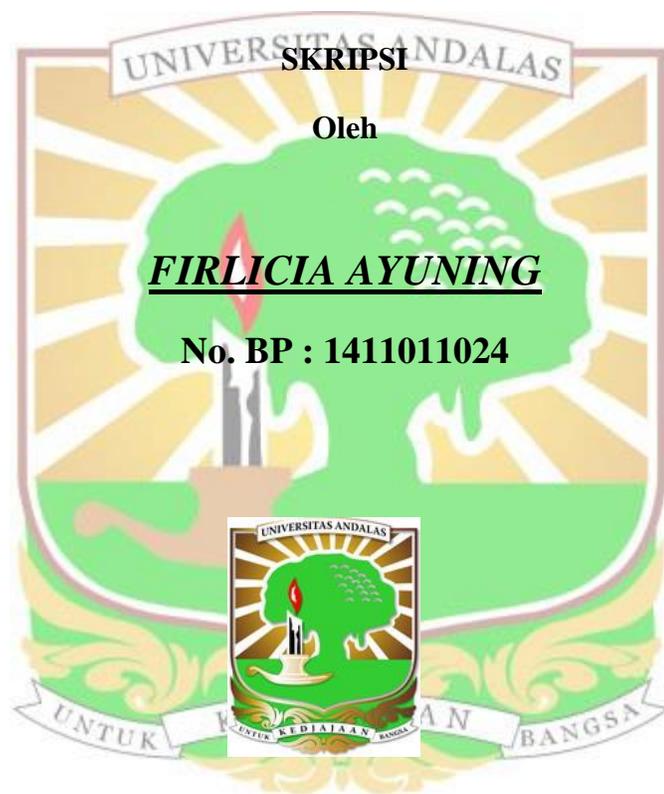


**PENGARUH PEMBERIAN FRAKSI BUTANOL
TUMBUHAN TALI PUTRI (*Cassytha filiformis* L)
TERHADAP PERKEMBANGAN KEHAMILAN DAN
FETUS MENCIT PUTIH**



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

2018

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Firlicia Ayuning

No. BP : 1411011024

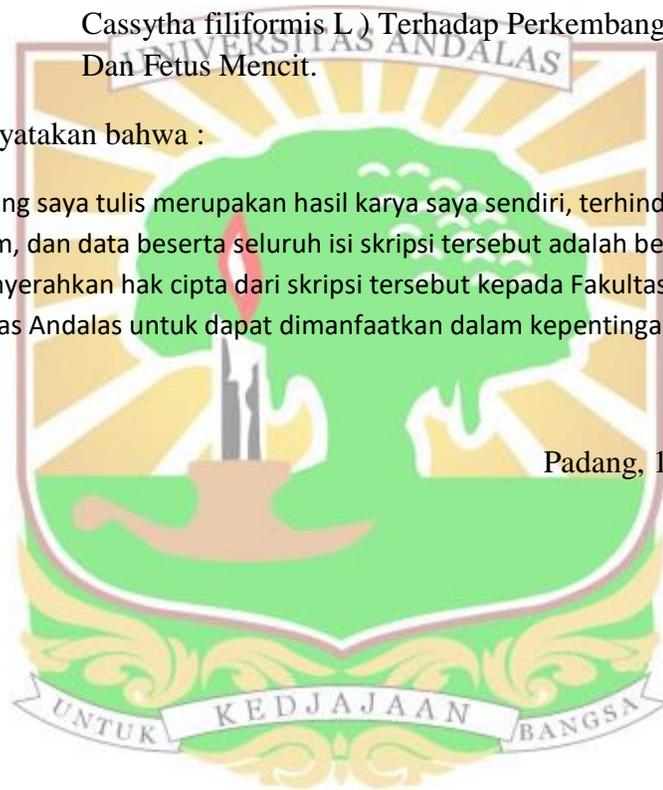
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L) Terhadap Perkembangan Kehamilan Dan Fetus Mencit.

Dengan ini menyatakan bahwa :

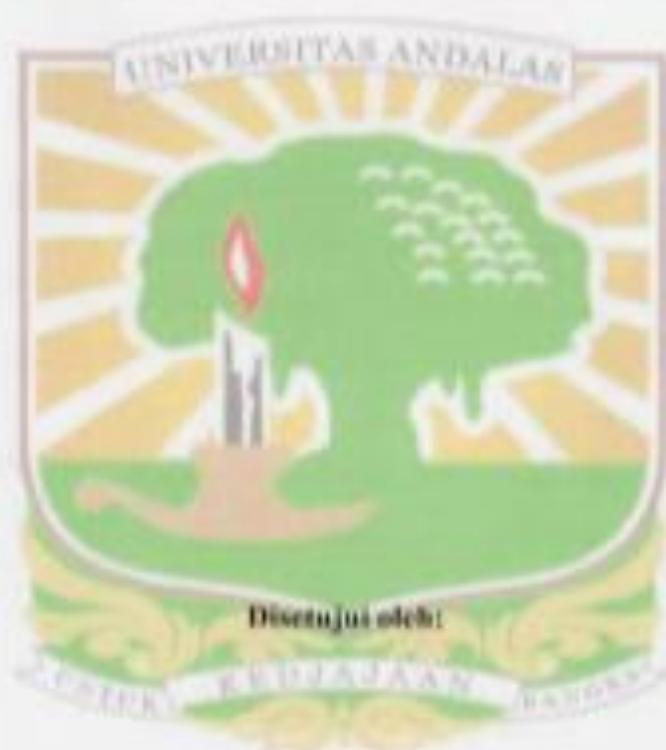
1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dari unsur plagiarism, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut kepada Fakultas Farmasi Universitas Andalas untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan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

Padang, 15 Oktober 2018

Firlicia Ayuning



**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menempuh ujian
Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Andalas**



Pembimbing I

Dwisari Dillasamola M.Farm, Apt

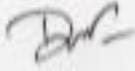
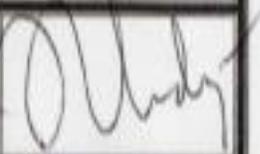
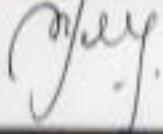
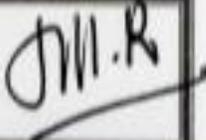
Pembimbing II

Prof. Dr. Almahdy A, Apt

Skripsi Ini Telah Dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Pada tanggal : 18 Juli 2018

No.	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dwisari Dillasamola M.Farm, Apt	Ketua	
2.	Prof. Dr. Almahdy A, Apt	Sekretaris	
3.	Dr. Yelly Oktavia Sari, S.Si, M.Pharm, Apt	Anggota	
4.	Dr. Hj. Roslinda Rasyid, M.Si, Apt	Anggota	



KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Dengan mengucap Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan Hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L) Terhadap Perkembangan Kehamilan Dan Fetus Mencit”. Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, baik secara moril maupun materil. Untuk itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

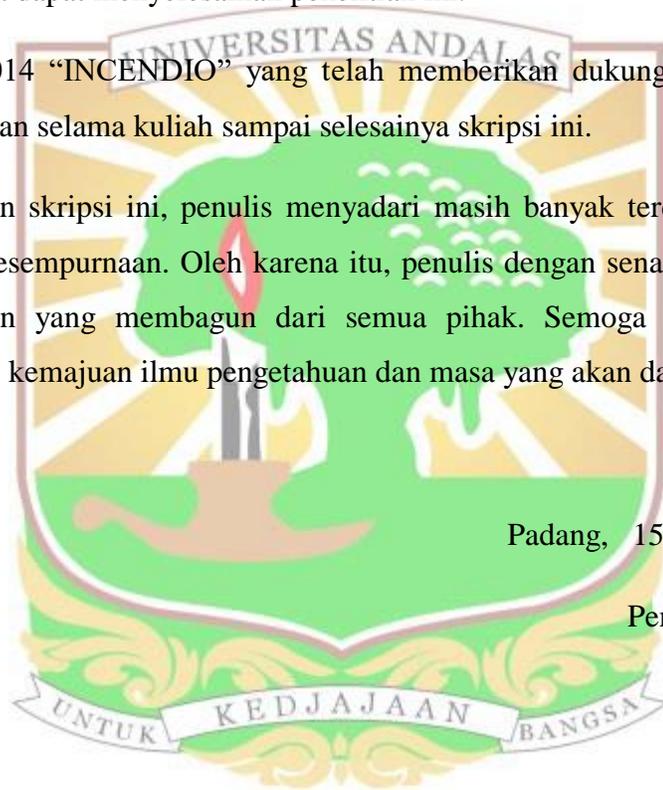
1. Kedua orang tua saya, Papa Fira hendri dan Mama Liza hernita, Adik (Rafi) serta keluarga besar yang senantiasa tak henti-hentinya memberikan Do'a, nasehat, pengorbanan, dukungan, cinta, dan kasih sayang kepada penulis sampai terselesaikannya skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. Hj. Armenia, MS, Apt selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, nasehat dan arahan selama melakukan penelitian hingga menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak Prof. Dr. Almahdy A, Apt selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, nasehat dan arahan selama melakukan penelitian hingga menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Andalas, terimakasih atas bimbingan, nasehat dan ilmu yang telah diberikan selama penulis melaksanakan studi di Fakultas farmasi.

5. Karyawan dan staff akademik serta laboran terkhusus untuk Pak Syafirman S.Pt di Fakultas Farmasi yang telah membantu penulis selama penelitian sampai penulis menyelesaikan penelitian ini.

6. Teman penelitian Suci, Arman, Aca, Adisti, dan teman kuliah Ria, Relin, Ghufron, Nelsi, Tara, Wahyu A, Wahyu E, Roy, Wulan, dan Meisa serta para buntel dan Autis yang telah memberikan dukungan berupa motivasi, do'a dan sebagainya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.

7. Angkatan 2014 “INCENDIO” yang telah memberikan dukungan dan semangat serta kebersamaan selama kuliah sampai selesainya skripsi ini.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan masa yang akan datang.



Padang, 15 Oktober 2018

Penulis,

Firlicia Ayuning

**PENGARUH PEMBERIAN FRAKSI BUTANOL TUMBUHAN TALI PUTRI
(*Cassytha filiformis* L.) TERHADAP PERKEMBANGAN KEHAMILAN DAN
FETUS MENCIT PUTIH**

ABSTRAK

Penelitian mengenai uji efek fraksi butanol tumbuhan tali putri (*Cassytha filiformis* L.) terhadap perkembangan kehamilan mencit dan fetus mencit telah dilakukan. Sebanyak 36 ekor mencit putih betina hamil dibagi menjadi 4 kelompok utama yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok yang diberi fraksi dengan dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kgBB secara oral selama 5 hari. Masing-masing pada periode kehamilan 1, 2 dan 3, yang kemudian dilaparaktomi pada hari ke-18 untuk melihat dampak fraksi butanol terhadap fetus mencit. Parameter yang diamati berat badan induk mencit, berat fetus, jumlah fetus dan kecacatan fetus mencit. Hasil data kuantitatif di analisis dengan ANOVA dua arah yang dilanjutkan dengan uji wilayah berganda Duncan dengan taraf kepercayaan 95%. Penelitian menunjukkan bila fraksi butanol tumbuhan tali putri diberikan pada periode 1 dan 2 dapat memperlambat perkembangan kehamilan ($P < 0,01$). Bila diberikan pada semua dapat menurunkan jumlah fetus ($P < 0,01$). Tidak didapatkan kecacatan pada fetus, namun terdapat infertilitas pada periode 1 dan kematian, tapak resobsi serta lambat pertumbuhan fetus pada periode 2. Hal ini menunjukkan bahwa fraksi butanol tumbuhan tali putri pada dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kgBB bersifat toksik terhadap perkembangan kehamilan dan fetus mencit, tetapi tidak teratogenik

Kata Kunci: *Cassytha filiformis* L.; Fraksi Etil Asetat; perkembangan kehamilan, fetus

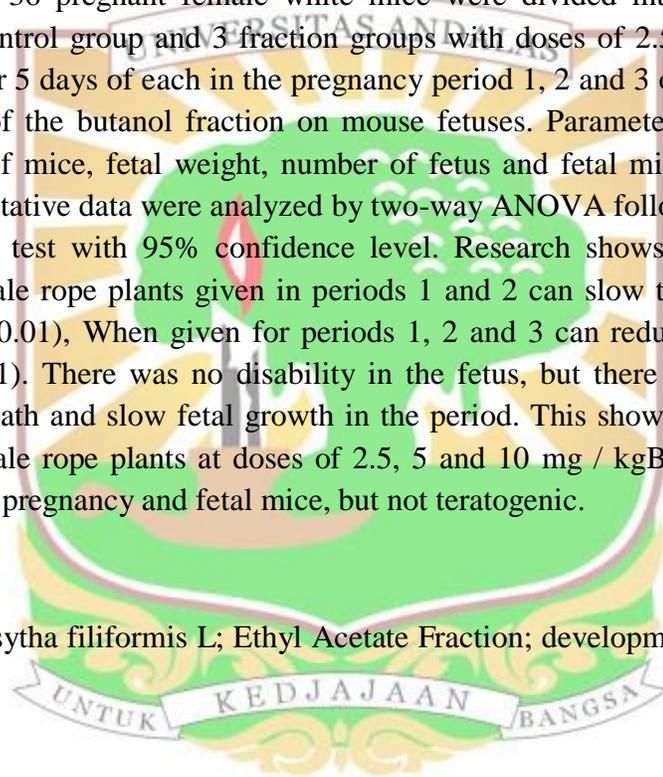


THE EFFECT OF GIVING BUTANOL FRACTION OF PRINCIPAL RICE PLANT (*Cassytha filiformis* L) ON THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY AND WHITE FETUS

ABSTRACT

Research on the effect test of butanol fraction of female rope plants (*Cassytha filiformis* L.) on the development of mouse and fetal mice pregnancy has been carried out. A total of 36 pregnant female white mice were divided into 4 main groups consist of 1 control group and 3 fraction groups with doses of 2.5, 5, and 10 mg / kgBW orally for 5 days of each in the pregnancy period 1, 2 and 3 on the 18th day to see the effect of the butanol fraction on mouse fetuses. Parameters observed were parent weight of mice, fetal weight, number of fetus and fetal mice disability. The results of quantitative data were analyzed by two-way ANOVA followed by Duncan's multiple region test with 95% confidence level. Research shows that the butanol fraction of female rope plants given in periods 1 and 2 can slow the progression of pregnancy ($P < 0.01$), When given for periods 1, 2 and 3 can reduce the number of fetuses ($P < 0.01$). There was no disability in the fetus, but there was infertility in period 1 and death and slow fetal growth in the period. This shows that the butanol fraction of female rope plants at doses of 2.5, 5 and 10 mg / kgBW is toxic to the development of pregnancy and fetal mice, but not teratogenic.

Keywords: *Cassytha filiformis* L; Ethyl Acetate Fraction; development of pregnancy, fetus



DAFTAR ISI

PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA	i
PENGESAHAN	ii
PERTAHANAN HASIL	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tumbuhan Tali Putri (<i>Cassytha filiformis</i> L.)	5
2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan	5
2.1.2 Deskripsi Tumbuhan	6
2.1.3 Habitat dan Penyebaran	7

2.1.4	Kandungan Kimia	7
2.1.5	Khasiat Tumbuhan dan Bioaktivitas	8
2.2	Siklus Estrus	9
2.3	Kehamilan	11
2.3.1	Proses Kehamilan	11
2.3.2	Tahap perkembangan embrio	12
2.3.3	Perpindahan Obat Lewat Plasenta	14
2.4	Teratologi	16
2.4.1	Prinsip-prinsip teratologi	17
2.4.2	Mekanisme Teratogenesis	18
2.4.3	Teratogen	20
2.4.4	Bentuk-bentuk kecacatan terhadap janin	23
III.	PELAKSANAAN PENELITIAN	25
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	25
3.2	Metoda Penelitian	25
3.2.1	Alat	25
3.2.2	Bahan	25
3.2.3	Hewan Uji	26
3.3	Cara Kerja	26
3.3.1	Pemerolehan fraksi	26
3.3.2	Perencanaan Dosis Fraksi Butanol Tali Putri	26

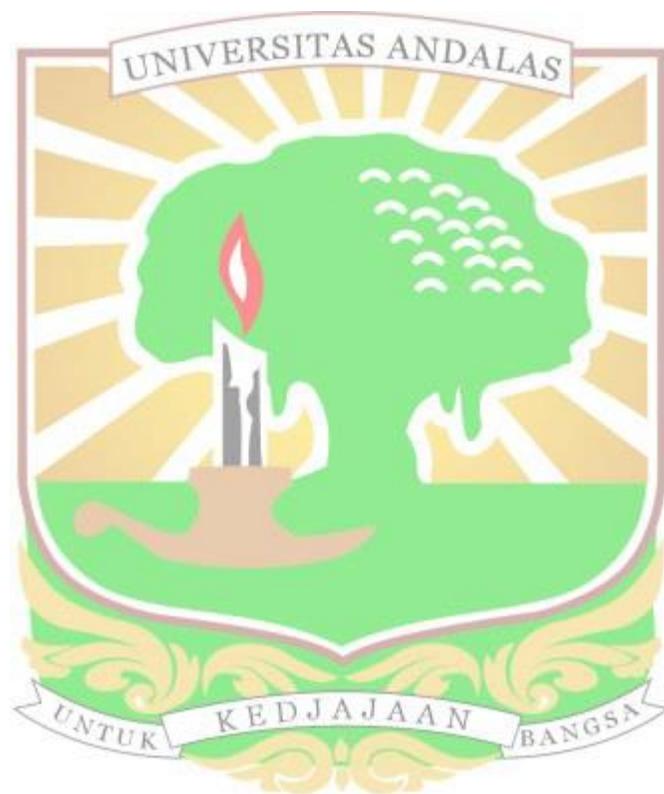
3.3.3	Penyiapan Sediaan Uji	27
3.3.4	Hewan Uji	27
3.3.5	Uji Teratogen Fraksi Butanol Tali Putri	28
3.4	Analisis Data	31
3.4.1	Analisis data Kualitatif	31
3.4.2	Analisis data Kuantitatif	31
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1	Hasil Penelitian	32
4.1.1	Pengaruh Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri Terhadap perubahan berat badan induk periode 1	32
4.1.2	Pengaruh Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri Terhadap perubahan berat badan induk periode 2	33
4.1.3	Pengaruh Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri Terhadap perubahan berat badan induk periode 3	34
4.1.4	Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap Berat Badan Anak	35
4.1.5	Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap Jumlah Anak	36
4.1.6	Pengaruh Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri Terhadap Fetus Secara Makroskopis	37
4.2	Pembahasan	38
V.	KESIMPULAN DAN SARAN	44
5.1	Kesimpulan	44
5.2	Saran	44

