

SKRIPSI SARJANA FARMASI

**EFEK TERATOGEN PEMBERIAN DIETILEN GLIKOL (DEG)
PADA MORFOLOGI FETUS MENCIT PUTIH
(*Mus musculus L.*)**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2023**

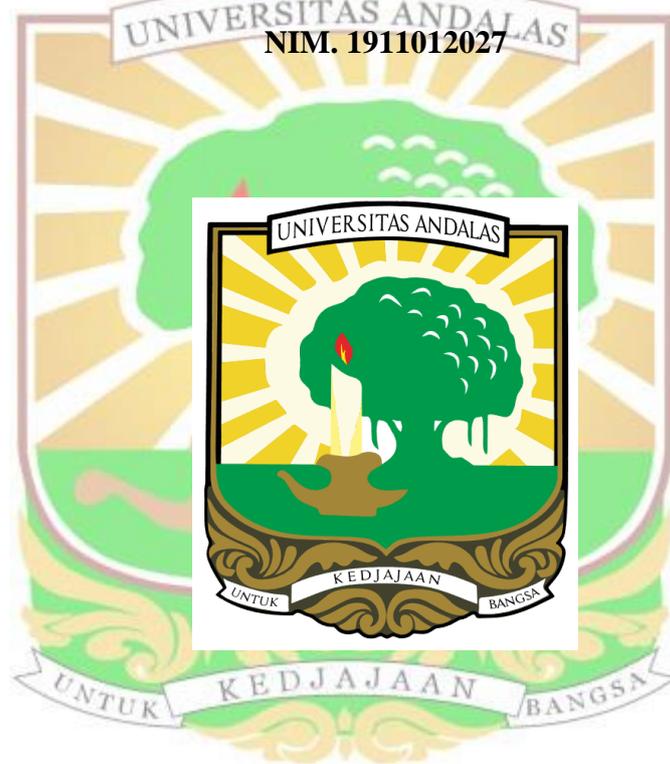
SKRIPSI SARJANA FARMASI

**EFEK TERATOGEN PEMBERIAN DIETILEN GLIKOL (DEG)
PADA MORFOLOGI FETUS MENCIT PUTIH
(*Mus musculus L.*)**

Oleh :

JOYCE ARTHA ROSLINA SIREGAR

NIM. 1911012027



FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2023

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Joyce Artha Roslina Siregar

NIM : 1911012027

Judul Skripsi : Efek Teratogen Pemberian Dietilen Glikol (DEG) pada Morfologi Fetus Mencit Putih (Mus Musculus L.)

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dari unsur plagiarisme, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut kepada Fakultas Farmasi Universitas Andalas untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.



Padang, 27 Maret 2023

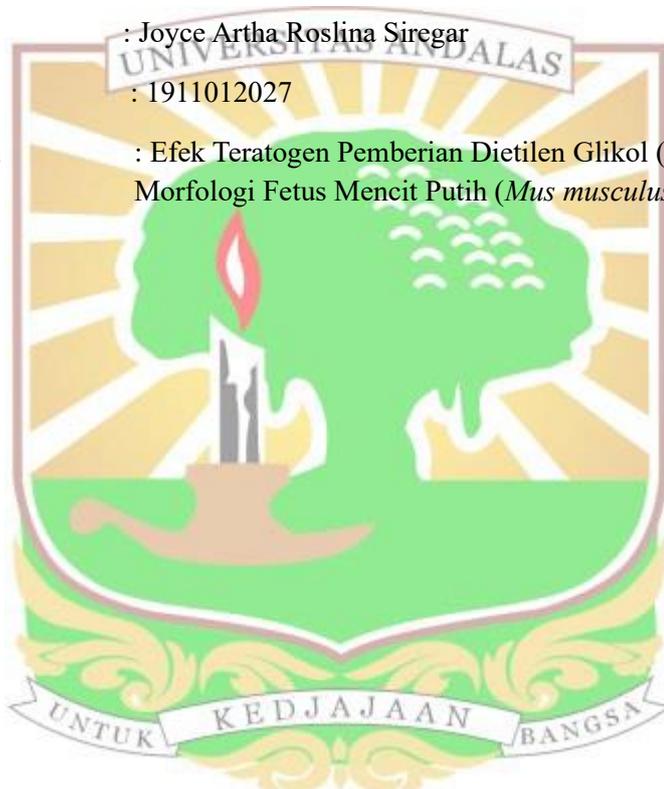
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Joyce Artha Roslina Siregar'.

Joyce Artha Roslina Siregar

LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menempuh Seminar Hasil
Penelitian Program Sarjana (S1) Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Andalas

Nama : Joyce Artha Roslina Siregar
NIM : 1911012027
Judul Penelitian : Efek Teratogen Pemberian Dietilen Glikol (DEG) pada
Morfologi Fetus Mencit Putih (*Mus musculus L.*)



Disetujui Oleh :

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. apt. Almahdy A, M.Si

NIP. 195801261987031003

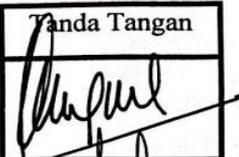
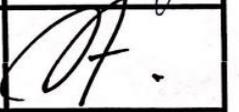
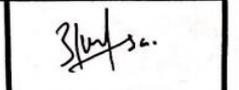
apt. Elsa Badriyya, S.Farm, M.Si

NIP. 199404252019032024

PERTAHANAN HASIL

Skripsi ini telah dipertahankan di depan Pembahas Seminar Hasil Penelitian
Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Pada tanggal : 10 April 2023

No	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
1	Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M.Si	Ketua	
2	apt. Rahmad Abdillah, S.Farm, M.Si	Pembahas 1	
3	Dr. apt, Regina Anadayani, M.Si	Pembahas 2	
4	Prof. Dr. apt. Almahdy A, M.Si	Pembimbing 1	
5	Apt. Elsa Badriyya, S.Farm, M.Si	Pembimbing 2	



