitasnya. Proses maserasi dilakukan selama lima hari pada suhu kamar untuk memastikan ekstraksi berlangsung optimal. Setelah itu, filtrat etanol yang dihasilkan dari proses ini ditambahkan air untuk melengkapi tahap penyaringan. Proses ekstraksi didasarkan pada penelitian milik Prabowo & Heri, 2010.

Teknik Pengumpulan Data

Open field test digunakan untuk analisis aktivitas lokomotor, stress dan perilaku tikus. Pengujian open field test untuk tikus menggunakan area pengujian berukuran 42 x 42 x 42 cm kotak Polivinil Klorida (PVC) dan kamera digunakan untuk memantau pergerakan ke dalam dan sekitar area pusat kotak. Kondisi stress tikus juga diindikasikan dengan gerakan tikus yang semakin mendekati tembok yang dinamakan dengan thigmotaxis (Kraeuter et al., 2018).

Metode In Vivo

Metode in vivo digunakan untuk meneliti efek biologis yang terjadi akibat penggunaan suatu senyawa atau obat, mencakup penelitian berbagai prinsip farmakokinetik dan farmakodinamik senyawa yang diteliti, metode ini penting untuk menentukan efek terapeutik suatu obat terhadap organisme (Maheswari et al., 2018).

Prosedur Eksperimen

Prosedur eksperimen dimulai dengan ekstraksi senyawa glikosida dari daun bunga mentega yang dipindahkan menggunakan pipet untuk keperluan eksperimen. Senyawa glikosida jantung yang diekstraksi diberikan secara oral kepada mencit dengan dosis 0,0230 ml, 0,0128 ml, dan 0,0051 ml. Perilaku dan kondisi fisik mencit diamati menggunakan metode open field test, di mana mencit ditempatkan dalam kotak kardus

berukuran 42 cm x 42 cm, serta reaksi langsung dan aktivitasnya dipantau pada interval 20, 40, dan 60 menit. Selain itu, kondisi fisik mencit juga dievaluasi setelah satu hari untuk melihat efek dari senyawa glikosida tersebut.

Hasil dan pembahasan

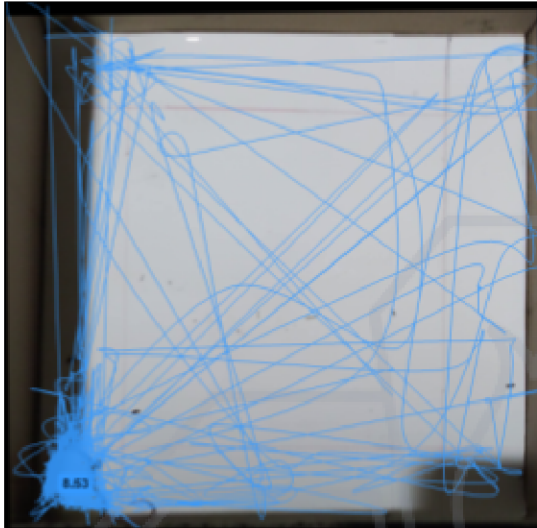
Hasil

Mencit	Dosis	Dosis LD50	Makanan sebelum	Makanan sesudah	Keaktifan	Berat badan sblm	Berat badan ssdh
1	5.1 μ L	1/50	10 g	0 g	Aktif Bergerak	31.82 g	32.07 g
2	12.86 μ L	1/20	10 g	0.22 g	Sedikit Bergerak	32.14 g	32.20 g
3	23.0 μ L	1/10	10 g	0.55 g	Sedikit Bergerak	28.71 g	28.96 g

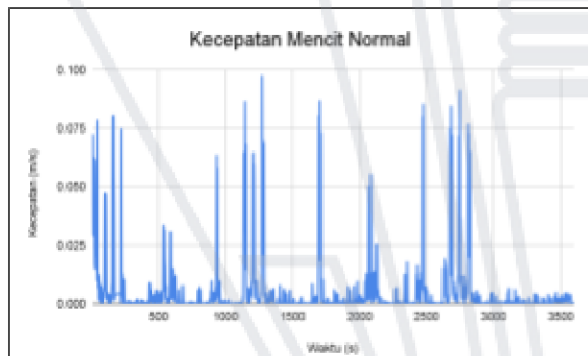
Tabel 3. Data Umum Mencit.