DAFTAR PUSTAKA

45

LAMPIRAN

49



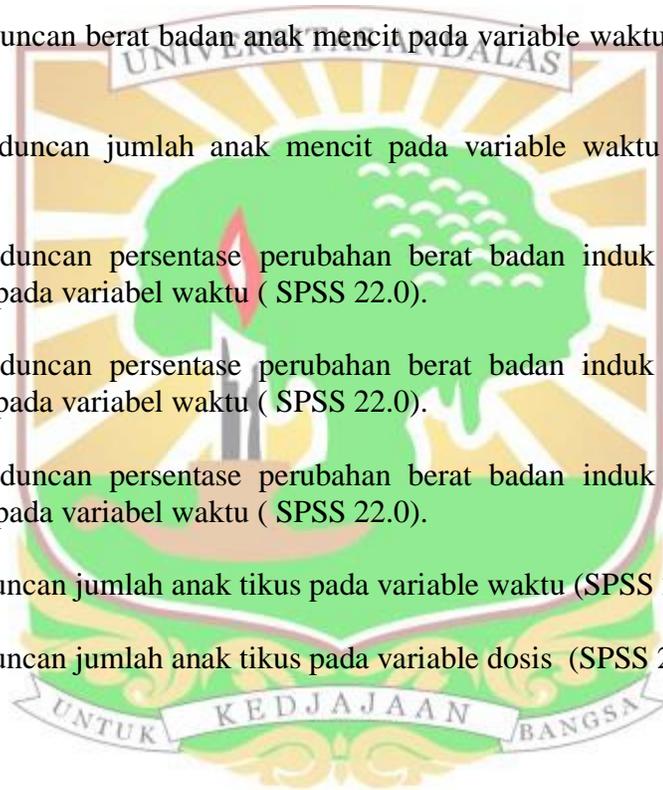
DAFTAR TABEL

Tabel

Halaman

1.	Kriteria penentuan siklus estrus berdasarkan gambaran perubahan bentuk sel epitel	10
2.	Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol periode 1	50
3.	Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol periode 2	51
4.	Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol periode 3	52
5.	Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap berat badan rata-rata anak dari induk mencit yang diberi fraksi	53
6.	Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap jumlah fetus	53
8.	Hasil perhitungan statistika persentase perubahan berat badan induk mencit periode 1 menggunakan ANOVA dua arah (SPSS 22.0)	54
9.	Hasil perhitungan statistika persentase perubahan berat badan induk mencit periode 2 menggunakan ANOVA dua arah (SPSS 22.0)	54
10.	Hasil perhitungan statistika persentase perubahan berat badan induk mencit periode 3 menggunakan ANOVA dua arah (SPSS 22.0)	55
11.	Hasil perhitungan statistika berat badan anak mencit menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0)	63
12.	Hasil perhitungan statistika jumlah anak mencit menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0)	64
13.	Hasil uji Duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 1 pada variable dosis SPSS 22.0)	62

14.	Hasil perhitungan statistika persen perubahan berat badan induk mencit periode 3 menggunakan ANOVA dua arah (SPSS 22.0)	63
15.	Hasil uji Duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 1 pada variable dosis SPSS 22.0)	64
16.	Hasil uji Duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 2 pada variable dosis SPSS 22.0)	65
17.	Hasil uji Duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 3 pada variable dosis SPSS 22.0)	66
18.	Hasil uji duncan berat badan anak mencit pada variable waktu (SPSS 22.0)	66
19.	Hasil uji duncan jumlah anak mencit pada variable waktu (SPSS 22.0)	67
20.	Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 1 pada variabel waktu (SPSS 22.0).	67
21.	Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 2 pada variabel waktu (SPSS 22.0).	68
22.	Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 3 pada variabel waktu (SPSS 22.0).	69
23.	Hasil uji Duncan jumlah anak tikus pada variable waktu (SPSS 22.0)	70
24.	Hasil uji Duncan jumlah anak tikus pada variable dosis (SPSS 22.0)	70



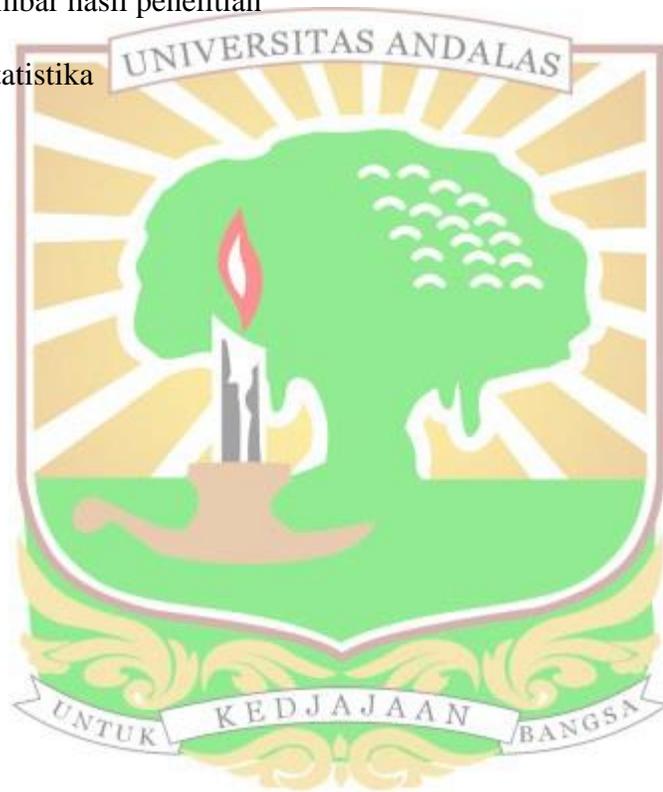
DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Periode kritis kehamilan	14
2. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap berat badan fetus	56
3. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap jumlah fetus	56
4. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persen perubahan berat badan induk mencit periode 1	57
5. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persen perubahan berat badan induk mencit periode 2	57
6. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persen perubahan berat badan induk mencit periode 3	58
7. Sumbat vagina (Hari ke-0) kehamilan	58
8. Tanda mencit yang sedang estrus	59
9. Uterus induk mencit yang tidak mengalami kehamilan pada kelompok 1 dosis 5 mg/KgBB	59
10. Uterus yang berisi tapak resorpsi dari kelompok uji periode 2 dosis 5 mg/KgBB	60
11. Fetus normal dan fetus yang telah dikeluarkan dalam keadaan mati dan lambat pertumbuhan dari kelompok uji periode 2 dosis 2,5 mg/KgBB	60
13. Perendaman fetus periode 2 dosis 2,5 mg/KgBB dengan larutan Alizarin	61
14. Perendaman fetus mencit dengan larutan Bouin's	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

- | | |
|-----------------------------------|----|
| 1. Skema Kerja Penelitian | 49 |
| 2. Tabel-tabel hasil penelitian | 50 |
| 3. Gambar-gambar hasil penelitian | 56 |
| 4. Hasil dan statistika | 62 |



BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat tradisional banyak digunakan oleh masyarakat dalam usaha pengobatan sendiri, Anggapan ini muncul karena obat tradisional dinilai memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan dengan obat modern. Obat tradisional Indonesia merupakan warisan budaya bangsa sehingga perlu digali, diteliti dan dikembangkan agar dapat digunakan lebih luas oleh masyarakat. Untuk itulah dikembangkan obat tradisional menjadi fitofarmaka. Salah satu syarat agar obat tradisional dapat menjadi fitofarmaka adalah dengan dilakukannya uji teratogen terhadap tumbuhan tersebut (BPOM, 2005).

Salah satu tumbuhan obat yang digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional adalah tali putri (*Cassytha filiformis L.*). Tumbuhan tali putri yang termasuk ke dalam famili Lauraceae merupakan tumbuhan yang bersifat parasit pada beberapa varietas tumbuhan lain seperti mangga (*Mangifera indica*), cengkeh (*Eugenia aromatica*), pala (*Myristica fragrans*), pokat (*Persea americana*), dan lain-lain (Nelson, 2008). Beberapa kelompok senyawa bioaktif seperti alkaloid, fenol, karbohidrat, saponin, flavonoid, terpenoid dan tanin telah berhasil diidentifikasi dari tumbuhan tali putri (Mythili *et al.*, 2012)

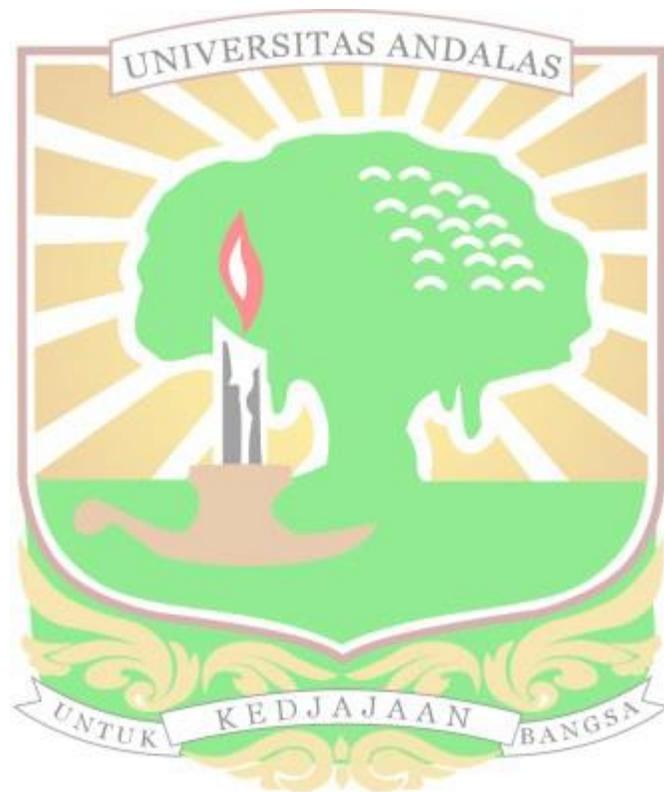
Di wilayah Pasifik, *C.filiformia* tanaman ini banyak digunakan sebagai obat tradisional, misalnya di Fiji untuk mengobati sengatan ubur-ubur, di Polinesia digunakan untuk melancarkan proses melahirkan dan pengobatan kanker (Nelson, 2008). Pada penelitian-penelitian sebelumnya, telah banyak aktivitas farmakologis menguntungkan yang telah berhasil didapatkan dari tumbuhan tali putri ini, antara lain: aktivitas anti trypanosome, anti kanker (Quetin *et al.*, 2004) antihipertensi (Armenia *et al.*, 2014, Yuliandra *et al.*, 2017) antikoagulan (Armenia, 2007) antibakteri (Adonu *et al.*, 2013) antipiretik, analgetik (Sahu *et al.*, 2012) antidiabetes (Babayi *et al.*, 2007; Armenia *et al.*, 2016) vasorelaksan (Tsai *et al.*, 2008) antioksidan dan hepatoproteksi (Raj *et al.*, 2013).

Melihat banyaknya manfaat dari tumbuhan tali putri sebagai calon obat baru maka perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui keamanan penggunaan tumbuhan *C.filiformia* sehingga dapat di jadikan fitofarmaka. Pengujian toksisitas pada tumbuhan tali putri sudah dilakukan oleh beberapa peneliti, ekstrak air tumbuhan tumbuhan tali putri (10-5000 mg/kg) terbukti tidak menimbulkan toksisitas pada organ jantung, hati, ginjal, paru-paru, limpa dan testis (Babayi, et al., 2007). Tetapi pada penelitian lain, ekstrak etanol tumbuhan tali putri (25-800 mg/kg) diketahui bersifat sedikit toksik dan dapat menyebabkan toksisitas tertunda pada sistem kardiovaskular, pernapasan, dan sistem gastrointestinal pada hewan uji (Armenia, *et al.*, 2015), dan ekstrak etanol tumbuhan ini juga dapat menyebabkan toksisitas pada hati mencit tetapi bersifat reversibel pada dosis 20 mg/kg pada hari ke-

15 (Armenia, *et al.*, 2017). Selain itu, penurunan fungsi ginjal juga dapat disebabkan oleh penggunaan ekstrak etanol tumbuhan tumbuhan tali putri (1,25-5 mg/kg) tetapi masih relatif aman bila digunakan selama 14 hari (Yuliandra *et al.*, 2015). Pada fraksi etil asetat tumbuhan tali putri (2,5-10 mg/kg) bersifat relatif kurang toksik pada hati mencit putih jantan bila digunakan pada jangka panjang dan bersifat reversibel bila penggunaan fraksi dihentikan. Meskipun demikian, fraksi butanol tumbuhan ini terbukti relatif tidak toksik terhadap hati mencit putih jantan (Armenia, *et al.*, 2017). Pada fraksi butanol tumbuhan tali putri (2,5-10 mg/kg) bersifat relatif tidak toksik terhadap fungsi hati bila digunakan dalam jangka waktu 7 hari (Putri, 2017). Dan penelitian terbaru penggunaan fraksi butanol tumbuhan tali putri (2,5-10 mg/kg) bersifat relatif aman terhadap fungsi ginjal hewan uji bila digunakan dalam jangka waktu 7 hari (Goli, 2018).

Keamanan penggunaan obat tradisional telah menjadi salah satu fokus utama WHO dalam strategi pengembangan obat herbal tahun 2014-2023 (WHO, 2013). Hal ini menunjukkan bahwa sifat dari bentuk sediaan uji ekstrak memiliki nilai toksisitas yang berbeda jika dibandingkan dengan bentuk sediaan uji fraksi. Meskipun uji fraksi butanol relatif aman terhadap hati dan ginjal hewan uji, Dalam upaya menilai tingkat keamanan terhadap penggunaan herba tumbuhan tali putri maka dilakukan penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian fraksi butanol tumbuhan tali putri yang berbeda terhadap perkembangan kehamilan dan fetus mencit. Pada perkembangan kehamilan parameter yang diamati adalah berat badan induk, jumlah

anak, dan terjadinya kehamilan atau tidak. Pada fetus menciit, parameter yang diamati adalah berat badan fetus dan cacat pada fetus. Data yang didapatkan dianalisis dengan ANOVA dua arah Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sebuah data ilmiah keamanan penggunaan dari fraksi butanol C.filiformis untuk pengembangan senyawa hasil isolasi dari C.filiformis sebagai fitofarmaka.



BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.)

2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan



Kingdom : Plantae
Subkingdom : Viridiplantae
Infrakingdom : Streptophyta
Superdevisi : Embriophyta
Devisi : Tracheophyta
Subdevisi : Spermatophytina
Kelas : Magnoliopsida
Superordo : Magnolianaes
Ordo : Laurales
Famili : Lauraceae
Genus : *Cassytha*
Spesies : *Cassytha filiformis* L (Mythili, 2011)

Nama ilmiah lainnya: *Calodium cochinchinesis* Lour., *Cassytha aericana*

Ness., *Cassytha aphylla* Raeusch., *Cassytha archboldiana* C.K. Allen., *Cassytha brasiliensis* Mart. Ex Ness., *Cassytha cichichinensis* Lour., *Cassytha cuscutiformis* F.

Muell., *Cassytha distiflora* Meisn., *Cassytha guineensis* Schumach. & Thonn., *Cassytha lifuensis* Guillamin, *Cassytha macrocarpa* Guillamin, *Cassytha novguineensis* Kaneh. & Hatus, *Cassytha paradoxae* Proctor, *Cassytha senegalensis* A. Chev., *Cassytha timorensis* Gand., *Cassytha zeylanica* Gaertn, *Rumputris fasciculatae* Rafuu, *Sprironema aphylla* Raf., *Volutella aphylla* Forskk (Quattrocchi, 2012)

Nama Inggris: Devil's gut, dodder laurel; dodder-laurel; false dodder, love vine; lovevine; seashore-dodder, woevine , nama daerah : Mas semasan (Madur), akar pengalasan (Bangka), rambut puteri atau tali putri (Melayu), sanggit langit (Sunda), tali putri (Jawa) (Quattrocchi, 2012).

2.1.2 Deskripsi Tumbuhan

Cassytha filiformis L merupakan tumbuhan parasit yang memanjat, merambat dan melilit seperti anggur serta menempel pada tumbuhan lainnya (Quattrocchi, 2012) Herba tali putri membentuk massa batang berukuran kecil seperti tali (filiform) dengan panjang mencapai 8 m, berwarna kecoklatan, hijau, jingga atau kuning cerah, dan gundul. Tumbuhan ini tumbuh secara tidak teratur. Batang tumbuhan memiliki alat penghisap untuk menempel pada tumbuha lain. Daun berbentuk seperti sisik, panjang 1,5-2 mm, bulat telur atau lanset, dan memiliki ujung yang meruncing. Bunga berukuran kecil berwarna putih kehijauan atau kekuningan, panjang 1,5-2 mm, tidak bertangkai, tidak berambut, memiliki tiga tepal luar dengan

lebar 0,6-1 mm dan tiga tepal dalam dengan ukuran 1,8-2,4 x 1,5-2 mm (Flora Zambesiaca, 2014).

2.1.3 Habitat dan Penyebaran

Tumbuhan tali putri tersebar luas dari Afrika sampai Asia, Cina, Jepang, Asia Tenggara, dan Australia. Tumbuhan tali putri sering ditemukan pada vegetasi pantai, biasanya pada bukit berpasir, pinggiran hijau, selokan, hutan didekat sungai, dataran tinggi, hutan dipesisir, padang rumput dipegunungan dan pinggiran rawa. Tumbuhan ini juga terdapat pada semak-semak kecil, semak-semak kayu, pohon rendah, rumput, dan alang-alang. Umumnya terdapat di daerah dengan ketinggian 5-500 m diatas permukaan laut (Flora Zambesiaca, 2014). Beberapa tahun terakhir ditemukan di pantai timur laut sebagai parasite dari pantai Naupaka (Nelson, 2008).

2.1.4 Kandungan Kimia

Menurut Aduno *et al.*,(2013) dengan ekstrasi menggunakan methanol, air panas dan heksan *C.filiformis* pada bagian aerial mengandung adanya glikosida, steroid, terpenoid, alkaloid, karbohidrat, senyawa asam, resin,saponin, tannin, lemak , minyak dan flavonoid namun protein tidak terdektesi dalam ekstrak. Di India, Analisis ekstrak metanol tumbuhan ini dengan HPLC memperkuat beberapa penelitian di atas, yang menunjukkan bahwa tumbuhan ini mengandung beberapa

senyawa bioaktif seperti saponin, flavonoid dan fenolik .Total alkaloid yang terkandung dalam tumbuhan tali putri menunjukkan variasi sekitar 0,11-0,43%. di Brazil, total 13 alkaloid telah ditemukan pada tumbuhan tali putri. (Mythili & Sathiavelu, 2012). Di Taiwan, ekstrak metanolnya teridentifikasi mengandung beberapa dari kelompok alkaloid aporphin seperti cathafilin, cathaformin, actinodaphnin, N-metil actinodaphnin, predicentrin dan ocotein (Mythili & Sathiavelu, 2012).

2.1.5 Khasiat Tumbuhan dan Bioaktivitas

Di Taiwan, *Cassytha filiformis* L dilaporkan memiliki manfaat dalam pengobatan penyakit gonorhea, penyakit ginjal, dan sebagai diuretik. Di Afrika, digunakan untuk pengobatan kanker, trypanomiasis afrika dan penyakit lainnya (Abubacker, *et al.*, 2005). Pada beberapa budaya di daerah polinesia secara tradisional menggunakan tumbuhan tali putri untuk penyembuhan kanker serta dapat melancarkan proses melahirkan. Para bidan didaerah tersebut merekomendasikan kepada ibu hamil untuk meminum jus tumbuhan tali putri 4 bulan sebelum melahirkan. Hal ini bertujuan untuk mengurangi rasa sakit saat melahirkan serta mempercepat proses kelahiran karena sifat lublikasinya (Nelson, 2008).