KATA PENGANTAR

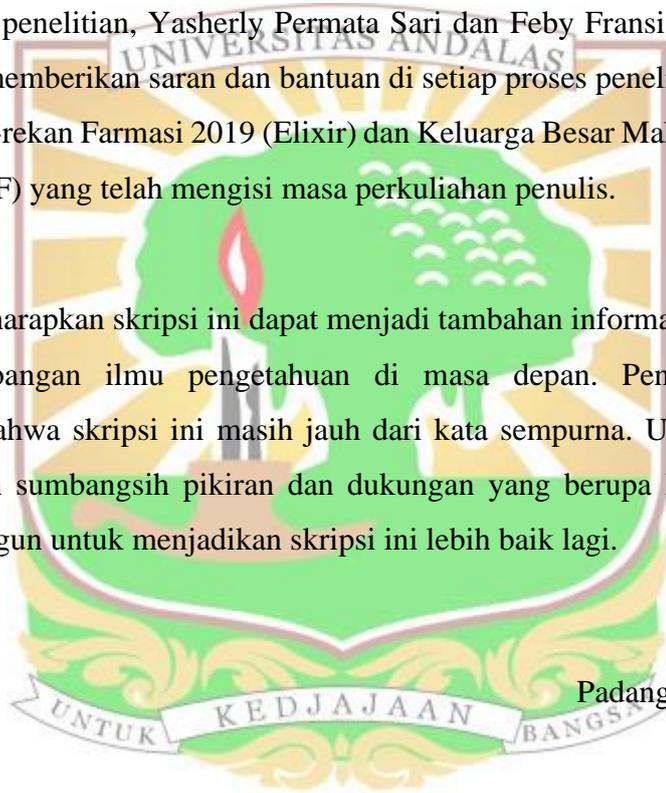
Segala puji dan syukur hanya bagi Tuhan Yang Mahasa Esa, oleh karena kasih setia dan anugerah-Nya yang selalu menyertai, memberi kemurahan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Pengaruh Teratogen Pemberian Dietilen Glikol (DEG) pada Morfologi Fetus Mencit Putih (*Mus Muculus L.*)” dengan tujuan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna karena menyadari segala keterbatasan yang ada. Namun penulis senantiasa mengharapkan penulisan skripsi ini dapat berguna bagi banyak orang. Skripsi ini tentunya tidak akan terselesaikan tanpa orang-orang baik yang penulis cintai yang turut membantu dan mendukung perjalanan penulis selama masa pendidikan. Pada kesempatan ini, izinkanlah penulis untuk menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Bapak Prof. Dr. apt. Almahdy A.,MS dan Ibu apt. Elsa Badriyya, S.Farm M.Si selaku dosen pembimbing yang selalu meluangkan waktunya dalam setiap proses yang penulis tempuh dalam menyelesaikan skripsi ini dan senantiasa memberikan motivasi pada penulis demi kelancaran skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. apt. Fatma Sri Wahyuni, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas
3. Ibu Dr. apt. Meri Susanti, M. Farm., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas.
4. Bapak Dr. apt., Salman, M.Si selaku dosen penasihat akademik yang telah membimbing penulis, memberi masukan serta arahan selama masa perkuliahan .
5. Bapak Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M.Si; Bapak apt. Rahmad Abdillah, S.Farm, M.Si; Ibu Dr. apt. Regina Andayani, M.Si selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk membahas skripsi penulis.

6. Bapak dan Ibu dosen pengajar dan analis laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang telah memberikan banyak ilmu yang bermanfaat bagi penulis.
7. Kedua orang tua tersayang, Papa Jufri Nelson Siregar dan Mama Deni Berliana Hutajulu yang telah banyak berjuang memberi dukungan bagi penulis.
8. Saudara dan Saudari , Kevin Gracio Junior Siregar dan Karen Cantika Putri Siregar yang selalu menjadi motivasi bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikannya .
9. Rekan penelitian, Yasherly Permata Sari dan Feby Fransisca Yalani yang telah memberikan saran dan bantuan di setiap proses penelitian penulis.
10. Rekan-rekan Farmasi 2019 (Elixir) dan Keluarga Besar Mahasiswa Farmasi (KBMF) yang telah mengisi masa perkuliahan penulis.

Penulis mengharapkan skripsi ini dapat menjadi tambahan informasi yang berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan di masa depan. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan sumbangsih pikiran dan dukungan yang berupa kritik dan saran yang membangun untuk menjadikan skripsi ini lebih baik lagi.



Padang, 27 Maret 2023

Penulis,

Joyce Artha Roslina Siregar

ABSTRAK

EFEK TERATOGEN PEMBERIAN DIETILEN GLIKOL (DEG)

PADA MORFOLOGI FETUS MENCIT PUTIH

(*Mus musculus L.*)

OLEH :

JOYCE ARTHA ROSLINA SIREGAR

NIM: 1911012027

(Program Studi Sarjana Farmasi)

Dietilen glikol (DEG) merupakan bahan kimia industri cair yang berbahaya untuk dikonsumsi karena kurangnya data ilmiah keamanan dan tingginya kasus keracunan yang terjadi. DEG digunakan sebagai bahan dehidrogenasi gas alam, produksi poliuretan, resin poliester tak jenuh dan lainnya. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh teratogen pemberian DEG terhadap fetus mencit. DEG diberikan pada 20 ekor mencit yang dibagi menjadi empat kelompok selama masa organogenesis yakni hari ke 6-15 kehamilan. DEG diberikan pada tiga kelompok perlakuan dengan dosis 1662,5; 3325; dan 6650 mg/kgbb yang diencerkan dengan aquadest. Pengaruh teratogen yang diamati yakni perbedaan berat badan induk, berat badan fetus, jumlah fetus yang dianalisis menggunakan ANOVA satu arah serta kelainan morfologi dan skeletal yang dianalisis secara deskriptif. Fetus difiksasi dengan menggunakan larutan bouins dan larutan alizarin merah. Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan bermakna pada berat badan induk mencit yang diberikan DEG dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada berat badan dan jumlah fetus kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Pada hasil fiksasi larutan bouins didapatkan cacat berupa hemoragi, tapak resorpsi dan lambat pertumbuhan, namun tidak terdapatnya cacat pada celah langit-langit mulut. Sedangkan pada hasil fiksasi larutan alizarin merah didapatkan cacat pada tulang sternum, nasal, caudal, metacarpal, metatarsal dan phalang. Berdasarkan penelitian disimpulkan bahwa DEG berpotensi memberikan efek teratogen pada fetus mencit.

Kata kunci : dietilen glikol, teratogen, morfologi, skeletal

ABSTRACT

THE TERATOGENIC EFFECT OF DIETHYLENE GLYCOL ON FETUS MORPHOLOGY OF WHITE MICE

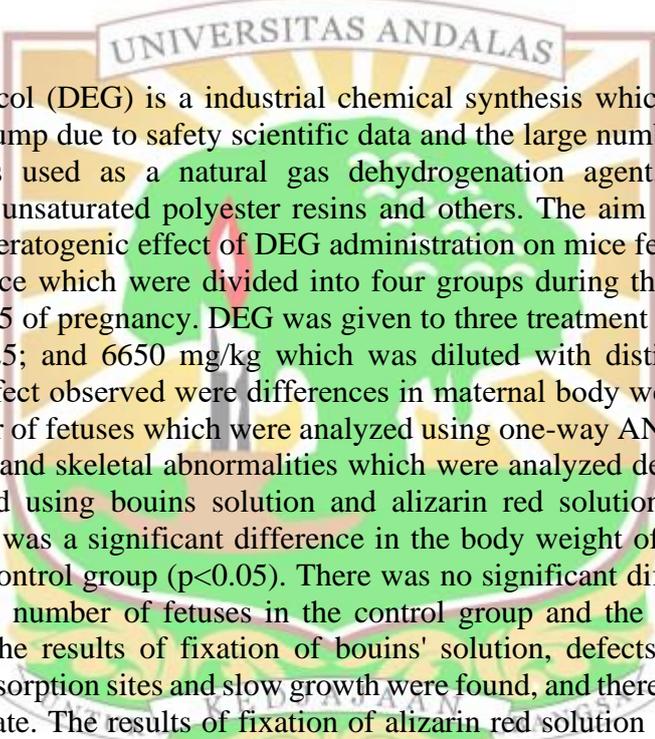
(*Mus musculus* L.)