Mencit	Dosis	Total Jarak 20 Menit	Total Jarak 40 Menit	Total Jarak 60 Menit	Persen Penurunan
1	5.1 μ L	1567.937 cm	2175.175 cm	3604.008 cm	8.6%
2	12.86 μ L	500.9038 cm	600.4897 cm	645.0706 cm	83.6%
3	23.0 μ L	590.645 cm	712.100 cm	828.5916 cm	79%

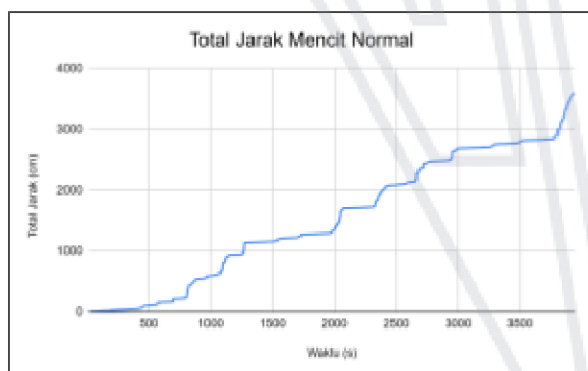
Tabel 4. Data Detail Jarak Total Dalam 20, 40, 60 Menit dan Perbedaan Jarak Terhadap Mencit Normal



Gambar 1. Visualisasi Motorik Mencit Normal.



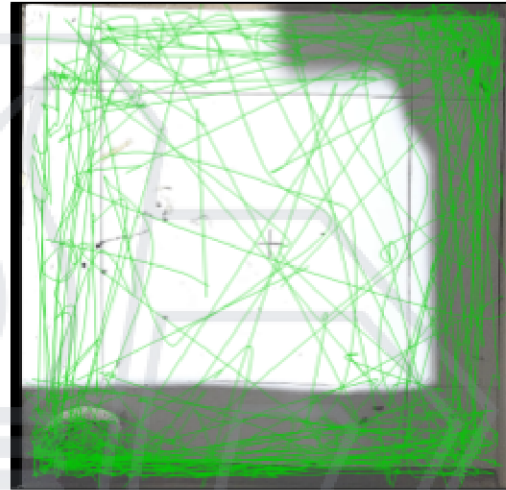
Gambar 2. Grafik Kecepatan Mencit Normal pada 60 Menit Observasi.



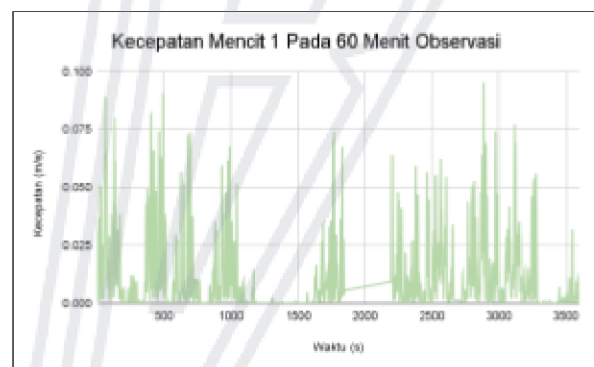
Gambar 3. Grafik Total Jarak Mencit Normal pada 60 Menit Observasi.