Ekstrak metanol tumbuhan tali putri yang berasal dari Cina menunjukkan aktivitas anti-platelet yang poten serta aktivitas $\alpha 1$ -antagonis adrenoreseptor selektif

oleh senyawa ocoteine yang berhasil diidentifikasi dari senyawa bioaktif yang terkandung yaitu cathafile, cathaformine, predicentrine, ocoteine, actinodaphnine and *N*-methylactinodaphnine (Mythili *et al.*, 2011).

Penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa tumbuhan tali putri memiliki efek sebagai Tumbuhan tali putri ini juga memiliki banyak manfaat lain yaitu antikoagulan (Armenia, 2007; Fitria, 2016), anti hipertensi (Armenia *et al.*, 2014; Yuliandra *et al.*, 2017), antidiabetes (Babayi *et al.*, 2007, Armenia *et al.* , 2016), antipiretik, analgetik (Sahu *et al.*, 2012) antibacterial (Aduno *et al.*, 2013), vasorelaksan (Tsai *et al.*, 2008), anti trypanosome, antikanker (Quetin-leclercq *et al.*, 2004) bersifat antioksidan dan hepatoproteksi (Raj *et al.*, 2013).

2.2 Siklus Estrus

Siklus estrus merupakan salah satu aspek reproduksi yang perubahan kandungan hormon reproduksi disebabkan oleh aktivitas ovarium dibawah pengaruh hormon gonadotrophin. Perubahan kandungan hormon reproduksi selanjutnya menyebabkan perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi. Siklus estrus pada mencit terdiri dari fase utama, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Siklus dapat dengan mudah diamati dengan melihat perubahan sel-sel penyusun lapisan epitel vagina yang dapat dideteksi dengan metode apus vagina pewarnaan Giemsa. Apus vagina menunjukkan hasil yang bervariasi sepanjang siklus

estrus, terdiri dari sel epitel berinti, sel epitel yang mengalami kornifikasi, leukosit serta adanya lendir . (Taylor, 1994; Nadjamuddin *et al*, 2011)

Fase proestrus ditandai dengan sel epitel yang berbentuk oval, berwarna biru dengan inti sel berwarna merah muda pada hasil apus vagina. Hasil apus vagina pada fase estrus ditandai dengan sel-sel epitel yang mengalami penandukan (kornifikasi), tanpa inti dan berwarna pucat. Fase metestrus ditandai dengan hasil apus vagina berupa sel epitel terkornifikasi dan keberadaan leukosit. Hasil apus vagina fase diestrus menunjukkan sel epitel berinti, leukosit serta adanya lendir. (Taylor, 1994; Nadjamuddin *et al*, 2011)

Tabel 1 Kriteria penentuan siklus estrus berdasarkan gambaran perubahan bentuk sel epitel (Nadjamuddin *et al*, 2011)

No.	Fase	Sel Epitel	Bentuk Sel	Leukosit
1.	Proestrus	Sel intermediet	Bulat, terdapat inti dan berbentuk oval dan berada di tengah sel.	Tidak ada
2.	Estrus	Sel superficial	Poligonal, pipih, sitoplasma luas, tidak berinti, pinggir sel melipat.	Tidak ada
3.	Metestrus	Sel parabasal	Bulat, berinti	Ada
4.	Diestrus	Sel parabasal	Sel kecil, berinti	Ada

2.3 Kehamilan

2.3.1 Proses Kehamilan

Proses kehamilan di dahului oleh proses pembuahan satu sel telur yang bersatu dengan sel spermatozoa dan hasilnya akan terbentuk zigot. Zigot mulai membelah diri satu sel menjadi dua sel, dari dua sel menjadi empat sel dan seterusnya. Pada hari ke empat zigot tersebut menjadi segumpal sel yang sudah siap untuk menempel pada lapisan dalam rongga rahim (endometrium). Kehamilan dimulai sejak terjadinya proses nidasi ini. Pada hari ketujuh gumpalan tersebut sudah tersusun menjadi lapisan sel yang mengelilingi suatu ruangan yang berisi sekelompok sel di bagian dalamnya (Depkes, 2006).

Pada sebagian besar manusia, proses kehamilan berlangsung sekitar 40 minggu (280 hari), namun umumnya proses ini memakan waktu tidak lebih dari 43 minggu (300 hari). Kehamilan yang berlangsung antara 20 – 38 minggu disebut kehamilan preterm, sedangkan bila lebih dari 42 minggu disebut kehamilan postterm. Menurut usianya, kehamilan ini dibagi menjadi 3 yaitu kehamilan trimester pertama 0 – 14 minggu, kehamilan trimester kedua 14 – 28 minggu dan kehamilan trimester ketiga 28 – 42 minggu (Depkes, 2006).

.2.3.2 Tahap Perkembangan Embrio

Seperti yang dinyatakan (1994) pertumbuhan embrio terdiri dari 5 periode, yaitu:

1. Periode Persiapan

Pada periode ini kedua induk disiapkan untuk melakukan perkawinan. Gamet mengalami proses kematangan sehingga mampu untuk melakukan pembuahan.

2. Periode Pembuahan

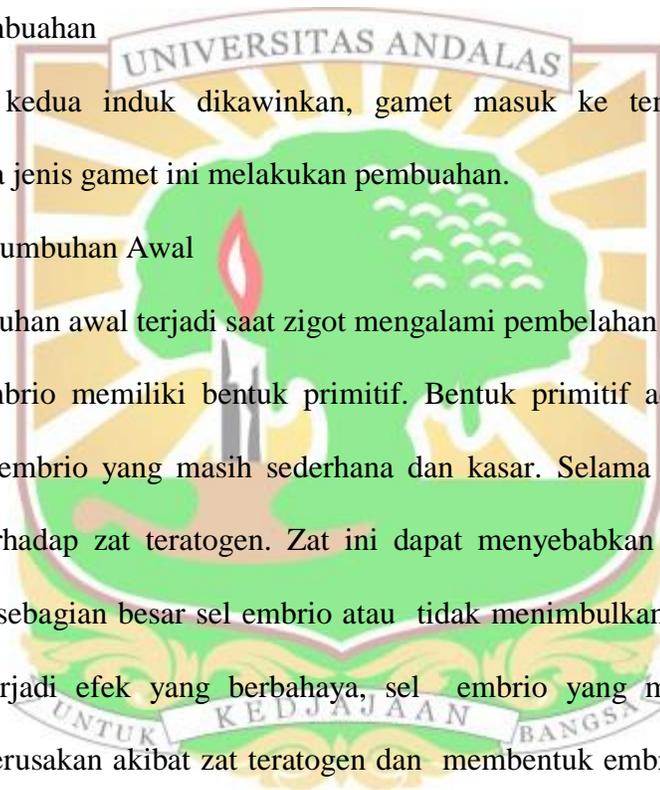
Setelah kedua induk dikawinkan, gamet masuk ke tempat pembuahan, kemudian kedua jenis gamet ini melakukan pembuahan.

3. Periode Pertumbuhan Awal

Pertumbuhan awal terjadi saat zigot mengalami pembelahan berulang kali sampai saat embrio memiliki bentuk primitif. Bentuk primitif adalah bentuk dan susunan tubuh embrio yang masih sederhana dan kasar. Selama tahap ini, embrio tidak rentan terhadap zat teratogen. Zat ini dapat menyebabkan kematian embrio akibat matinya sebagian besar sel embrio atau tidak menimbulkan efek yang nyata. Bahkan bila terjadi efek yang berbahaya, sel embrio yang masih hidup akan memperbaiki kerusakan akibat zat teratogen dan membentuk embrio normal. Tahap resisten ini berlangsung antara 5 sampai 9 hari kehamilan, tergantung jenis spesiesnya (Lu, 1995 dan Sadler, 2012)

Periode pertumbuhan awal ini terdiri dari empat tingkat, yaitu:

- a. Morula
- b. Tingkat blastula



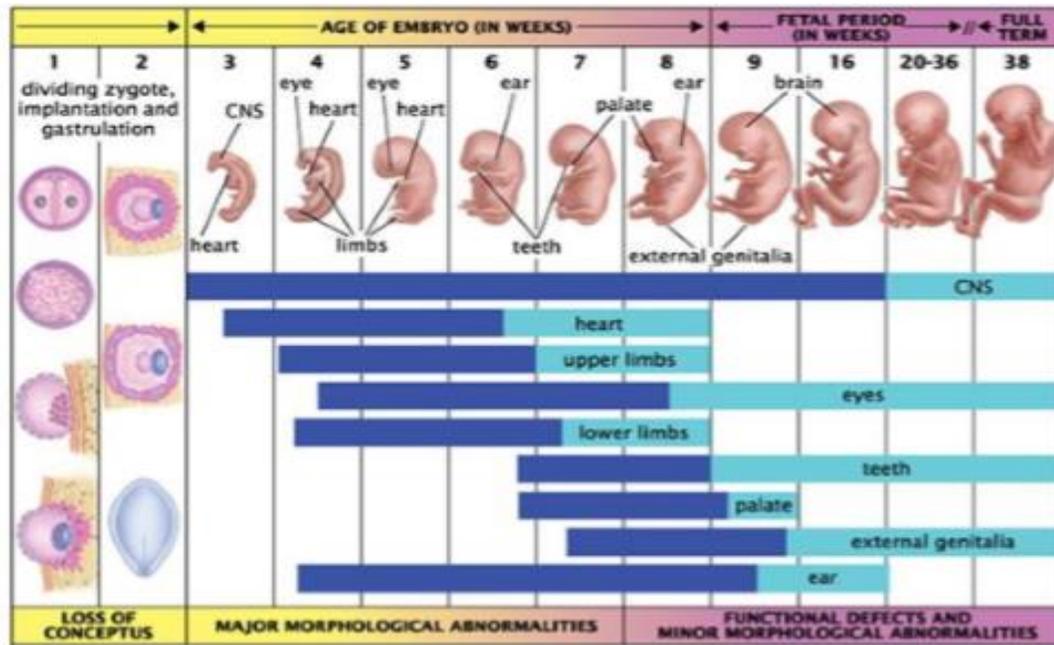
- c. Tingkat gastrula
- d. Tingkat tubulasi

4. Periode Antara (Transisi)

Periode ini merupakan perantara periode awal dan akhir. Pada periode ini embrio mengalami transformasi bentuk dan susunan tubuh secara berangsur-angsur sehingga akhirnya mencapai bentuk definitif, dimana embrio sudah mendekati bentuk dewasa. Bagian-bagian tubuh embrio dari bentuk primitif mengalami diferensiasi terperinci dan lengkap.

5. Periode Pertumbuhan Akhir

Pada periode ini terjadi penyempurnaan bentuk definitif sampai kelahiran (Yatim, 1994). Tahap ini ditandai dengan perkembangan dan pematangan fungsi organ. Dengan demikian, selama tahap ini teratogen tidak mungkin menyebabkan cacat morfologik, tetapi dapat mengakibatkan kelainan fungsi organ. Cacat morfologik umumnya mudah dideteksi saat kelahiran atau sesaat sesudah kelahiran, tetapi kelainan fungsi seperti gangguan SSP, mungkin tidak dapat didiagnosis segera setelah kelahiran (Lu, 1995).



Gambar 1. Perkembangan fetus selama kehamilan (Lu, 1995)

2.3.3 Perpindahan Obat Lewat 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 (Depkes, 2006). Seperti juga pada membran biologis lain perpindahan obat lewat plasenta dipengaruhi oleh hal-hal dibawah ini :

- Kelarutan dalam lemak

Obat yang larut dalam lemak akan berdifusi dengan mudah melewati plasenta

masuk ke sirkulasi janin. Contohnya , thiopental, obat yang umum digunakan pada dapat menyebabkan apnea (henti nafas) pada bayi yang baru dilahirkan (Depkes, 2006).

- Derajat ionisasi

Obat yang tidak terionisasi akan mudah melewati plasenta. Sebaliknya

obat yang terionisasi akan sulit melewati membran Contohnya suksinil kholin dan tubokurarin yang juga digunakan pada seksio sesarea, adalah obat-obat yang derajat ionisasinya tinggi, akan sulit melewati plasenta sehingga kadarnya di di janin rendah. Contoh lain yang memperlihatkan pengaruh kelarutan dalam lemak dan derajat ionisasi adalah salisilat, zat ini hampir semua terion pada pH tubuh akan melewati akan tetapi dapat cepat melewati plasenta. Hal ini disebabkan oleh tingginya kelarutan dalam lemak dari sebagian kecil salisilat yang tidak terion. Permeabilitas membran plasenta terhadap senyawa polar tersebut tidak absolut. Bila perbedaan konsentrasi ibu-janin tinggi, senyawa polar tetap akan melewati plasenta dalam jumlah besar (Depkes, 2006).

- Ukuran molekul

Obat dengan berat molekul sampai dengan 500 Dalton akan mudah melewati pori membran bergantung pada kelarutan dalam lemak dan derajat ionisasi. Obat-obat dengan berat molekul 500-1000 Dalton akan lebih sulit melewati plasenta dan obat-obat dengan berat molekul >1000 Dalton akan sangat sulit menembus plasenta.

Sebagai contoh adalah heparin, mempunyai berat molekul yang sangat besar ditambah lagi adalah molekul polar, tidak dapat menembus plasenta sehingga merupakan obat antikoagulan pilihan yang aman pada kehamilan (Depkes, 2006).

- Ikatan protein.

Hanya obat yang tidak terikat dengan protein (obat bebas) yang dapat melewati membran. Derajat keterikatan obat dengan protein, terutama albumin akan mempengaruhi kecepatan melewati plasenta. Akan tetapi bila obat sangat larut dalam lemak maka ikatan protein tidak terlalu mempengaruhi, misalnya beberapa anastesi gas. Obat-obat yang kelarutannya dalam lemak tinggi kecepatan melewati plasenta lebih tergantung pada aliran darah plasenta. Bila obat sangat tidak larut di lemak dan terionisasi maka perpindahannya lewat plasenta lambat dan dihambat oleh besarnya ikatan dengan protein. Perbedaan ikatan protein di ibu dan di janin juga penting, misalnya sulfonamid, barbiturat dan fenitoin, ikatan protein lebih tinggi di ibu dari ikatan protein di janin. Sebagai contoh adalah kokain yang merupakan basa lemah, kelarutan dalam lemak tinggi, berat molekul rendah (305 Dalton) dan ikatan protein plasma rendah (8-10%) sehingga kokain cepat terdistribusi dari darah ibu ke janin (Depkes, 2006).

2.4. Teratologi

Seperti yang dinyatakan Lu (1995) bahwa, teratologi adalah studi tentang penyebab, mekanisme dan manifestasi embrionik yang cacat atau abnormal.

Teratogenesis adalah cacat bawaan yang terjadi pada anak yang baru lahir di sebabkan gen dan paparan dari lingkungan. Kata teratogenesis berasal dari bahasa Yunani yaitu “teratos” yang berarti monster, dan “genesis” yang berarti asal. Jadi teratogenesis didefinisikan sebagai asal terjadinya monster atau gangguan proses pertumbuhan yang menghasilkan (Alwan, 2010) . Teratogen adalah agen atau zat yang dapat membahayakan janin normal dan mengakibatkan kelainan cacat bawaan pada janin yang baru lahir (Finnell, 1999).

2.4.1 Prinsip-prinsip Teratologi

Menurut Fennill (1999) dan Sadler (2012) prrinsip-prinsip teratologi mencakup:

- a. Kerentanan terhadap teratogenesis yang bergantung pada genotipe konseptus dan cara bagaimana komposisi genetik ini berinteraksi dengan lingkungan.
- b. Kerentanan terhadap teratogen berbeda-beda menurut stadium perkembangan saat paparan. Masa yang paling sensitive untuk timbulnya cacat lahir adalah masa kehamilan minggu ketiga hingga kedepalan, yaitu masa embryogenesis.
- c. Manifestasi gangguan perkembangan bergantung pada dosis dan lama pajanan ke teratogen.
- d. Teratogen bekerja melalui jalur (mekanisme) spesifik pada sel dan jaringan yang sedang berkembang untuk memicu kelainan embryogenesis (patogenesis).

- e. Manifestasi kelainan perkembangan adalah kematian, malformasi, retardasi pertumbuhan, dan gangguan fungsional

2.4.2 Mekanisme Teratogenesis

Teratogenesis berlangsung dalam beberapa tahap yakni, mutasi kromosom, gangguan mitosis, mengubah integritas asam nukleat Atau fungsinya, kurangnya prekursor dan substrat untuk biosintesa, suplai energi (Lu, 1995).

1. Mutasi

Mutasi merupakan mekanisme dasar cacat perkembangan yang merupakan perubahan urutan nukleotida pada molekul DNA. Informasi yang dikode kepada DNA akan disalin secara salah ke RNA dan kemudian pada protein. Bila berefek pada sel somatik, maka ia akan ditransmisikan ke semua turunan sel, tetapi tidak bersifat turunan. Mutasi somatik pada awal embrionik dapat mempengaruhi sel progenik menyebabkan cacat struktur dan fungsi. Mutasi disebabkan oleh radiasi, mutagen kimia seperti asam nitrat, senyawa pengalkilasi dan faktor lain yang menyebabkan pemecahan kromosom (Finnell,1999).

2. Pemecahan Kromosom

Pemecahan kromosom dapat menyebabkan defisiensi atau penataulangan kromosom. Aberasi kromosom dapat disebabkan oleh virus, radiasi atau senyawa kimia. Defisiensi kromosom biasanya bersifat letal terhadap sel atau organisme, dan kelebihan kromosom juga akan merusak sel (Finnell,1999).

3. Gangguan Mitosis

Gangguan mitosis disebabkan oleh senyawa sitotoksik yang menghambat sintesa DNA, sehingga memperlambat mitosis. Benang mitosis gagal terbentuk akibat senyawa kimia yang mengganggu polimerasi tubulin kedalam kumparan mikrotubula. Tanpa kumparan tersebut, kromosom memisah pada fase anafase. Kondisi ini dapat terjadi karena pengaruh radiasi dosis tinggi atau oleh senyawa radiometric (Finnell,1999).

4. Mengubah Integritas Asam Nukleat Atau Fungsinya

Hal ini dapat terjadi akibat penggunaan antibiotik dan antineoplasma. Senyawa ini dapat mengganggu replikasi, transkripsi, translasi RNA dan asam nukleat. Gangguan translasi RNA dan sintesa protein merupakan mekanisme teratogen senyawa sitotoksik. Senyawa yang mengganggu sintesis protein umumnya bersifat embriosida, tapi dapat bersifat teratogen (Finnell,1999).

5. Kurangnya Prekursor dan Substrat Untuk Biosintesa

Biosintesa akan berubah karena kurangnya zat makan tertentu. Adanya analog vitamin, asam amino tertentu, purin dan pirimidin dapat menyebabkan metabolit yang tidak normal dalam biosintesa (Finnell, 1999).