BY :

JOYCE ARTHA ROSLINA SIREGAR

ID : 1911012027

(Bachelor Of Pharmacy)



Diethylene glycol (DEG) is an industrial chemical synthesis which is dangerous for humans to consume due to safety scientific data and the large number of poisoning cases. DEG is used as a natural gas dehydrogenation agent, production of polyurethanes, unsaturated polyester resins and others. The aim of the study was to determine the teratogenic effect of DEG administration on mice fetuses. DEG was given to 20 mice which were divided into four groups during the organogenesis period, day 6-15 of pregnancy. DEG was given to three treatment groups at a dose of 1662.5; 3325; and 6650 mg/kg which was diluted with distilled water. The teratogenic effect observed were differences in maternal body weight, fetal body weight, number of fetuses which were analyzed using one-way ANOVA as well as morphological and skeletal abnormalities which were analyzed descriptively. The fetus was fixed using Bouin's solution and Alizarin red solution. Based on the research, there was a significant difference in the body weight of the mice given DEG and the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in body weight and the number of fetuses in the control group and the treatment group ($p > 0.05$). On the results of fixation of Bouin's solution, defects in the form of hemorrhage, resorption sites and slow growth were found, and there were no defects in the cleft palate. The results of fixation of Alizarin red solution found defects in the sternal, nasal, caudal, metacarpal, metatarsal and phalangeal bones. For the conclusion, DEG has the potential teratogenic effect on the mice fetuses.

Keyword : diethylene glycol, teratogen, morphology, skeletal

DAFTAR ISI

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA	i
LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
PERTAHANAN HASIL	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
a. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
b. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Teratologi	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Sejarah	5
2.1.3 Prinsip Umum Teratologi	7
2.1.4 Mekanisme Paparan Teratogen	11
2.1.5 Faktor Teratogen	12
2.1.6 Uji Teratogenik	14
2.2 Hewan Uji	14
2.2.1 Kedudukan Taksonomi	15
2.2.2 Daur Estrus	16
2.2.3 Gestasi Mencit	18
2.2.4 Jumlah Anak yang dilahirkan	18
2.3 Dietilen Glikol	20
2.3.1 Spesifikasi Kimia dan Fisika Dietilen Glikol	20
2.3.2 LD 50 Dietilen Glikol	21

2.3.3 Kegunaan Dietilen Glikol	21
2.3.4 Epidimiologi	22
2.3.5 Toksikologi Dietilen Glikol	24
2.3.6 Manajemen Klinis Dietilen Glikol	28
c. METODE PENELITIAN	30
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	30
3.1 Alat ,Bahan dan Hewan Percobaan	30
3.2.1 Alat	30
3.2.2 Bahan	30
3.2.3 Hewan uji	30
3.3 Prosedur Kerja	30
3.3.1 Persiapan Hewan Uji	30
3.3.2 Pengawinan Hewan Percobaan	31
3.3.3 Perencanaan dosis	31
3.3.4 Persiapan Sediaan Uji	31
3.3.5 Pemberian Sediaan Uji	31
3.3.6 Pengamatan Selama Pemberian Sediaan Uji	32
3.3.7 Laparaktomi	32
3.3.8 Fiksasi dan Pengamatan Morfologi	33
3.4 Analisis Data	33
d. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Pengaruh Pemberian Dietilen Glikol terhadap Berat Badan Induk, Berat Badan Fetus, dan Jumlah Fetus Mencit	36
4.2 Pengaruh Pemberian Dietilen Glikol terhadap Morfologi dan Skeletal Fetus Mencit	40
e. KESIMPULAN DAN SARAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	52
Daftar Pustaka	53
LAMPIRAN	56

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Pengelompokan hewan uji	32
Tabel 4. 1 Pengaruh Pemberian Dietilen Glikol terhadap Berat Badan Induk, Berat Badan Fetus, dan Jumlah Fetus Mencit	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Daur fasea estrus (14).	17
Gambar 2. 2 Struktur Dietilen Glikol (6).	20
Gambar 2. 3 Jalur metabolisme dietilen glikol oleh alcohol oksidasi dehidrogenase untuk membentuk 2-hidroksietoksiasetaldehida diikuti oleh oksidasi aldehid dehidrogenase untuk membentuk 2- asam hidroksietoksiasetat (19).	26
Gambar 4. 1 Grafik rata-rata berat badan induk	37
Gambar 4. 2 Grafik rata-rata berat badan fetus	38
Gambar 4. 3 Grafik rata-rata jumlah fetus	40
Gambar 4. 4 (A)Uterus menciit yang berisi tapak resorpsi, (B)Tapak resorpsi, (C)Tapak resorpsi yang telah difikasi dengan bouins dibandingkan dengan kontrol	41
Gambar 4. 5 Penampakan fetus yang mengalami lambat pertumbuhan	42
Gambar 4. 6 (A) Uterus kelompok kontrol (B)Uterus kelompok 1662,5 mg/kgBB dengan hipertropi, (C)Uterus kelompok 3325 mg/kgBB dengan hipertropi, (D)Uterus kelompok 6650 mg/kgBB dengan hipertropi	43
Gambar 4. 7 (A)Hemoragi pada dosis 1662,5 mg/kgbb (B)Hemoragi pada dosis 3325 mg/kbbb (C)Hemoragi pada dosis 6650 mg/kgbb	44
Gambar 4. 8 Penampakan cleft palate normal	44
Gambar 4. 9 (A) Sternebae (B)Tengkorak dan anggota gerak (C)Anggota gerak atas dan bawah (D)Tulang vertebral	45
Gambar 4. 10 Kecacatan skeletal pada tulang sternum (A) kelompok kontrol, (B) kelompok 1662,5 mg/kbbb (C) kelompok 3325 mg/kgbb (D) kelompok 6650 mg/kgbb	46
Gambar 4. 11 Kecacatan skeletal pada tulang nasal (A)Nasal kelompok kontrol (B)Nasal kelompok 1662,5 mg/kbb (C)Nasal kelompok 3325 mg/kgbb (D)Nasal kelompok 6650 mg/kgBB	47
Gambar 4. 12 Kecacatan skeletal pada tulang belakang (A)Caudal pada kelompok kontrol (B)Caudal kelompok 1662,5 mg/kgbb (C)Caudal kelompok 3325 mg/kgbb (D)Caudal kelompok 6650 mg/kgbb	48
Gambar 4. 13 (A)Kelompok kontrol (B)Kelompok 1662,5 mg/kgbb (C)Kelompok 3325 mg/kgbb (D)Kelompok 6650 mg/kgbb	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Penelitian	56
Lampiran 1a. Perhitungan dosis	56
Lampiran 1b. Penimbangan berat badan induk mencit	57
Lampiran 1c. Jumlah fetus mencit	60
Lampiran 1d. Berat badan fetus mencit	61
Lampiran 1e. Kelainan morfologi dan skeletal	64
Lampiran 2. Perhitungan dan hasil uji statistic	67
Lampiran 2a. Data hasil SPSS	67
Lampiran 3. Data penunjang	70
Lampiran 3a. Sertifikat etik	70
Lampiran 3b. <i>Technical Data Sheet</i> Dietilen Glikol	71
Lampiran 3c. Skema kerja	72