Penggunaan data mencit normal untuk menjadi pembanding utama dalam penelitian. Pada mencit normal yang tidak diinjeksikan dengan senyawa oleandrin pergerakan yang terjadi cukup aktif dengan total jarak 3944.232 cm dan kecepatan rata-rata 0.0055517204 m/s. Data mencit normal tersebut menjadi

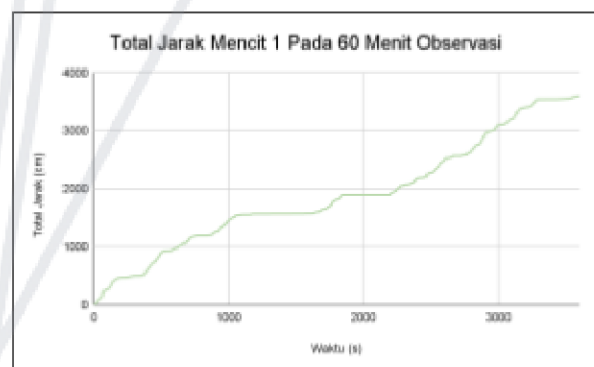
perbandingan untuk menilai efek dari senyawa oleandrin terhadap mencit selanjutnya.



Gambar 4. Visualisasi Motorik Mencit 1.



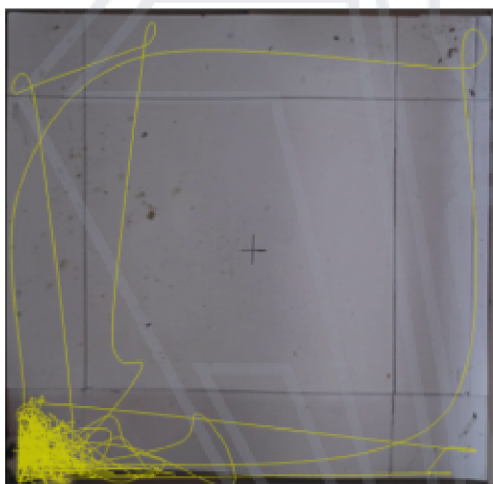
Gambar 5. Grafik Total Jarak Mencit 1 pada 60 Menit Observasi.



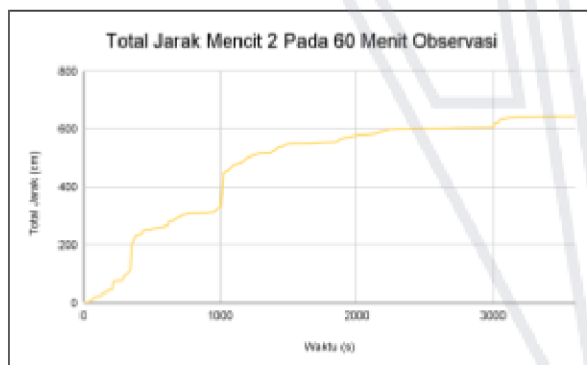
Gambar 6. Grafik Kecepatan Mencit 1 pada 60 Menit Observasi.

Dosis pertama ekstrak oleander sebesar 0,0051 ml menyebabkan mencit bergerak aktif di

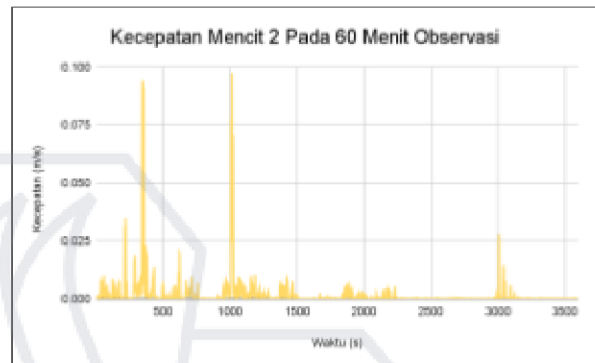
seluruh arena tanpa menunjukkan penurunan pergerakan, yang mengindikasikan efek stimulasi pada sistem saraf pusat. Senyawa aktif seperti oleandrin, alkaloid, dan glikosida jantung diduga berperan dalam meningkatkan aktivitas motorik dan mengurangi kecemasan, terlihat dari eksplorasi mencit hingga area tengah arena yang biasanya dihindari. Pada dosis rendah, ekstrak ini memberikan efek stres ringan yang tidak signifikan tetapi cukup untuk merangsang aktivitas eksploratif mencit.