6. Suplai Energi

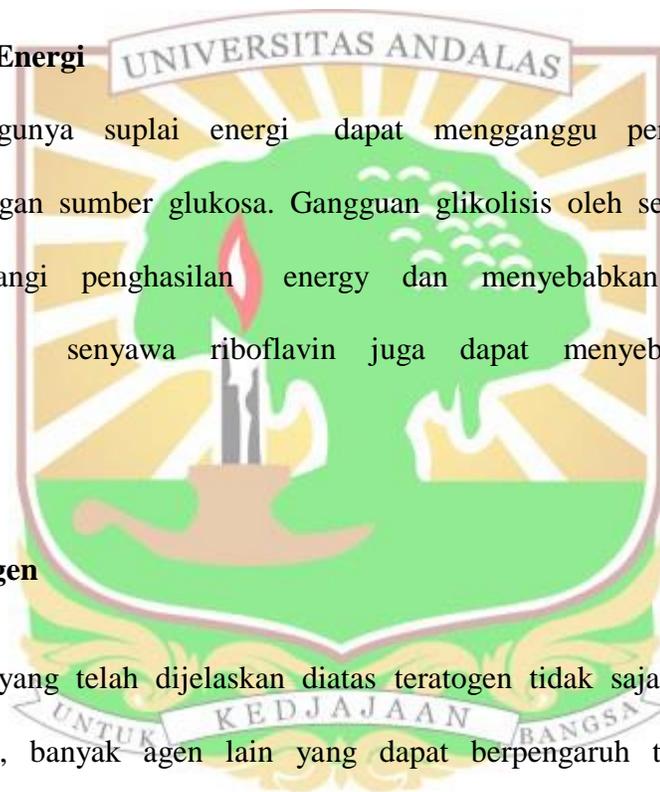
Terganggunya suplai energi dapat mengganggu perkembangan fetus seperti kekurangan sumber glukosa. Gangguan glikolisis oleh senyawa iodoasetat dapat mengurangi penghasilan energy dan menyebabkan kelainan pada fetus. Kurangnya senyawa riboflavin juga dapat menyebabkan teratogen (Finnell, 1999).

2.4.3 Teratogen

Seperti yang telah dijelaskan diatas teratogen tidak saja disebabkan oleh senyawa kimia, banyak agen lain yang dapat berpengaruh terhadap kelainan morfologis dan rangka pada janin, yakni lingkungan, makanan, infeksi, radiasi sebagai berikut :

1. Makanan

Makanan yang kurang bergizi dapat menyebabkan embrio yang siap berkembang



tidak menerima gizi yang dibutuhkan dan dapat memberikan pengaruh yang merugikan pada perkembangan embrio tersebut. Oleh karena itu, makanan yang dikonsumsi selama masa kehamilan harus bergizi dan seimbang. (Almahdy, 2012; Harbison, 2008)

2. Senyawa Kimia

a) Logam berat

Logam-logam berat seperti timbal dan merkuri memberikan resiko yang serius terhadap kehamilan. Logam ini dapat terhirup dalam bentuk debu atau tertelan dalam air minum yang tercemar. Timbal dapat menembus plasenta sehingga dapat mempengaruhi perkembangan janin, otak dan system saraf janin. Sekitar 95% dari Pb yang masuk juga berada di tulang. Merkuri dapat menyebabkan kerusakan otak karena cenderung terkonsentrasi dalam otak janin. (Almahdy, 2012; Harbison, 2008)

b) Pelarut

Kebanyakan pelarut seperti toluene, aseton, dan hidrokarbon klorin berbahaya bila tertelan dan dapat diserap dengan cepat melalui kulit dan paru-paru. Senyawa ini sangat mudah menembus plasenta dan dapat merugikan bagi janin (Almahdy, 2012; Harbison, 2008)

c) Peptisida

Penggunaan peptisida lebih baik dihindari selama kehamilan, contohnya herbisida

pembunuh gulma (Harbison, 2008).

d) **Obat**

Penggunaan obat pada saat perkembangan janin dapat mempengaruhi kelainan morfologis dan rangka pada janin pada saat terpapar. Thalidomid adalah contoh obat yang dapat mempengaruhi pada perkembangan anggota badan pada janin (tangan, kaki) segera sesudah terjadi pemaparan. Pemaparan ini akan berefek pada saat waktu kritis pertumbuhan anggota badan yaitu selama minggu ke empat sampai minggu ke tujuh kehamilan (Harbison, 2008)

3. **Infeksi**

Virus bakteri dan parasite dapat mempunyai efek yang berbahaya bagijanin, termasuk kematian janin, lambatnya pertumbuhan, cacat bawaan dan keterbelakangan mental. Contoh infeksi yang merupakan agen teratogenik adalah virus rubella, sitomegalovirus, dan toxoplasmosis (Almahdy, 2012; Harbison, 2008)

4. **Radiasi**

Radiasi juga dapat memicu munculnya efek teratogenik pada fetus. Periode waktu yang paling kritis sekitar 2 sampai 6 minggu setelah konsepsi. Efek teratogen yang ditimbulkan adalah keguguran, keterlambatan pertumbuhan, cacat mata, dan cacat susunan saraf pusat (Almahdy, 2012; Harbison, 2008)

5. Panas Berlebihan

Panas yang berlebihan atau hipertermia dapat menyebabkan masalah saat embryogenesis. Kenaikan temperature tubuh yang besar lebih dari 2°C selama perkembangan embrio akan menyebabkan kerusakan pada sistem saraf pusat janin (Almahdy, 2012; Harbison, 2008)

2.4.4. Bentuk-bentuk kecacatan terhadap janin

Sadler (2012) menyatakan berikut adalah beberapa contoh obat-obatan dan zat yang terbukti teratogenik :

a. Agen infeksi

- Virus Rubella : Glaucoma, katarak, dan kelainan pada jantung
- Cytomegalovirus : Kematian fetus, dan mikrosepalus
- Virus herpes simplex : Mikrophtalmia, mikrosepalus, dan displasia retina
- Toxoplasmosis : Hydrosephaly, dan mikrophtalmia

b. Agen fisik

- X-rays : Mikrocephaly, dan cleft palate
- Hypertermia : Anencephaly, dan spinal bifida

c. Agents Kimia

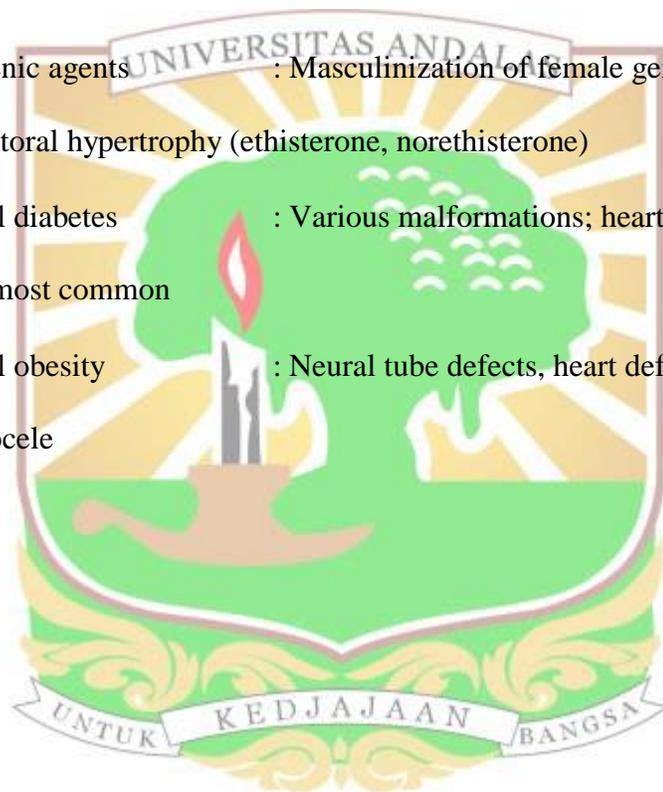
- Thalidomide : limb defects, heart malformations



- Aminopterin : Anencephaly, hydrocephaly, cleft lip dan plate
- Diphenylhydation (phenytoin): Fetal hydantion syndrome; facial defect
- Litium : Heart malformations
- SSRis : Heart malformations

d. Hormon

- Androgenic agents : Masculinization of female genitalia: fused labia, clitoral hypertrophy (ethisterone, norethisterone)
- Maternal diabetes : Various malformations; heart and neural tube defects most common
- Maternal obesity : Neural tube defects, heart defects, omphalocele



BAB 3

PELAKSANAAN PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan dari bulan Mei 2018 sampai September 2018 di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Andalas

3.2 Metoda Penelitian

3.2.1 Alat.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang pemeliharaan dan kandang perlakuan, pisau bedah, gunting bedah, kaca arloji, timbangan analitik, timbangan hewan, kertas millimeter blok, pinset, beaker glass, gelas ukur, pipet tetes, batang pengaduk, kandang mencit, spatel, spuit, jarum oral, wadah perendam fetus, wadah pewarnaan, handscoon, masker, jas laboratorium, dan kamera digital.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fraksi butanol. Selain itu penelitian ini juga menggunakan bahan-bahan berupa aquades, larutan bouin's (formaldehid 14%, asam pikrat jenuh, asam asetat glacial) dan larutan alizarin merah (KOH 1% dan alizarin merah 6 mg/L).

3.2.3 Hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih betina yang berumur $\pm 2-3$ bulan dengan berat badan $\pm 20-30$ gram sebanyak 36 ekor, sehat dan belum pernah digunakan untuk percobaan serta menunjukkan perilaku normal. Selain itu, mencit jantan juga dibutuhkan untuk pengawinan. Mencit jantan yang digunakan harus sehat dan berumur $\pm 2-3$ bulan.

3.3. Cara Kerja

3.3.1 Pemerolehan Fraksi

Fraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah fraksi butanol tumbuhan tali putri yang diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya yaitu Fitria (2016) dan Ananda (2016).

3.3.2 Perencanaan Dosis Fraksi Butanol Tali Putri

Dosis yang diberikan pada hewan uji dibagi pada empat kelompok berbeda yaitu 2,5 mg, 5 mg, 10 mg dan kelompok kontrol yang hanya diberikan Na CMC 0,5%. Dimana satu kelompok dosis terdiri dari 3 ekor mencit betina. Dosis tersebut didapatkan dari konversi dosis pada manusia ke mencit. Sediaan uji diberikan secara peroral sebanyak satu kali sehari selama periode periode kehamilan setiap pukul 10.00 WIB. Dosis ini dipilih berdasarkan efek terapi tali putri sebagai antidiabetes (Babayi *et al.*, 2007; Armenia *et al.*, 2016).

3.3.3 Penyiapan Sediaan Uji

Fraksi butanol tali putri disiapkan dan ditimbang dengan dosis 2,5, 5 dan 10 mg/kgBB dengan konsentrasi masing-masing dosis 0,025%, 0,05% dan 0,1% (^b/_v). Kemudian, fraksi tersebut dicampurkan dengan larutan suspensi Na CMC 0,5% ^b/_v. Volume sediaan uji yang diberikan secara peroral adalah sebanyak 1% ^v/_b dari berat badan hewan uji.

3.3.4 Hewan Uji

a. Persiapan Kehamilan Hewan Uji

Aklimatisasi dilakukan selama 10 hari untuk membiasakan hewan berada pada lingkungan percobaan. Makanan dan minuman diberikan secukupnya, berat badan ditimbang setiap hari dan diamati tingkah lakunya. Selama aklimatisasi dilakukan penentuan daur estrus dengan cara pengamatan vagina mencit secara visual, mencit dalam masa estrus ditandai dengan vagina mencit berwarna lebih merah dan bergetah. Hewan yang digunakan dianggap sehat apabila perubahan Berat badan tidak lebih dari 10 % secara visual menunjukkan perilaku yang normal dan mempunyai daur estrus yaitu 4-5 hari (Almahdy, 2011)

b. Pengawinan Hewan uji

Pada masa estrus hewan uji dikawinkan dengan perbandingan jantan dan betina dengan perbandingan 1 : 4, Mencit jantan dimasukkan ke kandang mencit betina pada pukul empat sore dan dipisahkan lagi besok paginya. Pada pagi harinya dilakukan pemeriksaan sumbat vagina. Sumbat vagina menandakan mencit telah mengalami kopulasi dan berada hari kehamilan ke-0. Mencit yang telah hamil dipisahkan dan yang belum kawin dicampur kembali dengan mencit jantan.

3.3.5 Uji Teratogen Fraksi Butanol Tali Putri

Mencit putih betina hamil sebanyak 36 ekor dibagi menjadi 4 kelompok besar. Tiap-tiap kelompok terdiri dari 9 ekor mencit yang dibagi kembali kedalam 3 sub-kelompok, dimana masing-masing sub kelompok diberi fraksi butanol pada pemberian periode yang berbeda, yaitu kelompok A diberikan dari hari kehamilan ke-0 sampai ke-5, kelompok B merupakan kelompok mencit yang diberikan dari hari kehamilan ke-6 sampai ke-10 dan kelompok C merupakan kelompok mencit yang diberikan dari hari kehamilan ke-11 sampai ke-15. Masing-masing sub-kelompok ini terdiri dari 3 mencit. Mencit kelompok I ditetapkan sebagai kontrol diberi Na CMC, sedangkan mencit kelompok II, III, dan IV adalah tikus yang diberi sediaan uji fraksi butanol tumbuhan tali putri secara peroral dengan dosis 2,5, 5 dan 10 mg/kg satu kali sehari pada masing-masing periode selama 5 hari.

Dilakukan pengamatan Selama Pemberian Sediaan Uji ,setiap hari dilakukan penimbangan dan pengamatan berat badan. Jika terjadi penurunan berat badan yang drastis dan disertai pendarahan disekitar vagina, kemungkinan hewan tersebut mengalami keguguran atau abortus maka hewan dibunuh dan diperiksa apakah terdapat tapak resobsi . Bila selama penelitian hewan mengalami sakit karena perlakuan atau karena penyakit maka tidak diikutsertakan lagi sampai mencit dikorbankan pada hari kehamilan ke-18 untuk dilakukan laparaktomi untuk pemeriksaan fetus, berat badan fetus, dan kecacatan pada fetus (Lu, 1995; Almahdy, 2012). Data berat badan di ambil sebagai persen perubahan berat badan yang dihitung berdasarkan persamaan berikut:

a. Laparatomi

Laparotomi dilakukan pada hari ke-18 kehamilan. Mencit dibunuh dengan cara dislokasi leher, kemudian lakukan laparotomi untuk mengeluarkan fetus mencit. Caranya mencit dibedah pada bagian abdomen kearah atas sampai terlihat uterus yang berisi fetus. Fetus dikeluarkan dengan memotong uterus dan plasenta. Selanjutnya diamati apakah terdapat tapak resopsi yang ditandai dengan adanya gumplan merah sebagai tempat tertanamnya fetus. Jumlah fetus dihitung pada masing-masing bagian uterus, fetus yang masih hidup dan fetus yang telah mati. Setelah itu fetus dikeringkan dengan tisu, berat masing-masing fetus ditimbang untuk mengetahui berat rata-rata kelahiran. Kemudian amati ada tidaknya kelainan secara visual

misalnya ekor, daun telinga, kelopak mata, jumlah jari kaki depan dan belakang (Almahdy, 2012), untuk melihat keadaan pertulangan dan celah langit-langit (*Cleft palate*) dilakukan fiksasi sebagai berikut:

b. Fiksasi dan Pengamatan Visceral dan Skeletal

Setelah diamati secara visual sepertiga dari jumlah fetus dari satu induk difiksasi dengan larutan Bouin's yang terdiri dari etanol 70 % gliserin, dan formaldehid 14 %. Pengamatan dilakukan terhadap tulang dada, tulang kaki, dan jari-jari kaki, semua hasil pengamatan dibandingkan dengan kontrol (Taylor, et al., 2005)

selama 14 hari sampai berwarna kuning dan keras, fetus dikeluarkan dan dikeringkan bagian luar fetus yang diperiksa telinga, mata, kaki, dan ekor. Selanjutnya diamati ada tidaknya celah pada langit-langit dengan menyelipkan pisau bedah dengan geraham, sayat kepalanya menurut bidang datar tepat dibagian tengah daun telinga (Taylor, et al., 2005). Sisanya dua pertiga lagi direndam dengan larutan merah alizarin, di biarkan dua sampai tiga hari, sambil sekali-sekali digoyang sampai fetus menjadi transparan dan akan terlihat tulang yang berwarna merah, amati kelainan tulang dan dihitung jumlahnya.

3.4 Analisa Data

3.4.1 Analisis data Kualitatif

- Berat badan induk mencit selama kehamilan setelah diberi sediaan uji sampai laparotomi.
- Jumlah fetus (jumlah fetus yang hidup dan yang mati).
- Penimbangan berat badan fetus.
- Pengamatan jenis cacat.
- Jumlah fetus yang cacat.
- Pengamatan terhadap hasil fiksasi dengan larutan Bouin's dan Alizarin merah

3.4.2 Analisis data Kuantitatif

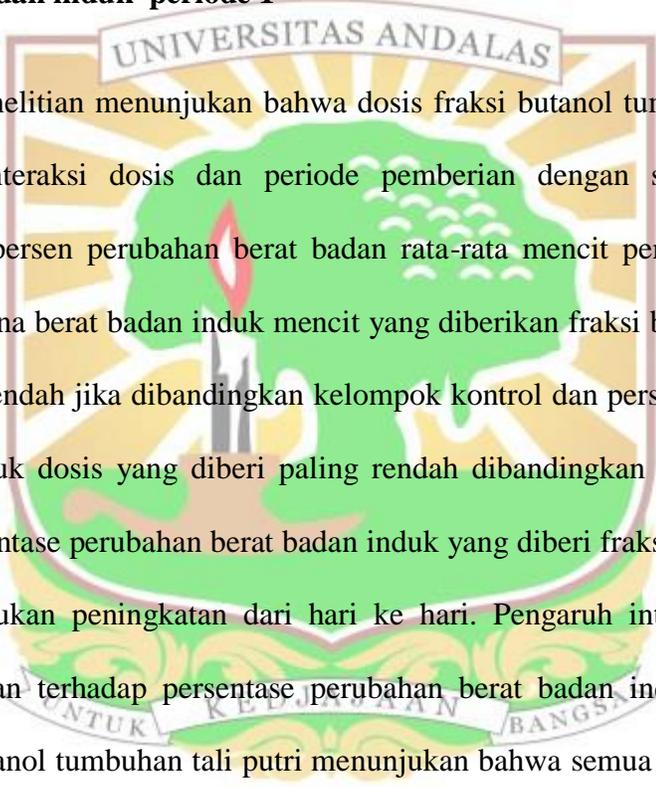
Hasil penelitian dianalisa dengan menggunakan metoda analisa varians (ANOVA) satu arah. Jika hasil signifikan ($P < 0,05$), analisa dilanjutkan dengan menggunakan uji wilayah berganda Duncan (Duncan Multiple Range T-Tes)

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap persentase perubahan berat badan induk periode 1



Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis fraksi butanol tumbuhan tali putri, periode, dan interaksi dosis dan periode pemberian dengan sangat signifikan mempengaruhi persen perubahan berat badan rata-rata mencit periode 1 ($P < 0,01$). Persen perubahan berat badan induk mencit yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri lebih rendah jika dibandingkan kelompok kontrol dan persentase perubahan berat badan induk dosis yang diberi paling rendah dibandingkan semua kelompok hewan uji. Persentase perubahan berat badan induk yang diberi fraksi butanol selama 18 hari menunjukkan peningkatan dari hari ke hari. Pengaruh interaksi dosis dan periode perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri menunjukkan bahwa semua kelompok hewan uji yang diberi fraksi butanol lebih lambat dibandingkan kelompok kontrol, khusus yang diberi fraksi butanol hari ke-1 sampai hari ke-14 hampir tidak berbeda, tetapi setelah hari ke-14 dosis 2,5 mg/KgBB perkembangan berat badan induk lebih besar dari dosis 5 dan 10mg/KgBB, walaupun tetap lebih rendah dari kelompok kontrol. Persen perubahan berat badan induk rata-rata induk mencit kelompok kontrol dan

kelompok induk yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri dengan dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kg berturut-turut adalah $30,815 \pm 0,815$, $9,877 \pm 0,863$, $7,030 \pm 0,863$, $7,968 \pm 0,863$. Persen perubahan berat badan induk rata-rata induk mencit dari hari ke-1 sampai hari ke-18 berturut-turut adalah $0 \pm 1,831$, $1,178 \pm 1,831$, $2,523 \pm 1,831$, $3,648 \pm 1,831$, $5,089 \pm 1,831$, $6,297 \pm 1,831$, $7,976 \pm 1,831$, $9,414 \pm 1,831$, $12,024 \pm 1,831$, $13,754 \pm 1,831$, $15,526 \pm 1,831$, $16,976 \pm 1,831$, $18,657 \pm 1,831$, $20,430 \pm 1,831$, $23,936 \pm 1,831$, $27,054 \pm 1,831$, $31,379 \pm 1,831$, $34,745 \pm 1,831$.