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Nama	Penggunaan Pertama Kali pada Halaman
DEG	Dietilen Glikol	i
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>	v
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>	1
FDA	Food and Drug Administration	1
BPOM	Badan Pengawaas Obat dan Makanan	2
TDI	<i>Tolerable Daily Intake</i>	2
DGA	<i>Diglycolic acid</i>	2
HEAA	<i>2-hydroxyethoxyacetic acid</i>	2
pH	<i>Potential of Hydrogen</i>	3
AS	Amerika Serikat	6
DNA	<i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>	12
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>	20
LD50	<i>Lethal Dose 50</i>	21
EG	<i>Etilen Glikol</i>	21
NAD	<i>Nicotinamide dinucleotide</i>	25
ADH	<i>Alcoholdehidrogenase</i>	25
ALDH	<i>Aldehyd dehidro genase</i>	25
Cmax	<i>Maximum concentration</i>	27
WHO	<i>World Health Organization</i>	30
3R	<i>Replacement, reduction, refinement</i>	35
5F	<i>Replacement, reduction, refinement) dan 5 F (freedom from hunger or thirst, discomfort, pain Injury, freedom to express, and fear or distress</i>	35
N	Nasal	47
Pre-M	Premaxilla	47
Mn	Mandibular	47
F	Frontal	47
P	Parietal	47
Ip	Intraparietal	47
Eo	Exooccipital	47
So	Supraoccipital	47
Cv	Cervical	46
Tv	Thoracic	46
Lv	Lumbar	46
Sv	Sacral	46
Cv	Caudal	46
St	Sternum	46
Ri	Rusuk	46
Ca	Kalsium	50

P	Fosfor	50
\bar{X}	Rata-rata	58
SD	Standar deviasi	58



I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dietilen glikol (DEG; nomor CAS 111-46-6) adalah bahan kimia industri cair dengan kegunaan seperti dehidrogenasi gas alam, produksi poliuretan dan resin poliester tak jenuh, pelarut minyak bumi, humektan, bahan utama pada peledak dan beberapa formulasi pendinginan. Dietilen glikol ditemukan pertama kali pada tahun 1869. Dietilen glikol terbukti menjadi pelarut yang sangat baik dan digunakan sebagai pengganti gliserin. Namun, karena kurangnya data ilmiah yang membuktikan keamanannya bila diberikan secara oral dan jumlah kasus keracunan yang telah terjadi, maka dietilen glikol tidak diizinkan untuk digunakan dalam makanan. Dietilen glikol termasuk dalam daftar bahan kosmetik yang berfungsi sebagai pelarut, pengubah viskositas dan masker/pewangi (1).

Bencana eliksir sulfanilamid tahun 1937 merupakan salah satu bencana keracunan terbesar yang pernah terjadi pada abad ke-20. Tragedi ini terjadi beberapa tahun setelah diperkenalkannya sulfanilamid sebagai obat antimikroba golongan sulfa pertama. Pada sediaan ini digunakan dietilen glikol 72% sebagai pelarut dalam formulasi eliksir sulfanilamid (2). Pada tahun 1937, pasien sebanyak 353 orang menerima eliksir sulfanilamid selama 4 minggu yang menyebabkan terjadinya 105 kematian (34 anak-anak dan 71 orang dewasa) dan 248 orang selamat. Obat ini diberikan atas arahan dokter pada 100 orang pasien dari 105 orang pasien yang meninggal. Indikasi penggunaan obat ini adalah gonore, sakit tenggorokan, infeksi telinga, infeksi jaringan lunak dan sipilis. Sulfanilamid bertanggungjawab atas kematian lebih dari 100 orang di 15 negara bagian yang menyebabkan berlakunya Undang-Undang Makanan, Obat-obatan, dan Kosmetik tahun 1938, yang meningkatkan otoritas Food and Drug Administration (FDA) untuk mengatur obat-obatan (1).

Akhir-akhir ini kasus keracunan kembali terjadi akibat cemaran etilen glikol dan dietilen glikol yang ada pada obat sirup anak. Kasus ini menyerang sekelompok anak usia 6 bulan sampai 18 tahun dan telah terjadi peningkatan kasus terutama dalam dua bulan terakhir. Pada Oktober 2022 telah dilaporkan 189 kasus dan

ditemukan bahwa kasus ini didominasi oleh usia 1-5 tahun . Diperkirakan kasus keracunan ini disebabkan oleh cemaran etilen glikol dan dietilen glikol yang ditemukan pada pelarut campur. Sediaan sirup yang diduga mengandung cemaran etilen glikol dan dietilen glikol kemungkinan berasal dari empat bahan tambahan yaitu propilen glikol, polietilen glikol, sorbitol, dan gliserin/gliserol, yang bukan merupakan bahan yang berbahaya atau dilarang digunakan dalam pembuatan sediaan sirup. Menurut BPOM, standar baku nasional yang diakui untuk ambang batas aman atau *Tolerable Daily Intake* (TDI) cemaran etilen glikol dan dietilen glikol sebesar 0,5 mg/kg berat badan per hari (3).

Selama kehamilan, ibu hamil dapat mengalami berbagai keluhan dan gangguan kesehatan yang memerlukan obat untuk mengatasinya. Dampak penggunaan obat-obatan pada wanita hamil sangat bervariasi. Hal ini tergantung jenis obat dan usia kehamilan pada saat obat tersebut dikonsumsi. Wanita hamil yang mengkonsumsi obat-obatan yang mengandung senyawa teratogenik dapat menyebabkan terjadinya abortus pada kehamilan muda, atau menyebabkan cacat lahir apabila dikonsumsi selama masa organogenesis. Mengkonsumsi obat yang mengandung senyawa teratogenik pada masa fetus atau beberapa minggu sebelum persalinan cenderung memiliki dampak yang mempengaruhi fungsi organ-organ tertentu atau sistem tertentu (4).

Secara umum penggunaan obat selama periode organogenesis dapat memberi dampak secara langsung kepada bayi karena beberapa obat dapat menembus plasenta. Perpindahan obat lewat plasenta umumnya berlangsung secara difusi sederhana sehingga konsentrasi obat di darah ibu serta aliran darah plasenta akan sangat menentukan perpindahan obat lewat plasenta. Sifat obat yang dapat menembus plasenta adalah obat yang larut dalam lemak yang akan membuat obat berdifusi dengan mudah melewati plasenta masuk ke sirkulasi janin, obat yang tidak terionisasi, obat yang tidak terikat protein dan obat dengan ukuran molekul <500 Dalton (5).