Gambar 7. Visualisasi Motorik Mencit 2.
Sumber: dokumen pribadi 45

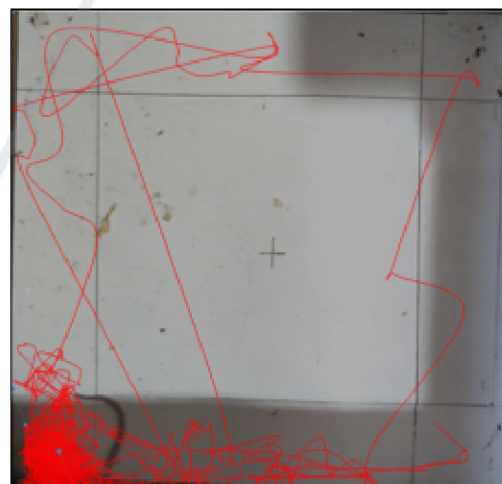


Gambar 8. Grafik Total Jarak Mencit 2 pada 60 Menit Observasi.

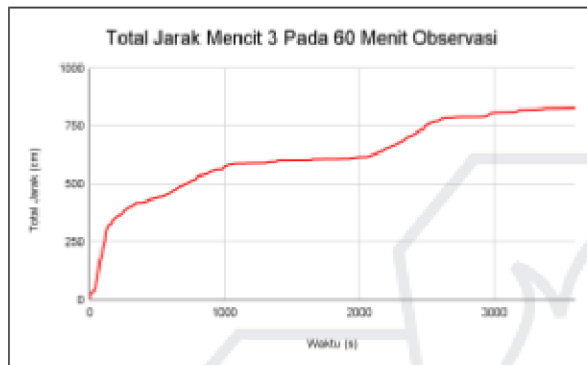


Gambar 9. Grafik Kecepatan Mencit 2 pada 60 Menit Observasi.

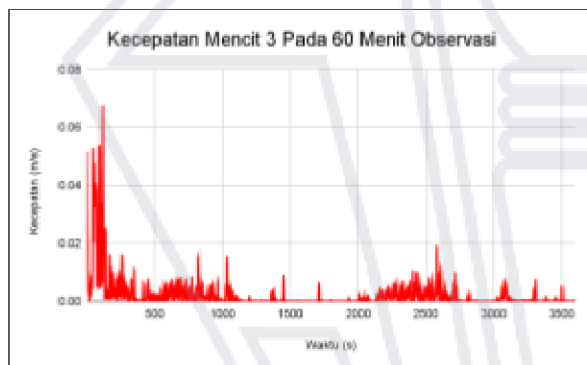
Pada uji open field dengan dosis menengah ekstrak daun *Nerium Oleander* sebesar 0,01286 ml, mencit menunjukkan penurunan signifikan dalam frekuensi pergerakan dibandingkan dengan mencit yang menerima dosis rendah atau tanpa ekstrak. Dosis menengah ini tampaknya mulai memberikan efek penekanan ringan pada sistem saraf atau otot, yang mengarah pada efek depresan ringan dan membuat mencit lebih tenang serta kurang aktif. Pada awal pengujian, mencit bergerak cepat di sepanjang tepi arena, menghindari bagian tengah yang terbuka, kemungkinan menunjukkan stres akibat penginjeksian senyawa oleandrin. Namun, seiring waktu, tingkat aktivitas mencit menurun drastis, dengan pergerakan yang lambat dan lebih banyak diam di satu sudut. Meski sesekali terjadi lonjakan kecepatan hingga 0,1 m/s, frekuensinya jauh lebih sedikit dibandingkan dosis rendah, mengindikasikan bahwa dosis 0,01286 ml memiliki efek depresan yang membatasi aktivitas motorik dan eksplorasi mencit.



Gambar 10. Visualisasi Motorik Mencit 3.



Gambar 11. Grafik Total Jarak Mencit 3 pada 60 Menit Observasi.



Gambar 12. Grafik Kecepatan Mencit 3 pada 60 Menit Observasi.