4.1.2 Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap persentase perubahan berat badan induk periode 2

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis fraksi butanol tumbuhan tali putri, periode pemberian, dan interaksi dosis dan periode pemberian dengan sangat signifikan mempengaruhi persen perubahan berat badan mencit ($P < 0,01$). Persentase perubahan berat badan kelompok hewan uji yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri periode 2 lebih rendah jika dibandingkan kelompok kontrol. Persentase perubahan berat badan induk yang diberi fraksi butanol selama 18 hari menunjukkan peningkatan dari hari ke hari. Pengaruh interaksi dosis dan periode perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri menunjukkan bahwa semua kelompok hewan uji yang diberi fraksi butanol lebih lambat dibandingkan kelompok kontrol, khusus yang diberi fraksi butanol hari ke-1 sampai hari ke-6 hampir tidak berbeda, tetapi setelah hari ke-6 dosis 5 mg/KgBB perkembangan berat badan induk lebih rendah dari dosis 2,5 dan

10mg/KgBB, namun pada hari ke-14 perkembangan berat badan induk lebih tinggi dibandingkan dosis 2,5 dan 10mg/KgBB, walaupun tetap lebih rendah dari kelompok kontrol. Persen perubahan berat badan induk rata-rata induk mencit kelompok kontrol dan kelompok induk yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri dengan dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kg berturut-turut adalah $30,815 \pm 0,815$, $9,877 \pm 0,863$, $7,030 \pm 6,455$, $7,968 \pm 6,455$. Persen perubahan berat badan induk rata-rata induk mencit dari hari ke-1 sampai hari ke-18 berturut-turut adalah $0 \pm 3,227$, $1,500 \pm 3,227$, $2,9003 \pm 3,227$, $4,504 \pm 3,227$, $6,4093 \pm 3,227$, $7,528 \pm 3,227$, $8,164 \pm 3,227$, $9,880 \pm 3,227$, $11,004 \pm 3,227$, $12,696 \pm 3,227$, $15,762 \pm 3,227$, $20,578 \pm 3,227$, $24,790 \pm 3,227$, $29,945 \pm 3,227$, $36,463 \pm 3,227$, $43,626 \pm 3,227$, $51,203 \pm 3,227$, $51,203 \pm 3,227$, $57,429 \pm 3,227$..

4.1.3 Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap persentase perubahan berat badan induk periode 3

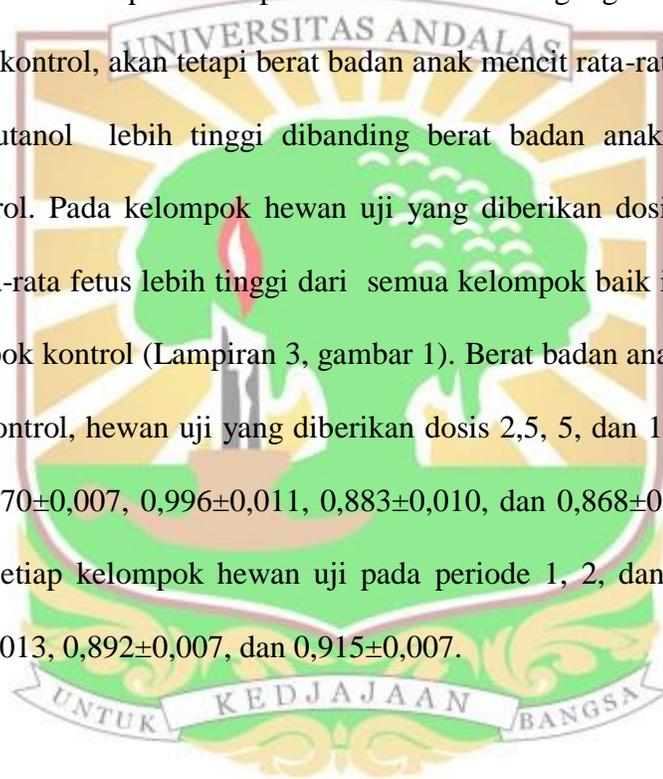
Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis fraksi butanol tumbuhan tali putri, dan interaksi dosis pemberian tidak mempengaruhi secara signifikan persentase perubahan berat badan mencit ($P > 0,01$), sedangkan waktu pemberian pemberian dengan sangat signifikan mempengaruhi persentase perubahan berat badan setiap kelompok hewan uji ($P < 0,01$). Persentase perubahan berat badan mencit yang diberikan fraksi butanol tidak berbeda nyata dibandingkan kelompok kontrol. Persentase perubahan berat badan induk yang diberi fraksi butanol selama 18 hari menunjukkan peningkatan dari hari ke hari. Pengaruh interaksi dosis dan periode perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi

butanol tumbuhan tali putri menunjukkan bahwa semua kelompok hewan uji yang diberi fraksi butanol tidak berbeda nyata dibandingkan kelompok kontrol, tetapi setelah hari ke-16 perkembangan berat badan induk dosis 2,5 mg/KgBB lebih rendah dibandingkan kelompok uji lainnya. Persen perubahan berat badan induk rata-rata induk mencit kelompok kontrol dan kelompok induk yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri dengan dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kg berturut-turut adalah $28,388 \pm 0,674$, $29,257 \pm 0,674$, $29,251 \pm 0,674$, $30,815 \pm 0,674$. Persen perubahan berat badan induk rata-rata induk mencit dari hari ke-1 sampai hari ke-18 berturut-turut adalah $0 \pm 1,430$, $2,294 \pm 1,430$, $4,594 \pm 1,430$, $6,519 \pm 1,430$, $8,602 \pm 1,430$, $11,336 \pm 1,430$, $15,622 \pm 1,430$, $19,037 \pm 1,430$, $23,528 \pm 1,430$, $27,056 \pm 1,430$, $31,160 \pm 1,430$, $34,361 \pm 1,430$, $38,960 \pm 1,430$, $45,392 \pm 1,430$, $52,543 \pm 1,430$, $61,212 \pm 1,430$, $69,421 \pm 1,430$, $78,062 \pm 1,430$.

4.1.4 Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap Berat Badan Anak

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis fraksi butanol tumbuhan tali putri, periode, dan interaksi dosis dan periode dengan sangat signifikan mempengaruhi berat badan anak rata-rata setiap kelompok hewan uji ($P < 0,01$), Berat badan anak rata-rata kelompok hewan uji yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri lebih tinggi secara nyata jika dibandingkan kelompok kontrol, Apabila fraksi butanol diberikan pada dosis 5 dan 10 mg/KgBB berat badan anak rata-rata antar keduanya tidak berbeda nyata. Namun berat badan rata-rata anak yang diberikan dosis

2,5mg/KgBb lebih tinggi dibandingkan semua kelompok hewan uji. Berat badan anak mencit rata-rata yang diberi fraksi butanol pada periode 3 lebih tinggi dibandingkan berat badan anak mencit rata-rata yang diberi fraksi butanol pada periode 1 dan 2. Pengaruh interaksi dan periode perlakuan terhadap berat badan mencit rata-rata pada induk mencit yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri menunjukkan bahwa pemberian fraksi butanol periode 1 pada dosis 5 dan 10 mg/KgBB lebih rendah dari pada kelompok kontrol, akan tetapi berat badan anak mencit rata-rata dari induk yang diberi fraksi butanol lebih tinggi dibanding berat badan anak mencit rata-rata kelompok kontrol. Pada kelompok hewan uji yang diberikan dosis 2,5 mg/KgBB berat badan rata-rata fetus lebih tinggi dari semua kelompok baik itu periode 1, 2, 3 maupun kelompok kontrol (Lampiran 3, gambar 1). Berat badan anak rata-rata hewan uji kelompok kontrol, hewan uji yang diberikan dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kg berturut-turut adalah $0,770 \pm 0,007$, $0,996 \pm 0,011$, $0,883 \pm 0,010$, dan $0,868 \pm 0,010$. Berat badan anak rata-rata setiap kelompok hewan uji pada periode 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah $0,787 \pm 0,013$, $0,892 \pm 0,007$, dan $0,915 \pm 0,007$.



4.1.5 Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap Jumlah Anak

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis fraksi butanol tumbuhan tali putri, periode dengan sangat signifikan mempengaruhi Jumlah anak mencit rata-rata setiap kelompok hewan uji ($P < 0,01$), sedangkan interaksi dosis tidak mempengaruhi secara signifikan persentase perubahan berat badan mencit ($P > 0,01$), Jumlah anak rata-rata

kelompok hewan uji yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun jumlah anak rata-rata antar dosis yang diberikan fraksi butanol tumbuhantali putri tidak berbeda nyata. Jumlah anak mencit rata-rata yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali periode 1 lebih banyak jika dibandingkan kelompok hewan uji pada periode 2 dan 3, namun jumlah anak mencit rata-rata antar periode 2 dan 3 tidak berbeda nyata. Pengaruh interaksi dosis dan periode perlakuan terhadap jumlah anak mencit menunjukkan bahwa pada periode 1 dosis 5 dan 10 mg/KgBB jumlah anak lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah anak mencit rata-rata yang diberikan dosis 2,5 mg/KgBB. Bila fraksi butanol itu diberikan pada periode 2 dosis 5 dan 10 mg/KgBB jumlah anak lebih banyak dibandingkan dosis 2,5 mg/KgBB. Apabila fraksi butanol itu diberikan pada periode 3 jumlah anak tidak berbeda nyata. Tetapi Jumlah anak mencit rata-rata pada kelompok kontrol tetap lebih tinggi dari kelompok hewan uji lainnya baik itu periode 1, 2 maupun periode 3 (Lampiran 3, gambar 2). Jumlah anak rata-rata pada induk kontrol dan kelompok induk yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri dengan dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kg berturut-turut adalah $15,000 \pm 0,544$, $10,667 \pm 0,703$, $11,167 \pm 0,667$, dan $10,333 \pm 0,667$. Jumlah anak rata-rata pada periode 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah $15,000 \pm 0,943$, $11,333 \pm 0,471$, dan $11,167 \pm 0,471$.

4.1.6 Pengaruh Pemberian Fraksi Butanol Terhadap pengamatan Fetus Secara Makroskopis

Hasil pengamatan secara makroskopis setelah di laparaktomi menunjukkan

bahwa hampir semua mencit yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri pada periode manapun tidak mengalami kelainan secara fisik, kecuali pada induk yang diberi fraksi butanol pada periode 2 dosis 2,5 mg/KgBB, ditemukan 1 fetus mati dan 1 fetus lambat pertumbuhan, begitu juga dosis 5 mg/KgBB di temukan 3 tapak resorpsi. Pengamatan tulang dan morfologi fetus dengan larutan Alizarin merah dan larutan Bouin' berturut-turut menunjukkan bahwa tak satupun fetus mengalami kelainan termasuk kelompok kontrol.

4.2 Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan yang bertujuan untuk mengetahui efek teratogen dari fraksi butanol tumbuhan tali putri. Penggunaan sampel ini didasari dari hasil penelitian sebelumnya yang telah membuktikan efek farmakologis sebagai obat antidiabetes (Babayi *et al.*, 2007, Armenia *et al.* , 2016) , Hasil penelitian uji teratogenik dari fraksi butanol diharapkan dapat memberi informasi tentang tingkat keamanan suatu zat pada hewan uji dan menjadi data tambahan terkait dengan keamanan penggunaan tumbuhan tali putri dan pengembangannya menjadi obat fitofarmaka.

Fraksi butanol tumbuhan tali putri (*Cassytha filiformis* L.) dari ekstrak etanol bebas lemak yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dengan cara seperti dilaporkan peneliti sebelumnya yaitu Fitria (2016) dan Ananda (2016). Fraksinasi dilakukan secara bertingkat berdasarkan tingkat kepolarannya yaitu dari nonpolar,

semi polar dan polar yang diharapkan memiliki tingkat toksisitas yang berbeda jika dibandingkan dengan bentuk ekstrak fraksinasi

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental *in vivo*, dengan menguji sifat teratogenitas dari suatu perlakuan yang diberikan pada induk mencit yang sedang hamil. Pemeriksaan juga dilakukan pada fetus mencit untuk melihat keamanannya dan adanya bentuk yang tidak normal atau cacat pada fetus yang mungkin ditimbulkan akibat penggunaan. Penggunaan fraksi butanol yang digunakan dalam pengujian toksisitas merupakan dosis efektif sebagai antidiabetes yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya (Armenia, *et al.*, 2016, Goli., 2017) yakni dosis 2,5, 5, dan 10 mg/kg yang diberikan secara peroral pada kelompok hewan uji.

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih betina galur Wistar dengan umur kurang lebih dua bulan, memiliki berat badan antara 20-30 gram. Rata-rata panjang daur estrus yang digunakan dalam penelitian ini adalah 4-5 hari. Para peneliti banyak menggunakan mencit sebagai hewan percobaan dikarenakan mencit adalah hewan yang memiliki masa kehamilan yang singkat, jumlah fetus yang banyak, penanganannya mudah, harganya yang relatif murah dan juga mudah diperoleh. Di samping itu, dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa mencit lebih rentan terhadap teratogen dibanding hewan percobaan lain yaitu hamster, tikus, kelinci, kucing, kera, dan babi (Manson, 1982; Lu, 1995).

Sebelum diberi perlakuan, mencit terlebih dahulu diaklimatisasi selama 10 hari pertama untuk membiasakan hewan uji terhadap kondisi percobaan dan menghindari stress yang dapat mempengaruhi hasil akhir penelitian. Hewan yang

digunakan adalah mencit betina yang nullipara (belum pernah melahirkan), agar jumlah fetus yang diperoleh lebih banyak dari pada jenis multipara (sering melahirkan). Hewan yang digunakan harusnya memiliki daur estrus yang teratur, hal ini perlu dilakukan agar tidak terjadi kehamilan semu walaupun ditemukan sumbat vagina pada saat dikawinkan (Almahdy, 2012).

Hasil pengamatan dari induk mencit yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri pada periode 1 menunjukkan hampir semua induk tidak hamil, kecuali pada dosis 2,5 mg/KgBB terdapat satu dari tiga induk yang hamil. Beberapa peneliti Mythili (2011), Dayatri (2018) dan Rinanti (2018) menyatakan bahwa pada fraksi butanol tumbuhan tali putri ditemukan beberapa senyawa sitotoksik. Jika senyawa sitotoksi ini diberikan pada kehamilan periode 1 maka akan menganggu proses pembelahan sel (cleavage) dan fase morula sehingga pembentukan janin terganggu. Menurut Sadler (2012) trimester 1 pada fase morula zigot mengalami pembelahan sel terus meneru, pada akhir pembelahan akan dihasilkan dua kelompok sel. Pertama kelompok sel-sel dalam (inner mass cell) fungsinya membentuk tubuh embrio. Dan kedua adalah kelompok sel-sel pelengkap yang meliputi trophoblast, periblast, dan auxilliary sel fungsinya untuk melindungi dan menghubungi antara embryo dengan induk,

Dalam penelitian ini dilakukan penimbangan berat badan induk mencit mulai dari saat pemberian senyawa sampai laparaktomi, yang bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh senyawa terhadap induk mencit. Hasil pengamatan persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri

pada periode 1 dan 2 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Ini berarti senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam fraksi butanol tumbuhan tali ini bersifat toksik terhadap perkembangan kehamilan induk mencit. Pada periode 3 persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol tidak mempengaruhi secara signifikan persentase perubahan berat badan mencit dibandingkan kelompok kontrol, hal ini disebabkan karena berkembangnya fetus mencit dan bertambahnya volume cairan amnion, plasenta, serta selaput amnion. Jumlah fetus juga mempengaruhi kenaikan berat badan induk mencit. Umumnya semakin besar kenaikan berat badan induk, kemungkinan semakin banyak pula fetus yang akan dilahirkan (Kurniasi *et al.*, 2016).

Berdasarkan data statistik yang diperoleh, berat badan anak rata-rata kelompok hewan uji yang diberikan fraksi butanol tumbuhan tali putri lebih tinggi secara nyata jika dibandingkan jika dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Kurniasi, *et al.* (2016) yang melaporkan bahwa berat badan fetus dipengaruhi oleh jumlah fetus dalam satu induk, dimana semakin banyak jumlah fetus maka berat badan masing-masing fetus akan semakin kecil.