Pada penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa *diglycolic acid* (DGA) terakumulasi oleh ginjal setelah pemberian dietilen glikol, dimana terdapat konsentrasi DGA dan *2-hydroxyethoxyacetic acid* (HEAA) di jaringan ginjal pada

saat toksisitas ginjal terjadi . HEAA ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi dari DGA pada darah, dimana HEAA ini merupakan metabolit yang bertanggung jawab untuk asidosis metabolik (6). DGA dan HEAA diduga sebagai metabolit utama penyebab kerusakan ginjal yang ditimbulkan oleh dietilen glikol . Pada studi teratologi diduga DGA merupakan teratogen untuk dietilen glikol, dan asidosis metabolik karena dapat meningkatkan efek teratogenik dengan meningkatkan gradien pH induk dan meningkatkannya dosis asam glikolat untuk janin (7).

Dalam bidang teratologi ,informasi tentang potensi toksisitas perkembangan dietilen glikol tidak seluas dan sedetail untuk etilen glikol. Mengingat hal ini, dan keterbatasan pada penelitian lain dengan dietilen glikol, efek teratologi dietilen glikol diselidiki dengan uji in vivo pada mencit dengan dosis oral. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh teratogen dari pemberian dietilen glikol terhadap morfologi dan skeletal fetus mencit putih. Pengamatan dilakukan dengan melihat efek samping dari penggunaan dietilen glikol pada morfologi fetus mencit putih .

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian dietilen glikol terhadap berat badan induk, berat badan fetus, dan jumlah fetus mencit?
2. Bagaimana pengaruh pemberian dietilen glikol terhadap kecacatan morfologi dan skeletal fetus selama periode organogenesis?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh pemberian dietilen glikol terhadap berat badan induk, berat badan fetus, dan jumlah fetus.
2. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh pemberian dietilen glikol terhadap kecacatan morfologi dan skeletal serta dibandingkan dengan kelompok kontrol.

1.4 Hipotesis

1. Terdapat perubahan signifikan pada berat badan induk , berat badan fetus dan jumlah fetus yang diberi dietilen glikol.
2. Terdapat kecacatan morfologi dan skeletal pada fetus yang diberi dietilen glikol.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk bidang pengembangan ilmu pengetahuan teratologi.

2. Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada peneliti terkait efek teratogen dietilen glikol selama masa organogenesis pada fetus mencit .

3. Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat terkait efek teratogen dietilen glikol yang dapat dikonsumsi baik secara sengaja maupun tidak disengaja selama masa kehamilan.



II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Teratologi

2.1.1 Definisi

Teratologi adalah cabang ilmu yang membahas terkait perkembangan abnormal dan cacat lahir. Teratologi adalah ilmu tentang cacat yang terjadi selama perkembangan antara konsepsi dan kelahiran. Teratogenesis adalah proses perkembangan embrio yang abnormal akibat aksi zat atau agen lingkungan (8). Teratogenik adalah istilah medis yang digunakan untuk menjelaskan perkembangan abnormal dari sel selama kehamilan yang menyebabkan kerusakan pada embrio. Teratogen adalah obat atau zat yang menyebabkan pertumbuhan janin yang tidak normal. Teratogenesis adalah asal mula terjadinya gangguan proses pertumbuhan yang mengakibatkan kecacatan. Teratogenitas adalah kemampuan zat eksogen yang bersifat teratogen dalam menimbulkan malformasi kongenital yang tampak jelas saat lahir bila diberikan selama kehamilan. Cacat adalah ketidakmampuan untuk melakukan suatu aktivitas yang disebabkan oleh karena kondisi kecacatan atau hilangnya struktur fungsi psikologis atau anatomis (4).

Kelainan yang terjadi pada bayi ini, dapat berupa kelainan pembentukan bagian tubuh tertentu, kelainan bawaan pada kimia tubuh atau kelainan metabolisme tubuh yaitu berupa hilangnya enzim atau tidak sempurnanya pembentukan enzim (4). Penyebab perkembangan abnormal dapat berupa: radiasi pengion (paparan radiasi), agen kimia yaitu obat-obatan, bahan kimia industri, infeksi virus, pestisida, diet tidak seimbang, pengawet dan suplemen makanan, syok fisik, insufisiensi plasenta. Bentuk embriotoksik ditentukan oleh dosis, jenis komposisi dan durasi penggunaan selama kehamilan. Selain senyawa kimia, cacat disebabkan oleh radiasi kimia, malnutrisi, infeksi virus, hipervitaminosis dan keturunan (8).

2.1.2 Sejarah

Sebagai cabang ilmu modern, teratologi muncul untuk mempelajari lebih lanjut mengenai gejala-gejala teratogenesis. Teratologi mulai populer pada tahun 1960 oleh Dr. David W. Smith dari University of Washington Medical School. Sejak

ditemukannya berbagai kasus mengenai abnormalitas pada bentuk bayi yang lahir. Dari kejadian itu, ilmu teratologi terus berkembang sebagai suatu pemenuhan kebutuhan akan rasa ingin tahu manusia yang begitu besar (4).

Bukti tulisan tertua dari teratologi dan malformasi ditemukan pada catatan tanah liat di pinggir sungai Tigris. Catatan itu dinamai catatan Nineveh yang ditulis oleh Choleans, usianya sudah mendekati usia 4000 tahun. Catatan tersebut berisi 62 daftar malformasi yang merupakan penafsiran dari cacat lahir. Malformasi pada zaman itu digunakan untuk memprediksi beberapa kejadian di masa yang akan datang seperti masa depan raja, cuaca, panen tahunan (4).

Pada tahun 1930, teratologi dimulai sebagai ilmu modern yang mempelajari tentang malformasi akibat lingkungan, dengan publikasi dari percobaan babi hamil yang diberi makanan yang kurang vitamin A. Melalui percobaan ini diketahui bahwa mamalia tidak terlindungi seperti yang diketahui sebelumnya karena dihasilkannya kelainan pada perkembangan mamalia tersebut. Kelainan yang dihasilkan pada keturunannya menunjukkan bahwa perubahan lingkungan yang relatif sederhana dapat memiliki efek buruk pada embrio. Kerentanan embrio mamalia terhadap toksisitas dari agen xenobiotik ditunjukkan dalam serangkaian studi di eksperimental hewan dengan *kongener molecules* yang penting secara biologis, seperti asam amino meniru *azaserine* (9).

Pada awal tahun 1960-1970 terjadi suatu peristiwa teratogenik akibat pemberian obat anti mual muntah yang dapat mencegah aborsi yang ternyata dapat menyebabkan bayi betina lahir dengan genitalia eksterna maskulin. Hal inilah yang mendorong manusia untuk terus mengembangkan ilmu dan pengetahuannya untuk menguak lebih jauh mengenai keanehan tersebut (4).