Pada uji open field dengan dosis tertinggi ekstrak daun *Nerium oleander* sebesar 0,023 ml, mencit menunjukkan peningkatan total jarak tempuh dan lonjakan kecepatan yang disertai dengan pergerakan tidak stabil sepanjang percobaan. Hal ini mengindikasikan adanya stres berlebih yang dialami mencit, menyebabkan peningkatan aktivitas motorik yang signifikan dibandingkan dengan dosis menengah. Pada dosis ini, senyawa aktif dalam ekstrak kemungkinan memberikan beban lebih besar pada sistem tubuh mencit, sehingga efek depresan yang biasanya muncul pada dosis lebih rendah mulai tergantikan oleh efek toksik. Racun pada dosis tinggi diduga memicu respons stres berlebih dan kenaikan adrenalin akibat ketidaknyamanan tubuh mencit terhadap reaksi yang terjadi, sehingga mencit menjadi hiperaktif tetapi kurang terkontrol.

Mencit	Dosis	Total Jarak	Kecepatan rata-rata
1	5.1	3604.008	0.00959 m/s

2	12.86	645.0706	0.00161 m/s
3	23.0	828.5916	0.00206 m/s

Tabel 5. Data Detail Total Jarak Akhir Mencit dan Kecepatan Rata-Rata

Pembahasan

Hasil percobaan penginjeksian mencit dengan 1/10 dosis LD50 (0,023 ml), 1/20 dosis LD 50 (0,1286 ml), dan 1/50 dosis LD50 menunjukkan perubahan perilaku yang beragam. Mencit yang diinjeksikan dengan 1/50 LD 50 tidak mengalami perubahan keaktifan yang cukup signifikan. Kecepatan rata-rata mencit menjadi yang paling tinggi di antara efek dosis lain yaitu 0,00959 m/s dan jarak tempuh mencit menjadi yang paling jauh yaitu 3604,008 cm. Perilaku mencit yang diinjeksikan 1/50 LD50 ini mengindikasikan belum adanya efek depresan yang bekerja.

Mencit yang diinjeksikan dengan 1/20 LD50 menunjukkan perilaku yang jauh lebih tenang dari pada mencit yang diinjeksikan 1/50 LD 50. Mencit mengalami penurunan gerak motorik dan keaktifan berkurang. Kecepatan rata-rata mencit yang diinjeksikan dengan 1/20 LD50 menjadi paling rendah di antara efek dosis lainnya, yaitu 0,001611 m/s dan jarak mencit ini menjadi yang paling pendek, yaitu 645,0706 cm. Data tersebut mengindikasikan bahwa dosis 1/20 LD50 paling efektif memberikan efek depresan pada mencit, dibuktikan dengan intensitas aktivitas mencit yang paling rendah dari pada mencit lainnya. Perilaku mencit yang pasif dan tenang ini pula menunjukkan bahwa efek senyawa oleandrin berhasil menurunkan tingkat detak jantung menjadi lebih lambat.

Dosis 1/10 LD50 juga menunjukkan efek yang serupa dengan dosis 1/20 LD50. Mencit mengalami penurunan aktivitas dan menjadi lebih tenang. Kecepatan rata-rata mencit yang diinjeksikan 1/10 LD 50 yaitu 0,0206 m/s dan jarak tempuh dari mencit yaitu 828.5916 cm. Data tersebut mengindikasikan adanya efek depresan dari dosis 1/10 LD50 yang bekerja, walaupun efek dari dosis 1/10 LD50 tidak signifikan dosis 1/20 LD50. Ini ditunjukkan dengan kecepatan rata-rata dan jarak tempuh yang masih lebih tinggi daripada dosis 1/20 LD

50. Mencit yang lebih aktif juga menunjukkan tingkat detak jantung yang lebih tinggi dari dosis 1/20, ini dapat disebabkan karena efek racun senyawa oleandrin yang mendominasi.