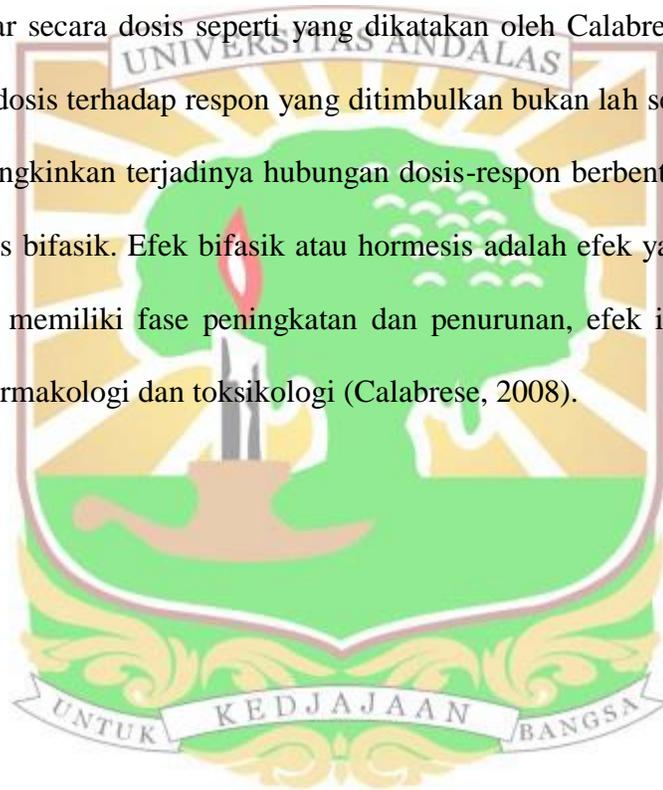
Dari hasil fiksasi dengan larutan alizarin merah menunjukkan bahwa setiap kelompok hewan uji yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri tidak ditemukan adanya kelainan tulang dan pada semua fetus setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol dan Berdasarkan data yang diperoleh dari pengamatan hasil fiksasi fetus

mencit dengan larutan Bouin's tidak ditemukan adanya kelainan pada mata, telinga, kaki, jari-jari kaki, ekor dan juga tidak ditemukan adanya celah langitlangit (Cleft palate) pada setiap fetus pada masing-masing kelompok setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil pengamatan hampir seluruh fetus dari induk yang diberi fraksi butanol tumbuhan tali putri yang telah dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak ditemukan adanya cacat fisik, kecuali induk mencit pada periode 2 dosis 2,5mg/KgBB ditemukan adanya 1 fetus lambat pertumbuhan dan 1 fetus yang mati. dan 5 mg/KgBB ditemukan 3. Adanya tapak resorpsi (gumpalan merah yang tertanam pada uterus) disebabkan karena pengaruh fraksi butanol pada masa organogenesis, dimana tidak terdapat lagi sifat totipotensi sel sehingga tidak dapat memperbaiki kerusakan yang terjadi dan tidak terjadi perkembangan selanjutnya. Akibatnya fetus mencit mati dan hanya terbentuk gumpalan merah. Hal ini didukung oleh pernyataan Harbinson (2008) dan Sadler (2012) yang menyatakan bahwa fetus sangat rentan terhadap senyawa teratogenik pada trimester 2 karena trimester ini merupakan fase organogenesis dimana pada fase ini mulai terbentuk organ-organ dari embrio seperti mata, otak, jantung, rangka, urogenital dan sebagainya. Periode ini disebut dengan periode kritis kehamilan. Widyastuti *et al.* (2006) dan Setyawati *et al.*, (2016) juga menambahkan bahwa biasanya fetus yang mati ditemukan dalam keadaan cacat, apabila ada teratogen yang mengenai embrio pada stadium pra diferensiasi, maka pengaruhnya ialah semua atau sebagian besar sel-sel embrio akan

rusak dan berakhir dengan kematian embrio. Resorpsi fetus merupakan salah satu indikasi agen yang bersifat teratogen.

Berdasarkan hasil analisis statistik, hewan uji yang diberi dosis 2,5 dan 5 mg/kg memiliki efek toksisitas lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok hewan uji yang diberi dosis 10 mg/kg. Hal ini bisa saja disebabkan oleh respon obat yang tidak linear secara dosis seperti yang dikatakan oleh Calabrese (2001), bahwa sifat dasar dari dosis terhadap respon yang ditimbulkan bukan lah sesuatu yang linear sehingga memungkinkan terjadinya hubungan dosis-respon berbentuk U yang sering disebut hormesis bifasik. Efek bifasik atau hormesis adalah efek yang terjadi karena suatu zat dapat memiliki fase peningkatan dan penurunan, efek ini sering ditemui dalam bidang farmakologi dan toksikologi (Calabrese, 2008).



BAB 5

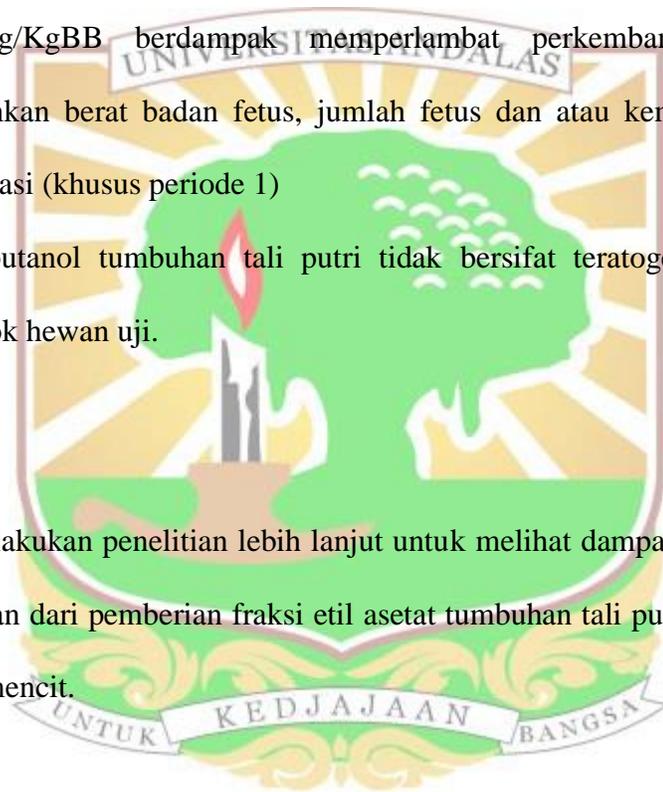
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian fraksi butanol tumbuhan tali putri pada periode 1 dan 2 dosis terapi 2,5-10mg/KgBB berdampak memperlambat perkembangan kehamilan, menurunkan berat badan fetus, jumlah fetus dan atau kematian fetus serta infertilisasi (khusus periode 1)
2. Fraksi butanol tumbuhan tali putri tidak bersifat teratogenik pada semua kelompok hewan uji.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat dampak dari efek toksik yang ditimbulkan dari pemberian fraksi etil asetat tumbuhan tali putri pada periode 3 terhadap anak mencit.



DAFTAR PUSTAKA

- Abubacker MN, Prince M, Hariharan Y. Histochemical and biochemical studies of parasite host interaction of *Cassytha filiformis* Linn. and *Zizyphus jujube* Lamk. *Current Science*. 2005; 89(12):2156-2159.
- Adonu CC, Esimone CO, Attama AA, Ugwueze MC. In vitro evaluation of anti bacterial activity of extracts from *Cassytha filiformis* linn against urogenital clinical gram-negative bacteria. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2013; 3(2):99-107.
- Almahdy, A. *Teratologi eksperimental*. Padang : Universitas Andalas Press;2012
- Alwan S, Steven B. Bleyl, Robert L. Brent, Christina D. Chambers, George P. Daston. *Teratology Primer-2nd Edition*. Department of Pediatrics Faculty Papers;2010
- Armenia , Alen Y, Ismed F, Yuliandra Y, Ananda R, Fitria. Blood sugar lowering effectiveness of *Cassytha filiformis* fractions on diabetic mice. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2016; 7(6):1142-1147.
- Armenia , Arief M, Jannah MH, Yuliandra Y, Arifin H. Study of liver toxicity and its reversibility of *Cassytha filiformis* defatted ethanolic extract on mice. In *Program Book*. Padang : International Conference on Interdisciplinarity in Natural Drugs Research; 2017.
- Armenia. Efek ekstrak Butanol Tali Putri sebagai Antikoagulan Pada Mencit Putih Jantan. Padang; 2007. (unpublished)..
- Armenia N, Hercegovina , Gustinanda D, Salasa AN, Yuliandra Y, Friardi. Acute and delayed toxicity study of *Cassytha filiformis* defatted ethanolic extract. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015; 4(10):155-162.
- Armenia, Yuliandra Y, Sattar MZA. Comparative effectiveness of defatted hypotensive crude extract, ethyl acetate and butanolic fractions of *Cassytha filiformis* l. on different models of hypertensive rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014; 3(12):200-208

- Babayi HM, Udeme JJI, Abalaka JA, Okogun JI, Salawu OA, Akumka D, et al. Effect of oral administration of aqueous whole extract of *Cassytha filiformis* on haematograms and plasma biochemical parameters in rats. *Journal of Medical Toxicology*. 2007; 3(4):146-151.
- BPOM. Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara Invivo. Jakarta; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2005
- Calabrese EJ. Hormesis and Medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP)*. 2008; 66(5): 594-617.
- Calabrese EJ & Linda A Baldwin. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. 2001; 22(6): 285-291.
- DEPKES RI. Pedoman Pelayanan Farmasi Untuk Ibul Hamil dan men Kesehatan Republik Indonesia. 2006
- Finnell RH. *Teratology: General considerations and principles*. Texas; 1999
- Fitria. Uji efek antikoagulan beberapa fraksi ekstrak tumbuhan tali putri (*Cassytha filiformis* L.) pada mencit putih jantan diabetes yang diinduksi dengan aloksan. [Skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2016.
- Flora Zambesiaca. *Flora Zambesiaca, Kew Databases*. Diakses tanggal 20 Februari 2018 dari <http://apps.kew.org/efloras/fz/families.html>.
- Goli AS. Uji Toksisitas Subakut Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.) dan Reversibilitasnya Terhadap Fungsi Ginjal Tikus Putih Jantan. Skripsi. Padang. Universitas Andalas; 2017
- Harbinson, R.D. *The basic science of poison cassaret and doull's toxicology*. New York: Macmillan Publishing Co.Inc; 2008
- Lu, F.C. *Toksikologi dasar (Edisi II)*. Penerjemah: E. Nugroho. Chicago : University of Chicago Press; 1995
- Mythili S, Gajalakshmi S, Sathiavelu A, Sridharan TB. Pharmacological activities of *Cassytha filiformis*: a review. *Asian Journal of Plant Science and Research*. 2011; 1(1):77-83.

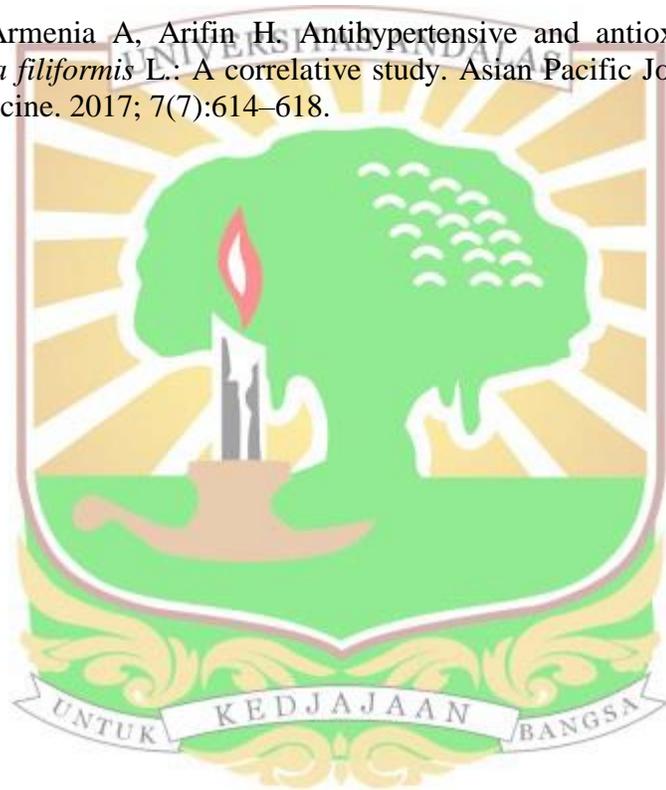
- Mythili S, Sathiavelu A. High performance thin layer chromatography profile of *Cassytha filiformis*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012;;S1431-S1435.
- Nelson SC. *Cassytha Filiformis*. Hawaii: College of Tropical Agriculture and Human Resources; 2008.
- Najamudin, Rusdin, Sriyanto, Amrozi, Srihadi A, Tuty LY. Penentuan Siklus Estrus pada Kancil (*Tragulus javanicus*) Berdasarkan Perubahan Sitologi Vagina. Jurnal Veteriner. 2010. P. 81-86
- Putri RP. Uji Toksisitas Sub Akut Fraksi Butanol Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L) Terhadap Fungsi Hati Mencit Putih Jantan . Skripsi.Padang. Universitas Andalas;2017
- Quattrocchi U. CRC world dictionary of medicinal and poisonous plants: common names, scientific names, eponyms, synonyms, and etymology (5th edition). Boca Raton: CRC Press; 2012.
- Quetin-Leclercq J, Hoet S, Block S, Wautier MC, Stévigny C. Studies on *Cassytha filiformis* from benin: isolation, biological activities and quantification of . In Proceedings of Bioresources Towards Drug Discovery and Development; 2004; Benin. p. 81-107.
- Raj B, Singh SDJ, Samual VJ, John S, Siddiqua A. Hepatoprotective and antioxidant activity of *Cassytha filiformis* against CCl₄ induced hepatic damage in rats. Journal of Pharmacy Research. 2013; 7:15- 19.
- Sadler LD. Lagman's Medical Embryology Twelfth Edition. Wolters Kluwer Health. 2012
- Sahu RK, Roy A, Kothiya S, Maurya AK, Kumar R. Screening of antipyretic and analgesic potential of ethanol extract of *Cassytha filiformis* leaves. Research Journal of Science and Technology. 2012; 4(3):129-131.
- Taylor. Practical Teratology. London: Academic Press. 1986
- Taylor and Francis. (2005). Principles and Method of Toxicology (Fourt Edition). New York : Pleum Press
- Tsai TH, Wang GJ, Lin LC. Vasorelaxing alkaloids and flavonoids from *Cassytha filiformis*. Journal of Natural Products. 2008; 71(2):289-291.

WHO. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. Geneva: World Health Organization; 2013.

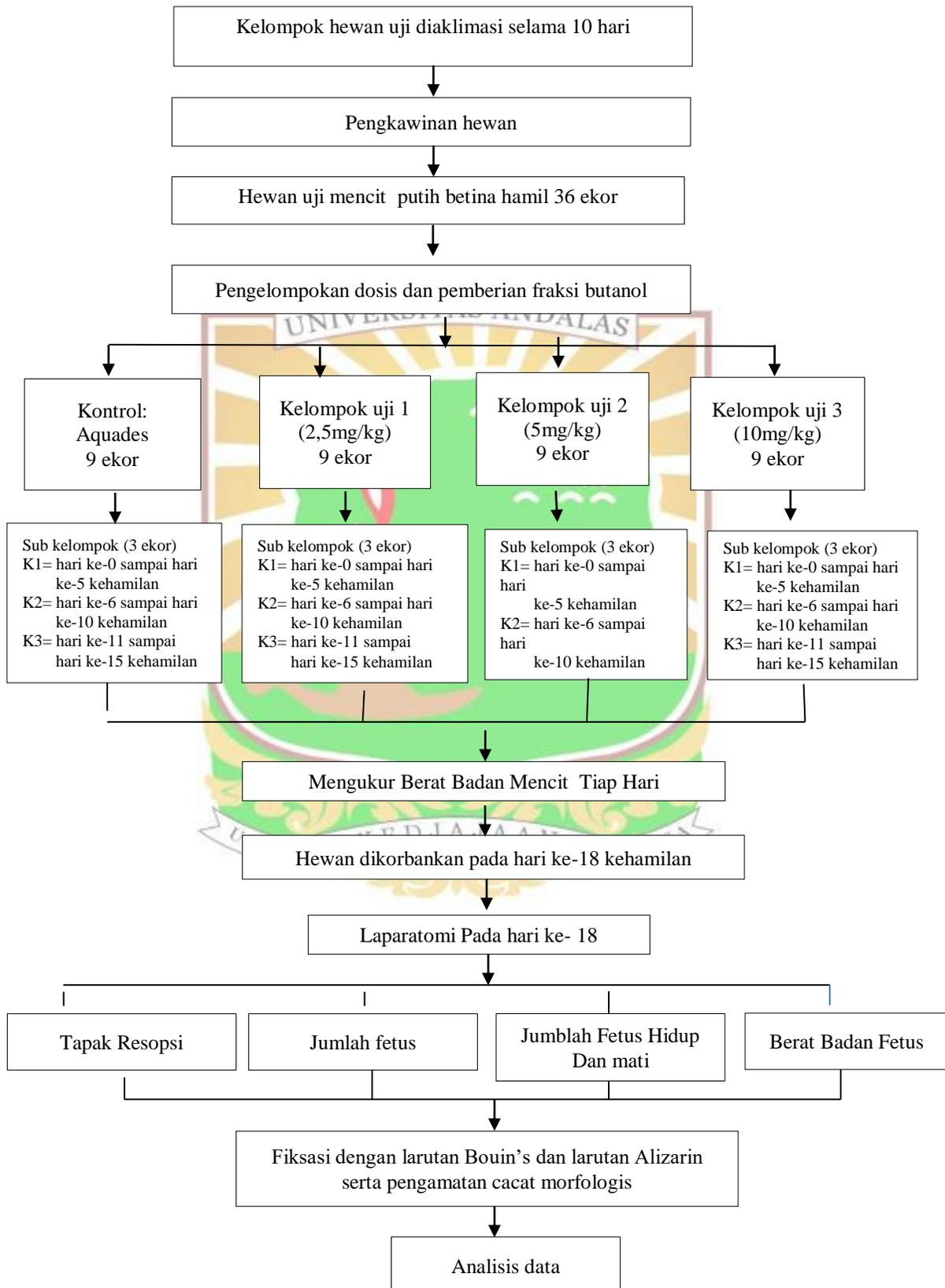
Wilson, J.G. 1978. Survey Of in vitro System: their potential used in Teratogenicity Screening In Handbook of teratology, Vol. 4. Research Procedure and data Analysis.

Yuliandra Y, Armenia N, Salasa AN, Ismed F. Uji toksisitas subkronis ekstrak etanol tali putri (*Cassytha filiformis* L.) terhadap fungsi ginjal tikus. Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 2015; 2(1):54-59.

Yuliandra Y, Armenia A, Arifin H. Antihypertensive and antioxidant activity of *Cassytha filiformis* L.: A correlative study. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2017; 7(7):614–618.