Episode thalidomid pada awal 1960-an meningkatkan pemahaman kita tentang toksikologi perkembangan dengan memberikan contoh zat yang menghasilkan toksisitas minimal pada orang dewasa tetapi toksisitas tinggi pada janin. Embriotoksitas selektif seperti itu tetap menjadi faktor kunci dalam banyak penelitian yang mengevaluasi toksisitas obat yang digunakan selama kehamilan. Pada tahun 1960-an, badan pengatur, termasuk Badan Pengawas Obat dan Makanan AS, mengembangkan persyaratan bahwa obat harus diuji pada hewan sebelum

disetujui untuk dipasarkan. Studi obat harus menggunakan dosis yang cukup tinggi untuk menyebabkan toksisitas ibu untuk memberikan keyakinan bahwa dosis yang relevan secara biologis untuk spesies tersebut termasuk dalam protokol uji. Pemindahan hasil ini ke manusia pada awalnya ditanggapi dengan skeptis, karena efek samping obat yang dapat ditoleransi oleh manusia sering diamati pada hewan (9).

Solusi untuk kesulitan ekstrapolasi hasil dari hewan ke manusia adalah dengan mengakui bahwa disposisi ibu (metabolisme dan distribusi) memengaruhi efek obat pada janin. Thalidomid tidak diabsorpsi dengan baik bila diberikan secara oral pada tikus. Oleh karena itu, pemberian obat yang khas dalam studi teratologi oral tidak menghasilkan hasil yang signifikan dalam mencapai embrio. Ketika thalidomid dilarutkan dalam dimethylsulfoxide dan diberikan secara parenteral, kemampuannya mempengaruhi janin meningkat hampir sampai yang diamati pada kelinci, spesies yang sangat sensitif terhadap efek thalidomid. Studi toksisitas perkembangan modern pada hewan dilakukan dengan pemahaman tentang bagaimana setiap spesies memproses obat. Studi hewan saat ini digunakan untuk mengidentifikasi obat yang dapat menyebabkan cacat lahir pada manusia (9).

2.1.3 Prinsip Umum Teratologi

Meskipun paparan teratogenik hanya bertanggung jawab atas persentase kecil dari semua cacat lahir, ada sekitar 3 juta orang di Amerika Serikat saat ini hidup dengan konsekuensi cacat perkembangan disebabkan oleh paparan teratogen dalam rahim. Penting untuk diingat bahwa hampir semua kelahiran yang diinduksi teratogen cacat dapat dicegah, jika kita memahami 6 prinsip dasar teratologi.:

- a. Kepekaan terhadap teratogenesis tergantung pada genotip dari konseptus dan cara konseptus berinteraksi dengan lingkungannya, keadaan patologis, dan fisiologis ibu (4).

Untuk mengetahui efek yang terjadi dari paparan teratogen terhadap manusia, ada 2 hal penting yang menentukan, yakni: variabel fenotip yang dihasilkan pada bayi yang terpapar dan terpengaruh dan yang tidak terpapar dan terpengaruh (variasi kerentanan). Fenotipe variabel merupakan kisaran ekspresi pada bayi yang terkena teratogen sangat luas. Selama 3 dekade terakhir, bukti yang

cukup telah terakumulasi dalam literatur klinis yang menunjukkan bahwa kebanyakan teratogen menyebabkan pola malformasi yang khas, yang dapat bervariasi di antara individu yang terkena. Hanya sebagian kecil bayi yang terpapar teratogen yang diketahui atau dicurigai teratogen menampilkan efek samping. Tidak diketahui jelas mengapa beberapa janin berada pada peningkatan risiko, tetapi secara luas diyakini bahwa kerentanan genetik yang diwarisi beberapa gen yang berinteraksi dengan agen teratogenik, mengubah jalur morfogenetik normal dan mengakibatkan cacat lahir. Karena relatif sedikit bayi yang lahir dengan cacat lahir meskipun berbagai paparan dalam rahim, seringkali sulit bagi dokter dan keluarga untuk percaya bahwa senyawa tertentu memiliki potensi teratogenik (9).

- b. Kepekaan suatu agen teratogenik tergantung pada stadium perkembangan pada saat pemberian agen tersebut (4).

Stadium perkembangan merupakan prinsip biologis dasar bahwa organisme berkembang lebih sensitif terhadap perubahan daripada matang sepenuhnya organisme yang dikembangkan. Hal ini menjelaskan bahwa kerentanan yang meningkat meluas ke seluruh rentang perkembangan embrio, meskipun tidak harus pada perkembangan yang konstan. Dalam menghubungkan prinsip ini dengan pertumbuhan yang terjadi pada manusia, penting untuk meninjau secara singkat bagaimana embriologi manusia. Setelah pembuahan, sesaat sebelum implantasi, terdapat periode dimana zigot membelah namun tidak tumbuh lebih besar yang disebut periode pra-implantasi. Semua sel dalam embrio pada kondisi ini bersifat totipotensial. Sifat totipotensi adalah kondisi dimana semua sel memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi jaringan apa pun, jadi hilangnya sel-sel tertentu tidak akan menyebabkan cacat tertentu (9).

Paparan janin yang sedang berkembang terhadap teratogen pada berbagai tahap kehamilan menghasilkan hasil yang berbeda pula sesuai dengan pola malformasi. Selama periode pra-implantasi, efek kecacatan teratogenik dapat menyebabkan efek keseluruhan, sebagian atau tidak sama sekali: paparan yang cukup untuk mematikan embrio (yang kemudian hilang sebelum pernah dikenali) atau embrio yang dapat bertahan, implan, dan hasil normal (jika tidak tertunda)

perkembangan struktural. Organogenesis merupakan periode puncak kepekaan terhadap agen teratogenik (9).

- c. Agen teratogenik bereaksi dengan cara khusus, yaitu pada sel dan jaringan yang sedang berkembang untuk menghasilkan embrio yang abnormal (4).

Istilah mekanisme mengacu pada awal, dan seringkali yang pertama dari rangkaian peristiwa yang mengintervensi hubungan sebab dan akibat. Hari pertama biasanya menyimpan banyak rangkaian yang penting, bukan hanya karena penghubung antara sebab dan perubahan fisiologi tetapi karena teratogen sangat mungkin mempengaruhi sifat dari perubahan terakhir ini. Beberapa mekanisme untuk agen teratogenik yaitu apoptosis berlebihan, mengurangi apoptosis, mengurangi biosintesis, gerakan morfogenetik yang terhambat, gangguan mekanis jaringan (9).

- d. Manifestasi akhir yang dari perkembangan abnormal adalah kematian, malformasi, keterlambatan pertumbuhan dan fungsi (4).