Dari ketiga data sisa pakan mencit dengan kuantitas injeksi senyawa oleandrin 1/50 LD 50, 1/20 LD 50, dan 1/10 LD50 dapat dianalisis bahwa nafsu makan mencit menurun seiring dengan bertambahnya dosis senyawa oleandrin yang diberikan. Nafsu makan mencit yang menurun disebabkan oleh efek depresan atau menenangkan yang memperlambat tingkat detak jantung serta menurunkan tingkat aktivitas mencit sehingga ikut berpengaruh pada nafsu makan mencit. Seiring bertambahnya dosis maka efek depresan senyawa oleandrin semakin kuat.

Namun, nafsu makan baru dapat dipengaruhi jika dosis dari senyawa oleandrin yang diberikan lebih dari 0,0643 ml. Dengan menggunakan rumus perbandingan maka diketahui batas minimal dosis senyawa oleandrin diberikan yang mempengaruhi nafsu makan yaitu sebanyak 0,0643 ml, di mana akan terdapat 0,1 g pakan yang tersisa. Ini juga dipertegas dengan nafsu makan dari mencit yang diberikan 0,0051 ml (<0,06443 ml) senyawa oleandrin yang masih sama dengan nafsu makan dari mencit normal.

Observasi mencit yang telah diinjeksikan senyawa oleandrin pada waktu yang lebih lanjut yaitu 7 hari menunjukkan efek senyawa oleandrin yang bertambah parah. Mencit mengalami kepuatan dan aktivitas mencit menurun tiap harinya. Selain itu, mencit yang diinjeksikan dengan dosis 1/10 LD 50 mati. Kematian ini dapat disebabkan oleh kandungan senyawa beracun seperti glikosida jantung dalam jumlah banyak dan merusak fungsi fisiologis tubuh.

Simpulan

1. Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa oleandrin dari ekstrak daun *Nerium oleander* memiliki efek toksik yang dapat memicu efek inotropik negatif, yang dapat digunakan sebagai alternatif pemicu efek inotropik negatif.

2. Oleandrin memiliki efek toksik yang signifikan terhadap mencit, Ekstrak daun *Nerium Oleander* pada mencit menyebabkan penurunan drastis pada jarak tempuh mencit pada saat eksperimen menggunakan metode open field test, konsumsi makanan yang cenderung menurun, dan terhambatnya kenaikan berat badan.
3. Perbedaan dosis senyawa oleandrin pada mencit dapat memberikan pengaruh yang bervariasi terhadap perilaku, berat badan, dan kondisi fisiologis mereka. Dosis 1/20 LD50 menyebabkan dampak depresan yang signifikan dibandingkan dengan dosis 1/50 LD50 dan 1/10 LD50.

Ucapan terima kasih

Karya ilmiah ini tidak akan terselesaikan tanpa dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, peneliti ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Ignasius Agus Yulianto, S.Pd., M.Pd, selaku pendamping**, yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta dukungan moral sepanjang proses penyusunan karya ilmiah ini.
2. **R. Arifin Nugroho, S.Si., M.Pd., selaku penguji**, yang telah memberikan masukan lanjutan tentang isi materi hingga bersedia menguji kelompok.
3. **Nova Tri Utomo, S.Pd, Damas Puji, S.Fk, Parmamita Suryaningrum, M.Pd**, yang telah memberikan kesempatan waktu untuk membuat program karya ilmiah sehingga kami dapat belajar dalam dinamika ini.
4. **Universitas Gadjah Mada (UGM)**, khususnya LPPT UGM, sebagai penyedia mencit untuk karya ilmiah ini.
5. **Orang tua** yang telah memberikan dana untuk penelitian agar eksperimen ini dapat dilakukan

Referensi

Buku

- Musser, G., Amori, G., Hutterer, R., Kryštufek, B., Yigit, N. & Mitsain, G. (2008). "Mus musculus"