Lampiran 1. Skema Kerja Penelitian



Lampiran 2. Tabel-tabel hasil penelitian

Tabel 2. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol periode 1

Dosis	Persen perubahan berat badan induk mencit hari ke-								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kontrol	0± 3,661	2,237± 3,661	4,541± 3,661	6,359± 3,661	8,719± 3,661	11,213± 3,661	15,548± 3,661	18,776± 3,661	25,994± 3,661
2,5 mg/kg	0± 3,661	1,027± 3,661	2,033± 3,661	2,812± 3,661	3,478± 3,661	4,384± 3,661	5,237± 3,661	5,864± 3,661	7,268± 3,661
5 mg/kg	0± 3,661	0,730± 3,661	2,044± 3,661	2,555± 3,661	3,506± 3,661	4,144± 3,661	4,893± 3,661	5,671± 3,661	6,743± 3,661
10 mg/kg	0± 3,661	0,719± 3,661	1,475± 3,661	2,866± 3,661	4,653± 3,661	5,447± 3,661	6,226± 3,661	7,346± 3,661	8,089± 3,661
Rata-rata	0±1,831 ^a	1,178± 1,831 ^{ab}	2,523± 1,831 ^{abc}	3,648± 1,831 ^{abc}	5,089± 1,831 ^{abcd}	6,297± 1,831 ^{bcd}	7,976± 1,831 ^{cde}	9,414± 1,831 ^{def}	12,024± 1,831 ^{efg}

Dosis	Persen perubahan berat badan induk mencit hari ke-									Berat badan induk rata-rata (gram)
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Kontrol	29,376± 3,661	33,632± 3,661	37,035± 3,661	41,155± 3,661	46,438± 3,661	54,961± 3,661	62,858± 3,661	72,337± 3,661	83,497± 3,661	30,815±0,863 ^c
2,5 mg/kg	9,008± 3,661	10,172± 3,661	11,259± 3,661	11,259± 3,661	13,131± 3,661	16,662± 3,661	19,965± 3,661	25,730± 3,661	26,927± 3,661	9,877±0,863 ^b
5 mg/kg	7,431± 3,661	8,167± 3,661	8,826± 3,661	9,331± 3,661	10,383± 3,661	11,635± 3,661	12,412± 3,661	13,706± 3,661	14,368± 3,661	7,030±0,863 ^a
10 mg/kg	9,202± 3,661	10,133± 3,661	10,784± 3,661	11,310± 3,661	11,767± 3,661	12,487± 3,661	12,980± 3,661	13,744± 3,661	14,190± 3,661	7,968±0,863 ^{ab}
Rata-rata	13,754± 1,831 ^{fgh}	15,526± 1,831 ^{ghi}	16,976± 1,831 ^{ghi}	18,657± 1,831 ^{hij}	20,430± 1,831 ^{ij}	23,936± 1,831 ^{jk}	27,054± 1,831 ^{kl}	31,379± 1,831 ^{lm}	34,745± 1,831 ⁿ	

Keterangan : ^{abc} nilai data rata-rata dengan superscript yang berbeda pada kelompok atau baris yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna (P<0,05).



Tabel 3. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol periode 2

Dosis	Persen perubahan berat badan induk mencit hari ke-								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kontrol	0± 6,455	1,502± 6,455	3,242± 6,455	5,374± 6,455	7,820± 6,455	10,083± 6,455	12,266± 6,455	16,495±± 6,455	32,130± 6,455
2,5 mg/kg	0± 6,455	1,868± 6,455	3,582± 6,455	4,961± 6,455	7,435± 6,455	7,902± 6,455	7,867± 6,455	10,088± 6,455	10,910± 6,455
5 mg/kg	0± 6,455	0,664± 6,455	1,290± 6,455	2,217± 6,455	3,065± 6,455	4,0400± 6,455	4,261± 6,455	4,389± 6,455	3,814± 6,455
10 mg/kg	0± 6,455	1,966± 6,455	3,485± 6,455	5,463± 6,455	7,314± 6,455	8,084± 6,455	8,263±± 6,455	8,549± 6,455	14,823± 6,455
Rata-rata	0±3,22 7 ^a	1,500±3,22 7 ^{ab}	2,900±3,22 7 ^{abc}	4,504±3,2 27 ^{abc}	6,409±3,2 27 ^{abcd}	7,528±3,22 7 ^{abcd}	8,164±3,2 27 ^{abcd}	9,880±3,22 7 ^{abcd}	11,004±3, 227 ^{bcde}

Dosis	Persen perubahan berat badan induk mencit hari ke-									Berat badan induk rata-rata (gram)
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Kontrol	28,687± 6,455	34,833± 6,455	41,013±± 6,455	47,412± 6,455	53,282± 6,455	58,901± 6,455	68,646± 6,455	78,852± 6,455	88,775 ± 6,455	32,129±1,5 21 ^b
2,5 mg/kg	10,782± 6,455	12,687± 6,455	15,602± 6,455	17,836± 6,455	21,690± 6,455	27,145± 6,455	29,979± 6,455	33,172± 6,455	35,100 ± 6,455	14,367±1,5 21 ^a
5 mg/kg	3,538± 6,455	5,188± 6,455	11,030± 6,455	17,089± 6,455	24,726± 6,455	34,749± 6,455	42,417± 6,455	51,944± 6,455	59,346 ± 6,455	15,209±1,5 21 ^a
10 mg/kg	7,778± 6,455	10,337± 6,455	14,666± 6,455	16,821± 6,455	20,082± 6,455	25,056± 6,455	33,459± 6,455	40,845± 6,455	46,495 ± 6,455	14,822±1,5 21 ^a
Rata-rata	12,696± 3,227 ^{cde}	15,762±3, 227 ^{def}	20,578±3, 227 ^{efg}	24,790±3, 227 ^{fg}	29,945±3, 227 ^{gh}	36,463±3, 227 ^{hi}	43,626±3, 227 ^{ij}	51,203±3, 227 ^{jk}	57,429 ±3,227 ^k	

Keterangan : ^{abc} nilai data rata-rata dengan superscript yang berbeda pada kelompok atau baris yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna (P<0,05).

Tabel 4. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persentase perubahan berat badan induk mencit yang diberi fraksi butanol periode 3

	Persen perubahan berat badan induk mencit hari ke-								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kontrol	0± 6,455	1,502± 6,455	3,242± 6,455	5,374± 6,455	7,820± 6,455	10,083± 6,455	12,266± 6,455	16,495±± 6,455	32,130± 6,455
2,5 mg/kg	0± 6,455	1,868± 6,455	3,582± 6,455	4,961± 6,455	7,435± 6,455	7,902± 6,455	7,867± 6,455	10,088± 6,455	10,910± 6,455
5 mg/kg	0± 6,455	0,664± 6,455	1,290± 6,455	2,217± 6,455	3,065± 6,455	4,0400± 6,455	4,261± 6,455	4,389± 6,455	3,814± 6,455
10 mg/kg	0± 6,455	1,966± 6,455	3,485± 6,455	5,463± 6,455	7,314± 6,455	8,084± 6,455	8,263±± 6,455	8,549± 6,455	14,823± 6,455
Rata- rata	0±1,43 0	2,294±1,4 30	4,594±1,4 30	6,519±1,4 30	8,602±1,4 30	11,336±1,4 30	15,622±1,4 30	19,037±1,43 0	23,528± 1,430

Dosis	Persen perubahan berat badan induk mencit hari ke-									Berat badan induk rata- rata (gram)
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Kontrol	28,687± 6,455	34,833± 6,455	41,013±± 6,455	47,412± 6,455	53,282± 6,455	58,901± 6,455	68,646± 6,455	78,852± 6,455	88,775± 6,455	28,388±0, 674
2,5 mg/kg	10,782± 6,455	12,687± 6,455	15,602± 6,455	17,836± 6,455	21,690± 6,455	27,145± 6,455	29,979± 6,455	33,172± 6,455	35,100± 6,455	29,257±0, 674
5 mg/kg	3,538± 6,455	5,188± 6,455	11,030± 6,455	17,089± 6,455	24,726± 6,455	34,749± 6,455	42,417± 6,455	51,944± 6,455	59,346± 6,455	29,251±0, 674
10 mg/kg	7,778± 6,455	10,337± 6,455	14,666± 6,455	16,821± 6,455	20,082± 6,455	25,056± 6,455	33,459± 6,455	40,845± 6,455	46,495± 6,455	30,815±0, 674
Rata- rata	27,056± 1,430	31,160±1, 430	34,361±1, 430	38,960±1, 430	45,392±1, 430	52,543±1, 430	61,212±1, 430	69,421±1, 430	78,062±1, 430	

Tabel 5. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap berat badan rata-rata anak dari induk mencit yang diberi fraksi butanol

Dosis	Berat badan anak rata-rata (gram) pada periode ke-			Berat badan anak rata-rata (gram)
	1	2	3	
Kontrol	0,736±0,012	0,741±0,012	0,834±0,013	0,770±0,007 ^a
2,5 mg/kg	0,839±0,022	1,213±0,017	1,147±0,015	0,996±0,011 ^c
5 mg/kg		0,812±0,014	0,951±0,015	0,883±0,010 ^b
10 mg/kg		0,800±0,015	0,904±0,015	0,868±0,010 ^b
Rata-rata	0,787±0,013 ^a	0,892±0,007 ^b	0,915±0,007 ^c	

Keterangan : ^{abc} nilai data rata-rata dengan superscript yang berbeda pada kelompok atau baris yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna (P<0,05).

Tabel 6. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap jumlah anak

Dosis	Jumlah anak rata-rata pada periode ke-			Jumlah anak rata-rata
	1	2	3	
Kontrol	16,000±0,943	15,000±0,943	14,000±0,943	15,000±0,544 ^b
2,5 mg/kg	14,000±1,633	8,000±0,943	10,000±0,943	10,667±0,703 ^a
5 mg/kg		11,667±0,943	10,667±0,943	11,167±0,667 ^a
10 mg/kg		10,667±0,943	10,000±0,943	10,333±0,667 ^a
Rata-rata	15,000±0,943 ^b	11,333±0,471 ^a	11,167±0,471 ^a	

Keterangan : ^{abc} nilai data rata-rata dengan superscript yang berbeda pada kelompok atau baris yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna (P<0,05).

Tabel 7 . Pengamatan kecacatan pada fetus mencit

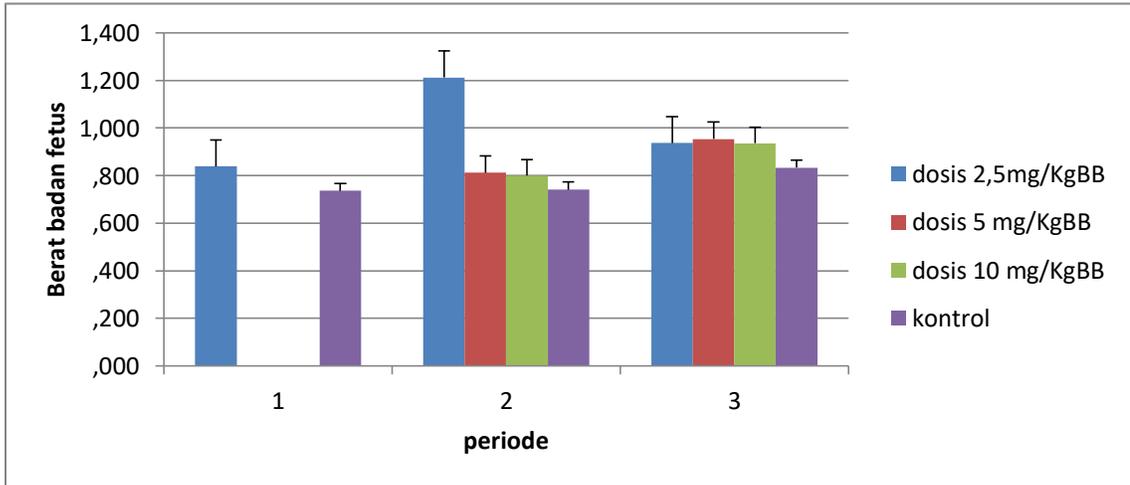
No.	Pengamatan.	PERIODE 1								
		2,5 mg/KgBB			5 mg/KgBB			10 mg/KgBB		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Kaki	n	n	n	n	n	n	n	n	n
2	Jari-jari	n	n	n	n	n	n	n	n	n
3	Rangka	n	n	n	n	n	n	n	n	n
4	Ekor	n	n	n	n	n	n	n	n	n
5	Langit-langit <i>cleft palate</i>	n	n	n	n	n	n	n	n	n
6	Telinga	n	n	n	n	n	n	n	n	n
7	Kelopak mata	n	n	n	n	n	n	n	n	n
8	Tapak resorpsi	n	n	n	n	n	n	n	n	n
9	Lambat Pertumbuhan	n	n	n	n	n	n	n	n	n
10	Kepala	n	n	n	n	n	n	n	n	n
11	Mati	n	n	n	n	n	n	n	n	n
12	Kulit	n	n	n	n	n	n	n	n	n
13	<i>Focomelia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	<i>Haemoragi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
No.	Pengamatan.	PERIODE 2								
		2,5 mg/KgBB			5 mg/KgBB			10 mg/KgBB		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Kaki	n	n	n	n	n	n	n	n	n
2	Jari-jari	n	n	n	n	n	n	n	n	n
3	Rangka	n	n	n	n	n	n	n	n	n
4	Ekor	n	n	n	n	n	n	n	n	n
5	Langit-langit <i>cleft palate</i>	n	n	n	n	n	n	n	n	n
6	Telinga	n	n	n	n	n	n	n	n	n
7	Kelopak mata	n	n	n	n	n	n	n	n	n
8	Tapak resorpsi	n	n	n	3	n	n	n	n	n
9	Lambat Pertumbuhan	n	1	n	n	n	n	n	n	n
10	Kepala	n	n	n	n	n	n	n	n	n
11	Mati	n	1	n	n	n	n	n	n	n
12	Kulit	n	n	n	n	n	n	n	n	n
13	<i>Focomelia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	<i>Haemoragi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabel 7 . Pengamatan kecacatan pada fetus mencit (Lanjutan)

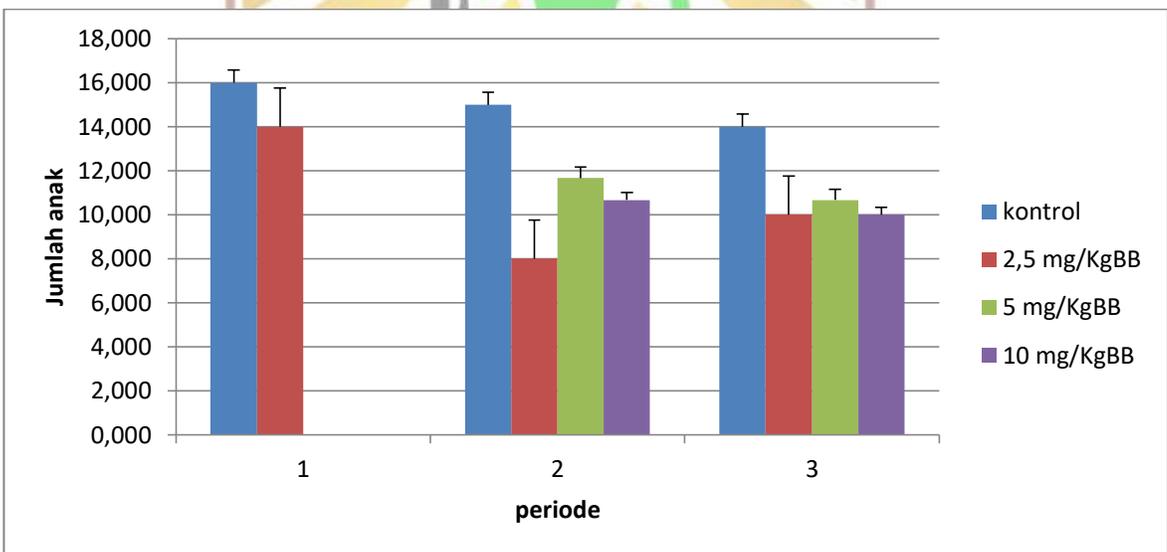
No.	Pengamatan.	PERIODE 3								
		2,5 mg/KgBB			5 mg/KgBB			10 mg/KgBB		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Kaki	n	n	n	n	n	n	n	n	n
2	Jari-jari	n	n	n	n	n	n	n	n	n
3	Ekor	n	n	n	n	n	n	n	n	n
4	Rangka	n	n	n	n	n	n	n	n	n
5	Langit-langit <i>cleft palate</i>	n	n	n	n	n	n	n	n	n
6	Telinga	n	n	n	n	n	n	n	n	n
7	Kelopak mata	n	n	n	n	n	n	n	n	n
8	Tapak resorpsi	n	n	n	n	n	n	n	n	n
9	Lambat Pertumbuhan	n	n	n	n	n	n	n	n	n
10	Kepala	n	n	n	n	n	n	n	n	n
11	Mati	n	n	n	n	n	n	n	n	n
12	Kulit	n	n	n	n	n	n	n	n	n
13	<i>Focomelia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	<i>Haemoragi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

No.	Pengamatan.	KONTROL								
		Periode 1			Periode 2			Periode 3		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Kaki	n	n	n	n	n	n	n	n	n
2	Jari-jari	n	n	n	n	n	n	n	n	n
3	Rangka	n	n	n	n	n	n	n	n	n
4	Ekor	n	n	n	n	n	n	n	n	n
5	Langit-langit <i>cleft palate</i>	n	n	n	n	n	n	n	n	n
6	Telinga	n	n	n	n	n	n	n	n	n
7	Kelopak mata	n	n	n	n	n	n	n	n	n
8	Tapak resorpsi	n	n	n	n	n	n	n	n	n
9	Lambat Pertumbuhan	n	n	n	n	n	n	n	n	n
10	Kepala	n	n	n	n	n	n	n	n	n
11	Mati	n	n	n	n	n	n	n	n	n
12	Kulit	n	n	n	n	n	n	n	n	n
13	<i>Focomelia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	<i>Haemoragi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

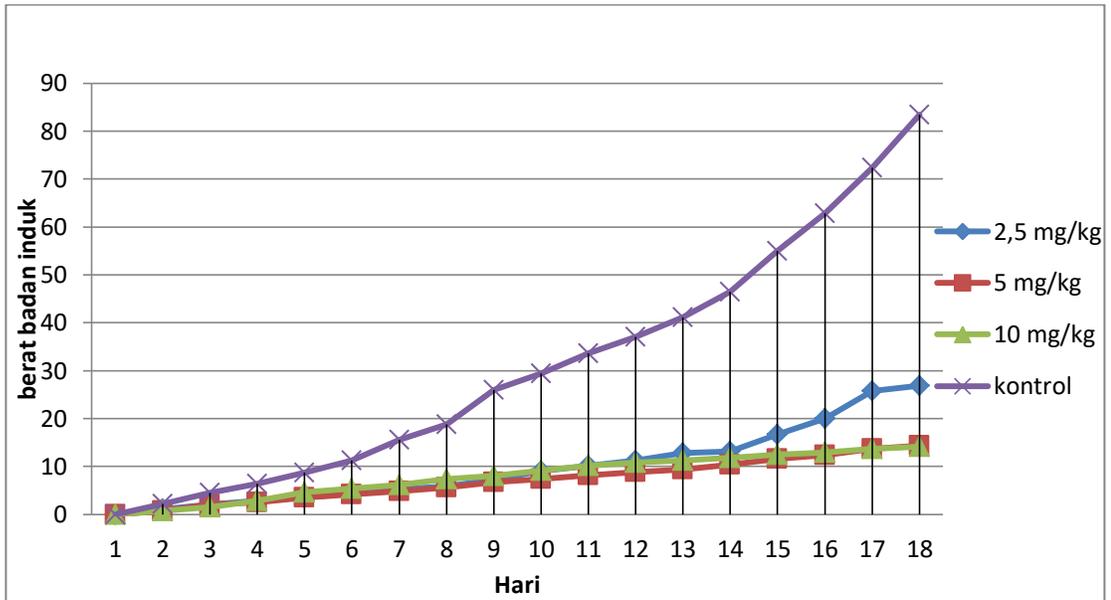
Lampiran 3. Gambar-gambar hasil data penelitian