Konsekuensi potensial dari perkembangan abnormal tidak sama probabilitasnya dengan yang terjadi dan kemungkinan besar berhubungan terkait dengan waktu paparan relatif terhadap janin perkembangan. Meskipun salah satu, atau bahkan semua, dari hasil ini dapat terjadi jika agen teratogen embrio dalam jumlah yang cukup diinduksikan pada saat periode sensitivitas tinggi, sehingga manifestasi tertentu lebih mungkin terjadi pada tahap tertentu. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, pra-implantasi embrio terhadap malformasi. Apabila dosis dari kekuatan cukup, maka embrio akan mati sebelum kehamilan diakui. Setelah organogenesis dimulai, malformasi organ atau sistem tertentu akan mencerminkan kepekaan serta kerentanan khusus dan kebutuhan jaringan yang berdiferensiasi dan tumbuh dengan cepat. Ini merupakan elevasi umum dalam sensitivitas selama organogenesis juga membuat embrio rentan terhadap kematian. Fungsional defisit biasanya tidak diharapkan terjadi paparan teratogenik selama organogenesis (9)

Teratogenitas selama periode histogenesis dan pematangan fungsional selama periode janin diperkirakan akan mengakibatkan cacat struktural pada tingkat jaringan, kehilangan fungsional, atau keduanya. Selain itu, nekrosis sel umum, pada

tingkat yang lebih rendah dari yang diperlukan untuk menyebabkan kematian, bisa memperlambat pertumbuhan secara keseluruhan proporsional dengan waktu yang dibutuhkan untuk mengganti kembali yang hilang sel. Oleh karena itu, keterlambatan pertumbuhan dapat terjadi karena paparan teratogen terhadap janin yang terlambat terhadap teratogen. Meskipun ketiga manifestasi teratogenesis ini tampaknya berbeda namun mereka mungkin saling terkait untuk derajat yang berbeda-beda. Kematian dapat terjadi dengan atau sebagai akibat yang parah akibat malformasi, retardasi pertumbuhan, atau generalisasi penguraian fungsi esensial (9).

- e. Pengaruh lingkungan yang merugikan pada jaringan yang berkembang tergantung pada agen teratogenik (4).

Tidak semua teratogen mencapai targetnya (embrio) dengan cara yang sama. Agen fisik seperti sinar-x, gelombang mikro, dan ultrasound dapat melewati tanpa perubahan ibu ke dalam rahim dan memiliki akses langsung ke janin. Agen yang dikonsumsi oleh ibu, seperti obat-obatan yang memiliki akses sekunder ke janin. Akibatnya, bahan kimia atau obat-obatan biasanya mencapai janin dalam sebagian kecilnya konsentrasi dalam serum ibu. Faktor penting untuk dipertimbangkan dalam menentukan apakah agen dapat sampai ke janin yaitu dosis ibu, rute masuk, sifat fisik (padat, cair, atau gas), dan tingkat penyerapan ke dalam sirkulasi sistemik. Transfer plasenta juga merupakan faktor penting. Plasenta bukanlah penghalang mutlak, karena hampir semuanya molekul kecil yang tidak terikat dalam plasma ibu memiliki akses ke konseptus melintasi plasenta. Molekul dengan berat molekul kurang dari 600 dalton dan ionik rendah muatan melintasi plasenta dengan difusi sederhana. Dosis total suatu zat kimia yang mencapai konseptus merupakan hasil interaksi banyak zat variabel (misalnya, kapasitas fungsional ibu, kimia sifat senyawa, dan transportasi plasenta) (9).

- f. Kelainan perkembangan meningkat seiring dengan meningkatnya dosis, dari tak berefek sampai ke level kematian (4).

Ada hubungan antara dosis dan respons untuk teratogen serta aktivitas teratogenik yang ada untuk obat-obatan dan efek terapeutik. Penting untuk mempertimbangkan prinsip ini sebagai itu berkaitan dengan ambang batas untuk

berbagai efek toksikologi. Dalam regulasi terkait yang mencoba mendefinisikan keamanan obat atau produk pada tingkat tanpa efek atau ambang batas untuk efek samping yang tidak diinginkan dianggap sebagai patokan kritis. Jika dosis tertentu menghasilkan efek samping yang tidak diinginkan, peningkatan atau penurunan dosis harus meningkatkan atau menurunkan kejadian dan risiko hasil yang merugikan. Dalam studi tipikal yang menyelidiki teratogenisitas, di mana kematian dan malformasi adalah titik akhir untuk merugikan efek, tingkat tanpa efek biasanya ditemukan ketika kisaran dosis yang sesuai telah digunakan (9).

2.1.4 Mekanisme Paparan Teratogen

Mekanisme kerja paparan teratogen dibedakan menjadi tiga, yaitu :

- a. Mekanisme kerja teratogen dalam tubuh maternal tubuh ibu. Potensi kecacatan pada masa kehamilan sangat rentan terjadi pada masa perkembangan fase blastogenesis. Fase blastogenesis merupakan proses utama dalam pembelahan sel, oleh karena itu zat teratogen dapat menyebabkan kematian dan malformasi organ pada embrio dengan cara menghambat proses pembelahan sel (8).
- b. Mekanisme kerja teratogen dalam plasenta. Plasenta bertindak sebagai tempat metabolisme yang dapat dilewati beberapa obat melalui beberapa jenis reaksi oksidasi senyawa aromatik seperti hidroksilasi, dealkilasi, dan demetilasi dapat berlangsung di plasenta yang dapat menyebabkan terbentuknya metabolit yang toksik, sehingga plasenta dapat meningkatkan toksisitas obat. Selain itu, obat-obat yang melewati plasenta akan masuk ke dalam sirkulasi janin melalui vena umbilikalis. Sekitar 40-60% darah vena umbilikalis akan masuk ke hati janin. Oleh sebab itu, penggunaan obat pada wanita hamil harus diperhatikan, karena didalam plasenta obat mengalami biotransformasi sehingga menimbulkan efek teratogenik (8).
- c. Mekanisme kerja teratogen dalam embrio. Dasar perkembangan abnormal dalam tubuh embrio diantaranya malformasi, pertumbuhan terhambat, gangguan fungsional, dan kematian. Hal ini dapat disebabkan oleh biosintesis protein berkurang karena agen kimia yang menghambat sintesis protein bekerja sebagai teratogen sehingga mengakibatkan kematian sel (8).

2.1.5 Faktor Teratogen

Teratogen merupakan penyebab teratogenesis. Faktor yang menyebabkan teratogen ada dua kelompok, yaitu : faktor genetik yang disebabkan oleh mutasi dan aberasi, dan faktor lingkungan.