Jurnal

- Aprilia, AS, Oktavia, A, Zahrani, A, Livelyn, G, & ... (2024). Perbandingan Morfologi Daun antara Tanaman Nerium oleander dan Mangifera indica. Jurnal ..., jurnalilmiah.org, <https://jurnalilmiah.org/jurnal/index.php/majemuk/article/view/681>
- Eskander, M., & Kern, M. J. (2017). Invasive Hemodynamics of Myocardial Disease. *Interventional Cardiology Clinics*, 6(3), 297–307. doi:10.1016/j.iccl.2017.03.001
- Faaroqul, S., & Tyagi, T. (2018). NERIUM OLEANDER: IT'S APPLICATION IN BASIC AND APPLIED SCIENCE: A REVIEW | International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/view/22505/14014>
- Food and Drug Administration. (2010). M3 (R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. 2008-07-15 [2011-06-29]. <http://www.fda.gov/Guidances/ucm129524.pdf>.
- Haeba MH, Mohamed AI, Mehdi AW, Nair GA. Toxicity of Nerium oleander leaf extract in mice. *Journal of Environmental Biology*. 2002 Jul;23(3):231-237. PMID: 12597564.
- Prabowo, Heri.(2010). *Pengaruh Ekstrak Daun Nerium oleander L. terhadap Mortalitas dan Perkembangan Hama Spodoptera litura Fab. Effects of Nerium oleander L. Leaf Extract on Mortality and Development of Pests Spodoptera litura Fab.* 15(3), 424–428.
- Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2018). The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Pre-Clinical Models*, 99–103. doi:10.1007/978-1-4939-8994-2_9
- Kumar, A., De, T., Mishra, A., & Mishra, A. K. (2013). Oleandrin: A cardiac glycosides with potent cytotoxicity. *Pharmacognosy reviews*, 7(14), 131–139. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.120512> (Retraction published *Pharmacogn Rev*. 2016 Jul-Dec;10(20):147. doi: 10.4103/0973-7847.194050)
- Maheshwari, R., Gupta, A., Ganeshpurkar, A., Chourasiya, Y., Tekade, M., & Tekade, R. K. (2018). Guiding principles for human and animal research during pharmaceutical product development. In Elsevier eBooks (pp. 621–664). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814421-3.00018-x>
- Menezes, R. G., Usman, M. S., Hussain, S. A., Madadin, M., Siddiqi, T. J., Fatima, H., Ram, P., Pasha, S. B., Senthilkumaran, S., Fatima, T. Q., & Luis, S. A. (2018). Cerbera odollam toxicity: A review. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 58, 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.05.007>
- Pillay, V. V., & Sasidharan, A. (2019). Oleander and Datura poisoning: an update. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23(S4), 0. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23302>
- Škubník, J., Pavlíčková, V., & Rimpelová, S. (2021). Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules*, 11(5), 659. <https://doi.org/10.3390/biom11050659>
- Sulastra, C. S., Khaerati, K., & Ihwan, N. (2020). TOKSISITAS AKUT DAN LETHAL DOSIS (LD50) EKSTRAK ETANOL UWI BANGGAI UNGU (Dioscorea alata L.) PADA TIKUS PUTIH (Rattus norvegicus). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1). <https://doi.org/10.36733/medicamento.v6i1.715>
- Sunil, C., et al. (2022). Upavisha Karaveer (Nerium Oleander Linn.) – A Review. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*. <https://www.jetir.org/papers/JETIR2212612.pdf>
- Suwanditya, R. K., Wardhana, Y. W., & Sumiwi, A. (2020). PERAN SENYAWA FLAVONOID DAN GLIKOSIDA JANTUNG DALAM AKTIVITAS KARDIOTONIK. *Universitas Padang (UNPAD) Farmaka Suplemen Vol. 17 No. 1*.
- Tatem, K. S., Quinn, J. L., Phadke, A., Yu, Q., Gordish-Dressman, H., & Nagaraju, K. (2014). Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. *Journal of Visualized Experiments*, 91. <https://doi.org/10.3791/51785>
- U.S Food and Drug Administration. (2013). M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of

Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.

Zhai, J., Dong, X., Yan, F., Guo, H., & Yang, J. (2022). Oleandrin: A Systematic Review of

its Natural Sources, Structural Properties, Detection Methods, Pharmacokinetics and Toxicology. *Frontiers in pharmacology*, 13, 822726.