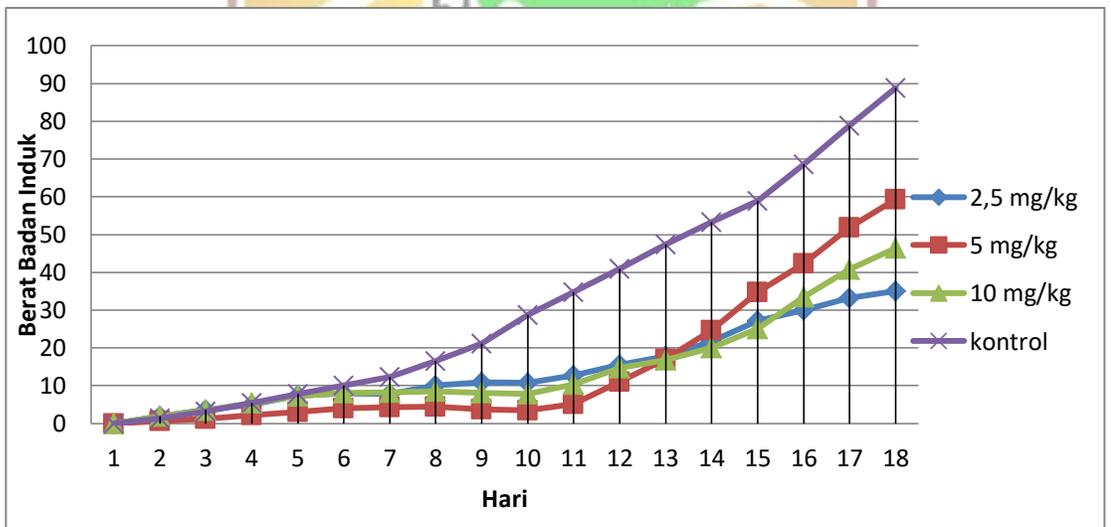
Gambar 2. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap berat badan fetus



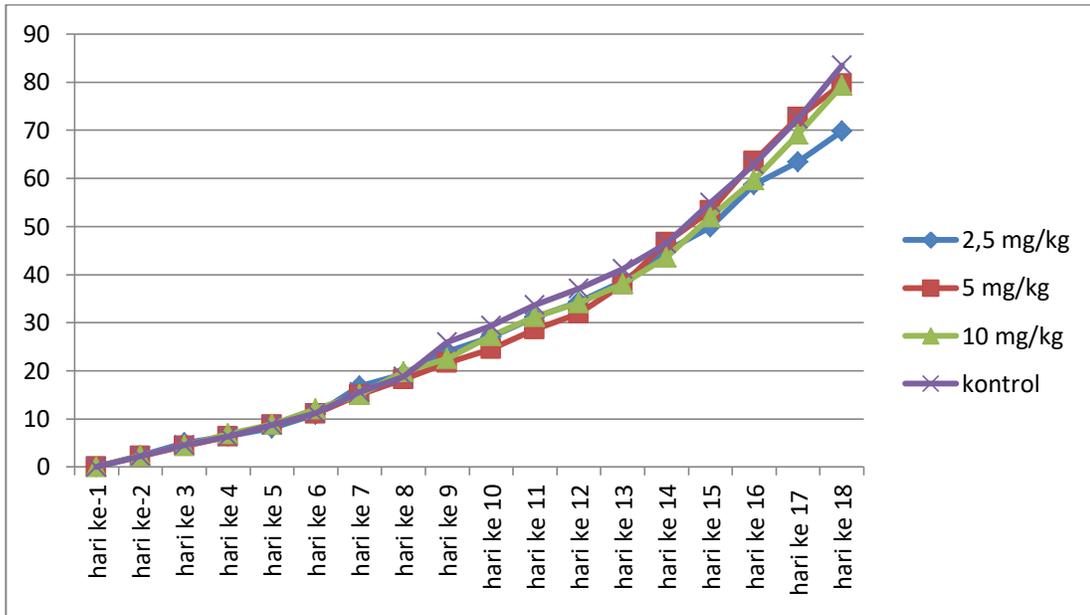
Gambar 3. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap jumlah anak



Gambar 4. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persen perubahan berat badan induk mencit periode



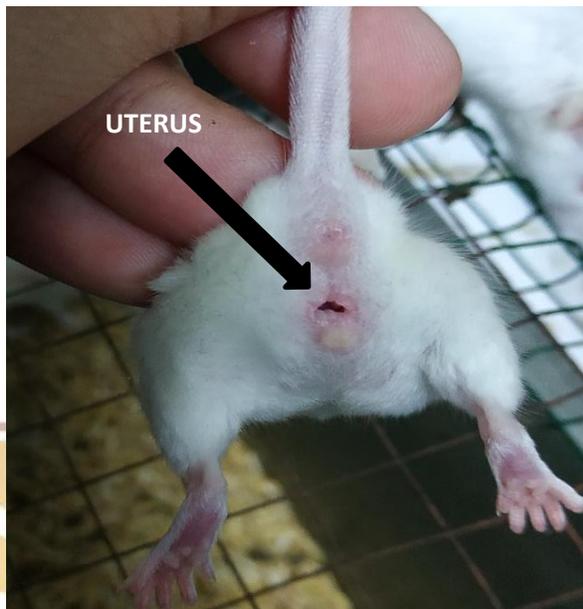
Gambar 5. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persen perubahan berat badan induk mencit periode 2



Gambar 6. Pengaruh dosis dan lama perlakuan terhadap persen perubahan berat badan induk mencit periode



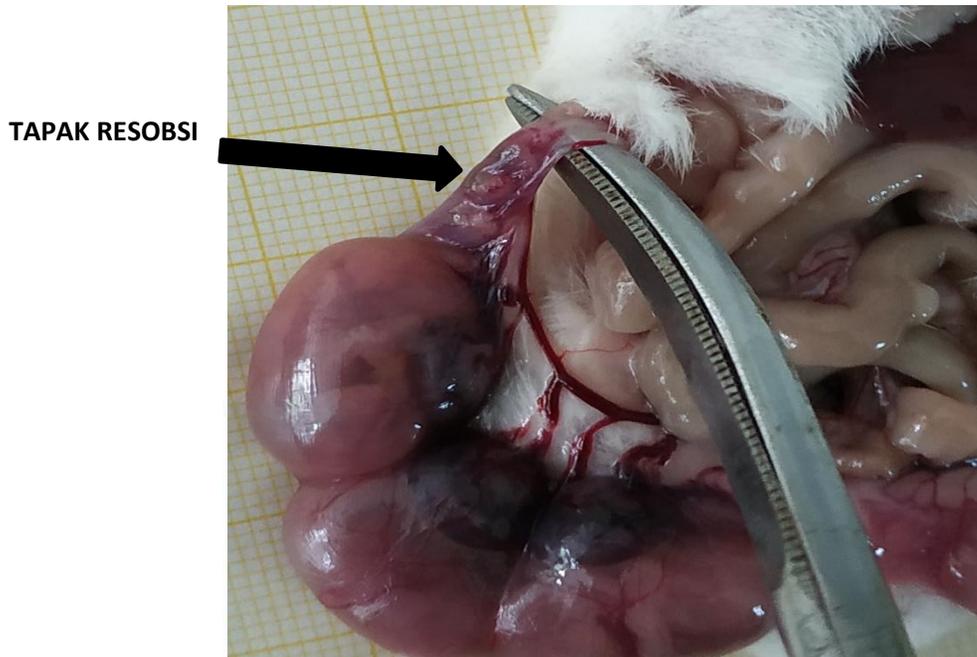
Gambar 7. Sumbat vagina (Hari ke-0 kehamilan)



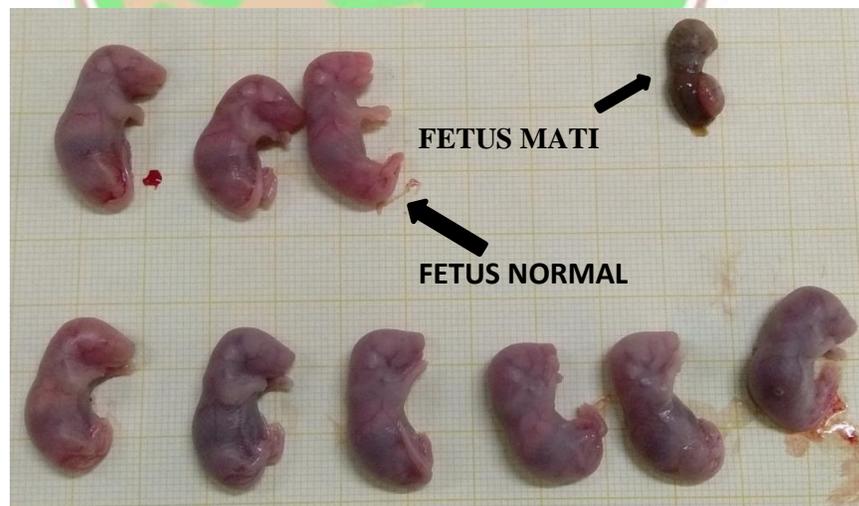
Gambar 8. Tanda mencit yang sedang Estrus (Vagina terbuka, basah, dan berwarna pink)



Gambar 9. Uterus induk mencit yang tidak mengalami kehamilan pada kelompok 1 dosis 5 mg/KgBB



Gambar 10. Uterus yang berisi tapak resorpsi dari kelompok uji periode 2 dosis 5mg/KgBB



Gambar 11. Fetus normal dan fetus yang telah dikeluarkan dalam keadaan mati dan lambat pertumbuhan dari kelompok uji periode 2 dosis 2,5mg/KgBB



A

B

C

D

Gambar 12. Hasil system pertulangan dengan larutan Alizarin

A: Fetus periode 2 kontrol

B: Fetus periode 2 dosis 2,5 mg/KgBB

C: Fetus periode 2 dosis 5 mg/KgBB

D: Fetus Periode 2 dosis 10 mg/KgBB



A

B

C

D

Gambar 13. : Cleft palate fetus menciit dengan larutan Bouin's

A : Pada kelompok kontrol periode 2

B : Dosis 2,5 mg/KgBB periode 2

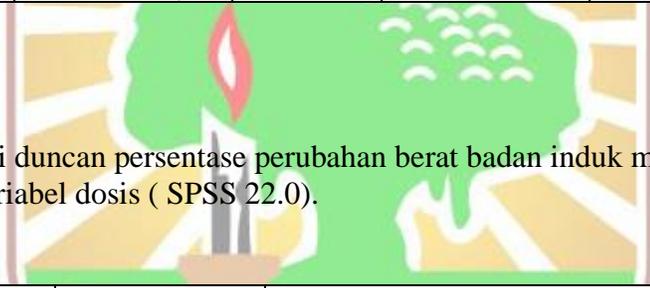
C: Dosis 5 mg/KgBB periode 2

D: Dosis 10 mg/KgBB periode 2

Lampiran 4. Hasil data statistika

Tabel 8. Hasil perhitungan statistik persen perubahan berat badan induk mencit periode 1 menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0).

Sumber Keceragaman	Jumlah Kuadrat	Derajat bebas	Kuadrat Tengah	F	P
Dosis	20773,369	3	6924,456	172,186	,000
Waktu	22499,507	17	1323,500	32,911	,000
Dosis * Waktu	15437,305	51	302,692	7,527	,000
Error	5790,973	144	40,215		
Total	106370,702	216			



Tabel 9. Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 1 pada variabel dosis (SPSS 22.0).

Dosis	N	Subset		
		1	2	3
5 mg/kgBB	54	7,0304		
10 mg/kgBB	54	7,9677	7,9677	
2,5 mg/kgBB	54		9,8772	
Kontrol	54			30,8153
Sig.		,444	,120	1,000

Tabel 10. Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 1 pada variabel waktu (SPSS 22.0).

Waktu	N	Subset															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
hari ke 1	12	,0000															
hari ke 2	12	1,1785	1,1785														
hari ke 3	12	2,5231	2,5231	2,5231													
hari ke 4	12	3,6481	3,6481	3,6481													
hari ke 5	12	5,0890	5,0890	5,0890	5,0890												
hari ke 6	12		6,2973	6,2973	6,2973												
hari ke 7	12			7,9758	7,9758	7,9758											
hari ke 8	12				9,4144	9,4144	9,4144										
hari ke 9	12					12,0236	12,0236	12,0236									
hari ke 10	12						13,7540	13,7540	13,7540								
hari ke 11	12							15,5261	15,5261	15,5261							
hari ke 12	12							16,9761	16,9761	16,9761							
hari ke 13	12								18,6567	18,6567	18,6567						
hari ke 14	12									20,4301	20,4301						
hari ke 15	12										23,9365	23,9365					
hari ke 16	12											27,0537	27,0537				
hari ke 17	12													31,3794	31,3794		
hari ke 18	12																34,7455
Sig.		,081	,080	,061	,131	,143	,116	,082	,086	,085	,055	,231	,097				,196

Tabel 11. Hasil perhitungan statistik persen perubahan berat badan induk mencit periode 2 menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0).

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Dosis	12182,633	3	4060,878	32,491	,000
Waktu	63866,332	17	3756,843	30,059	,000
Dosis * Waktu	10705,393	51	209,910	1,679	,009
Error	17997,618	144	124,983		
Total	183816,904	216			

Tabel 12. Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 2 pada variabel dosis (SPSS 22.0).

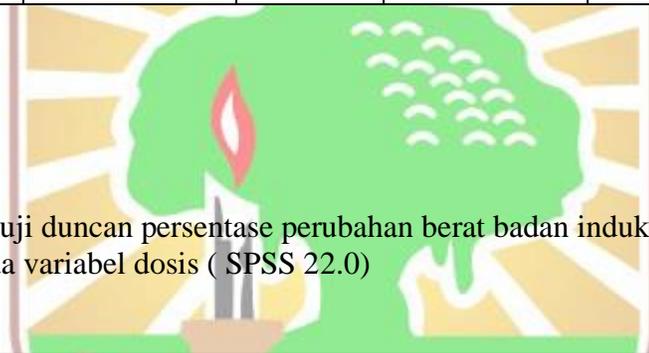
Dosis	N	Subset	
		1	2
2,5 mg/KgBB	54	14,3672	
10 mg/KgBB	54	14,8227	
5 mg/KgBB	54	15,2092	
Kontrol	54		32,1298
Sig.		,716	1,000

Tabel 13. Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 2 pada variabel waktu (SPSS 22.0)

Waktu	N	Subset												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
hari ke 1	12	,0000												
hari ke 2	12	1,5001	1,5001											
hari ke 3	12	2,8998	2,8998	2,8998										
hari ke 4	12	4,5039	4,5039	4,5039										
hari ke 5	12	6,4086	6,4086	6,4086	6,4086									
hari ke 6	12	7,5275	7,5275	7,5275	7,5275									
hari ke 7	12	8,1642	8,1642	8,1642	8,1642									
hari ke 8	12	9,8805	9,8805	9,8805	9,8805									
hari ke 9	12		11,0040	11,0040	11,0040	11,0040								
hari ke 10	12			12,6963	12,6963	12,6963								
hari ke 11	12				15,7616	15,7616	15,7616							
hari ke 12	12					20,5779	20,5779	20,5779						
hari ke 13	12						24,7896	24,7896						
hari ke 14	12							29,9450	29,9450					
hari ke 15	12								36,4630	36,4630				
hari ke 16	12									43,6256	43,6256			
hari ke 17	12										51,2031	51,2031		
hari ke 18	12											57,4290	57,4290	
Sig.		,066	,077	,068	,079	,056	,063	,053	,155	,119	,099	,175		

Tabel 14. Hasil perhitungan statistik persen perubahan berat badan induk mencit periode 3 menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0).

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Dosis	165.634	3	55.211	2.252	.085
Waktu	116713.099	17	6865.476	279.973	.000
Dosis * Waktu	590.629	51	11.581	.472	.999
Error	3531.153	144	24.522		
Total	308055.075	216			



Tabel 15. Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 3 pada variabel dosis (SPSS 22.0)

Dosis	N	Subset	
		1	2
2,5 mg/KgBB	54	28.3878	
10 mg/KgBB	54	29.2511	29.2511
5 mg/KgBB	54	29.2569	29.2569
Kontrol	54		30.8153
Sig.		.395	.123

Tabel 16. Hasil uji duncan persentase perubahan berat badan induk mencit periode 3 pada variabel waktu (SPSS 22.0)

Waktu	N	Subset															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
hari ke 1	12	.0000															
hari ke 2	12	2.2943	2.2943														
hari ke 3	12		4.5943	4.5943													
hari ke 4	12			6.5189													
hari ke 5	12			8.6023	8.6023												
hari ke 6	12				11.3358												
hari ke 7	12					15.6219											
hari ke 8	12					19.0365											
hari ke 9	12						23.5284										
hari ke 10	12						27.0564										
hari ke 11	12							31.1598									
hari ke 12	12							34.3613									
hari ke 13	12								38.9604								
hari ke 14	12									45.3921							
hari ke 15	12										52.5428						
hari ke 16	12											61.2120					
hari ke 17	12												69.4208				
hari ke 18	12																78.0618
Sig.		.258	.257	.062	.178	.093	.083	.115	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Tabel 17. Hasil perhitungan statistik berat badan anak tikus putih menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0).

Sumber Keseragaman	Jumlah Kuadrat	Derajat bebas	Kuadrat Tengah	F	P
Waktu	1.576	2	.788	89.419	.000
Dosis	4.217	3	1.406	159.516	.000
Waktu * Dosis	1.006	4	.251	28.530	.000
Error	2.838	322	.009		
Total	264.694	332			

Tabel 18. Hasil uji Duncan berat badan anak tikus putih pada variabel Dosis (SPSS 22.0).

Dosis	N	Subset		
		1	2	3
kontrol	135	.76808		
10 mg/KgBB	63		.86710	
5 mg/KgBB	65		.87755	
2,5 mg/KgBB	67			1.01507
Sig.		1.000	.443	1.000

Tabel 19. Hasil uji Duncan berat badan anak tikus putih pada variabel waktu (SPSS 22.0).

Waktu	N	Subset		
		1	2	3
periode 1	62	.75913		
periode 2	136		.85652	
periode 3	134			.94875
Sig.		1.000	1.000	1.000

Tabel 20. Hasil perhitungan statistik jumlah fetus mencit menggunakan analisis ANOVA dua arah (SPSS 22.0).

Sumber Keseragamn	Jumlah Kuadrat	Derajat Bebas	Kuadrat tengah	F	P
Periode	25.517	2	12.758	4.784	.022
Dosis	71.458	3	23.819	8.932	.001
Periode * Dosis	16.850	4	4.212	1.580	.223
Error	48.000	18	2.667		
Total	4158.000	28			

Tabel 21. Hasil uji Duncan jumlah anak tikus putih pada variabel Dosis (SPSS 22.0).

Dosis	N	Subset	
		1	2
2,5 mg/KgBB	7	9.71	
10 mg/KgBB	6	10.33	
5 mg/KgBB	6	11.17	
kontrol	9		15.00
Sig.		.137	1.000

Tabel 22. Hasil uji Duncan jumlah anak tikus putih pada variabel waktu (SPSS 22.0).

Periode	N	Subset	
		1	2
periode 3	12	11.17	
periode 2	12	11.33	
periode 1	4		15.50
Sig.		.849	1.000