Faktor genetik disebabkan oleh :

- a. Mutasi merupakan perubahan susunan pada nukleotida gen (DNA). Mutasi dapat menimbulkan alel cacat yang mungkin dominan, kodominan, maupun resesif. Terdapat alel cacat rangkai kelamin yang artinya alel diturunkan bersama-sama dengan karakter jenis kelamin. Contoh cacat karena mutasi adalah *polydactyly*, *syndactyly*, *hemophilia*, *muscular dystrophy* dan *albino* (4).
- b. Aberasi merupakan perubahan susunan pada kromosom. Ada perubahan pada ploidi : yakni dari diploid menjadi triploid, tetraploid, dan seterusnya. Pada manusia tak dikenal susunan kromosom ganda seperti ini. Ada pula perubahan pada jumlah salah satu kromosom, seperti $2N-1$, $2N+1$, $2N-2$, $2N+2$ dan seterusnya. Contoh cacat karena aberasi adalah berbagai macam penyakit turunan sindroma pada manusia seperti sindrom *down*, *turner*, *patau*, *Klinefelter*, dan *Edward* (4).

Faktor lingkungan dapat disebabkan oleh :

- a. Infeksi

Janin induk yang mengalami cacat dapat diduga terjadi karena penyakit infeksi, terutama oleh virus. Contoh: cacar, cacar air, campak. Bentuk infeksi yang terkenal dari penyakit infeksi virus adalah campak Jerman, oleh Rubella. Virus ini memberikan pengaruh pada mata, jantung, telinga dan langit-langit embrio, sehingga infeksi ini dikenal dengan istilah *sindroma Rubella*: bular mata, kelainan jantung, dan tuli waktu lahir.

- b. Obat

Berbagai macam obat yang diminum ibu waktu hamil dapat menimbulkan cacat pada janinnya. Contoh obat tersebut adalah:

- Aminopetrin, antagonis terhadap asam folat, dipakai untuk menggugurkan janin, tetapi jika gagal dapat bersifat teratogen.

ABSTRAK

EFEK TERATOGEN PEMBERIAN DIETILEN GLIKOL (DEG)

PADA MORFOLOGI FETUS MENCIT PUTIH

(Mus musculus L.)

OLEH :

JOYCE ARTHA ROSLINA SIREGAR

NIM: 1911012027

(Program Studi Sarjana Farmasi)

Dietilen glikol (DEG) merupakan bahan kimia industri cair yang berbahaya untuk dikonsumsi karena kurangnya data ilmiah keamanan dan tingginya kasus keracunan yang terjadi. DEG digunakan sebagai bahan dehidrogenasi gas alam, produksi poliuretan, resin poliester tak jenuh dan lainnya. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh teratogen pemberian DEG terhadap fetus mencit. DEG diberikan pada 20 ekor mencit yang dibagi menjadi empat kelompok selama masa organogenesis yakni hari ke 6-15 kehamilan. DEG diberikan pada tiga kelompok perlakuan dengan dosis 1662,5; 3325; dan 6650 mg/kgbb yang diencerkan dengan aquadest. Pengaruh teratogen yang diamati yakni perbedaan berat badan induk, berat badan fetus, jumlah fetus yang dianalisis menggunakan ANOVA satu arah serta kelainan morfologi dan skeletal yang dianalisis secara deskriptif. Fetus difiksasi dengan menggunakan larutan bouins dan larutan alizarin merah. Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan bermakna pada berat badan induk mencit yang diberikan DEG dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada berat badan dan jumlah fetus kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Pada hasil fiksasi larutan bouins didapatkan cacat berupa hemoragi, tapak resorpsi dan lambat pertumbuhan, namun tidak terdapatnya cacat pada celah langit-langit mulut. Sedangkan pada hasil fiksasi larutan alizarin merah didapatkan cacat pada tulang sternum, nasal, caudal, metacarpal, metatarsal dan phalang. Berdasarkan penelitian disimpulkan bahwa DEG berpotensi memberikan efek teratogen pada fetus mencit.

Kata kunci : dietilen glikol, teratogen, morfologi, skeletal

ABSTRACT

THE TERATOGENIC EFFECT OF DIETHYLENE GLYCOL ON FETUS MORPHOLOGY OF WHITE MICE

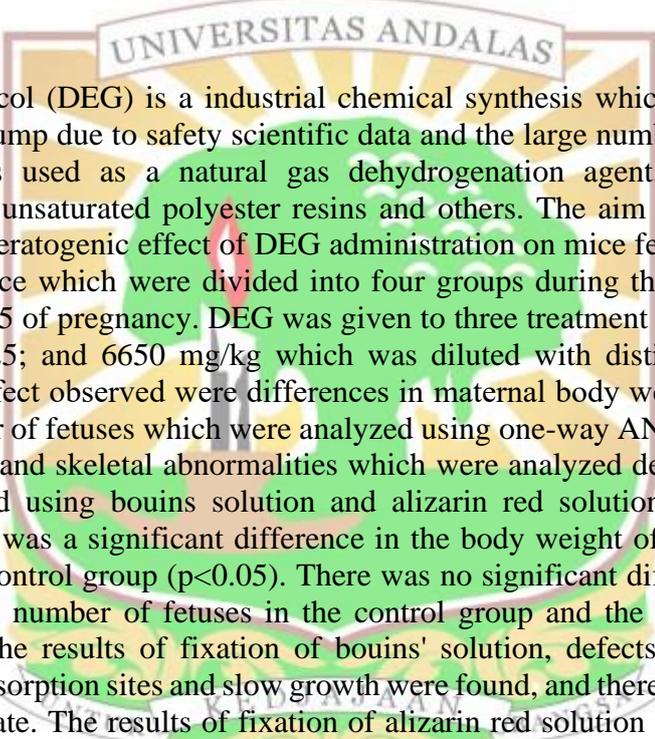
(*Mus musculus* L.)

BY :

JOYCE ARTHA ROSLINA SIREGAR

ID : 1911012027

(Bachelor Of Pharmacy)



Diethylene glycol (DEG) is an industrial chemical synthesis which is dangerous for humans to consume due to safety scientific data and the large number of poisoning cases. DEG is used as a natural gas dehydrogenation agent, production of polyurethanes, unsaturated polyester resins and others. The aim of the study was to determine the teratogenic effect of DEG administration on mice fetuses. DEG was given to 20 mice which were divided into four groups during the organogenesis period, day 6-15 of pregnancy. DEG was given to three treatment groups at a dose of 1662.5; 3325; and 6650 mg/kg which was diluted with distilled water. The teratogenic effect observed were differences in maternal body weight, fetal body weight, number of fetuses which were analyzed using one-way ANOVA as well as morphological and skeletal abnormalities which were analyzed descriptively. The fetus was fixed using Bouin's solution and Alizarin red solution. Based on the research, there was a significant difference in the body weight of the mice given DEG and the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in body weight and the number of fetuses in the control group and the treatment group ($p > 0.05$). On the results of fixation of Bouin's solution, defects in the form of hemorrhage, resorption sites and slow growth were found, and there were no defects in the cleft palate. The results of fixation of Alizarin red solution found defects in the sternal, nasal, caudal, metacarpal, metatarsal and phalangeal bones. For the conclusion, DEG has the potential teratogenic effect on the mice fetuses.

Keyword : diethylene glycol, teratogen, morphology, skeletal