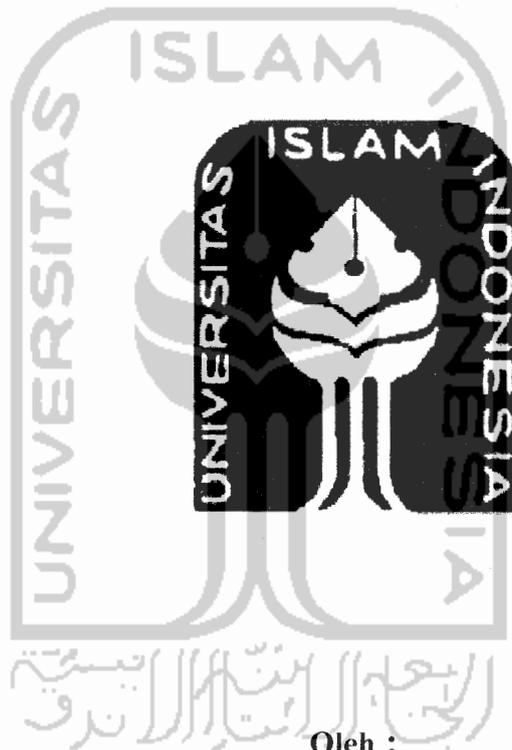


**PENGARUH REBUSAN DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica*. L.Less)
TERHADAP SIKLUS ESTRUS DAN JUMLAH KELAHIRAN JANIN
PADA TIKUS BETINA GALUR WISTAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

INARAH FAJRIATY

00613139

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
APRIL 2004**

SKRIPSI

**PENGARUH REBUSAN DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica*. L.Less)
TERHADAP SIKLUS ESTRUS DAN JUMLAH KELAHIRAN JANIN
PADA TIKUS BETINA GALUR WISTAR**



Yang diajukan oleh

INARAH FAJRIATY

00613139

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Farida Hayati, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,

Muhamad Hatta Prabowo, S.F., Apt

SKRIPSI

**PENGARUH REBUSAN DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica*. L.Less)
TERHADAP SIKLUS ESTRUS DAN JUMLAH KELAHIRAN JANIN
PADA TIKUS BETINA GALUR WISTAR**

Oleh :

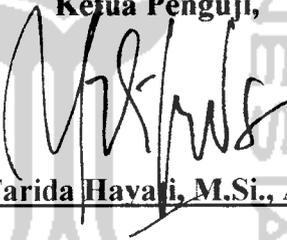
INARAH FAJRIATY

00613139

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

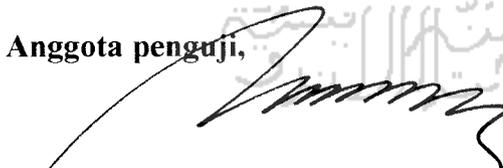
Tanggal : 23 April 2004

Ketua Penguji,



Farida Hava'ji, M.Si., Apt

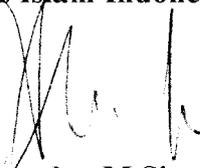
Anggota penguji,


Muhamad Hatta Prabowo, S.F., Apt

Anggota penguji,

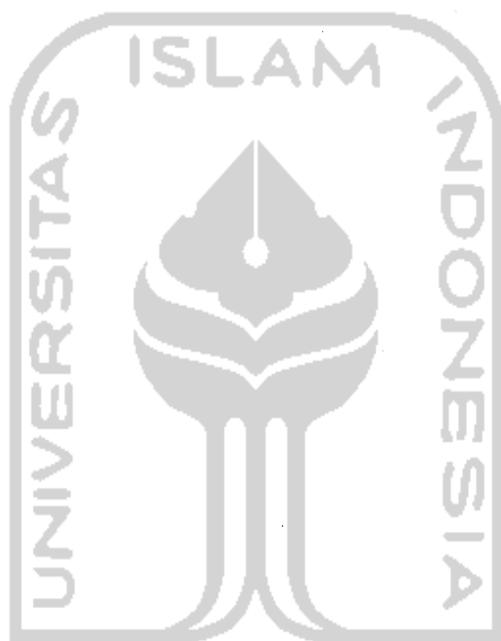

Dra. Nurlaila, Apt

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia


Jaka Nugraha, M.Si.

PERNYATAAN

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



Jogjakarta, April 2004
Penulis,

Inarah Fajriaty



Motto :

**Jangan melangkah di jalan keputusasaan, dialam ini
terhampar berjuta harapan.
Jangan pergi kearah kegelapan, dialam ini terdapat banyak
cahaya.
(Imam Syahid Hasan Al-Bana)**

**Bukanlah suatu aib jika kita gagal dalam suatu usaha, tetapi
yang merupakan aib adalah jika kita tidak berusaha dari
kegagalan itu.
(Ali bin Abu Thalib)**

Dengan segala kerendahan hati, ku persembahkan karya kecilku untuk:

*Allah S.W.T, dan Rombongan Mahasiswa Universitas Pendidikan Indonesia
dan seluruh umat Islam sebagai persembahan.*

*Kedua orang tua saya Bapak dan Ibu, serta seluruh keluarga,
dan teman-teman sebagai persembahan. Semoga karya ini bermanfaat
dan dapat diterima oleh Allah SWT dan semua orang.*

*Semoga teresalah karya ini sebagai persembahan yang dan
semua pengorbanan dan dukungannya. Semoga Allah SWT dan semoga
Amien.*

*Adik-adikku Izza Febry Aty, Irfham Asfi Putra, dan Irfan Asfi
Fakhry Anto terima kasih atas support, dukungan selama ini dan
terus berjuang untuk mencapai cita-cita. Jangan kecewakan Mamak
dan Bapak.*

*Buat "seseorang" yang jauh disana "Merom", terima kasih atas
pengorbanan dan dukungannya. Semoga kesetiaan yang kita miliki
berakhir dengan kebahagiaan. Amien...*

Ucapan terima kasih ku untuk:

Teman seperjuanganku Aji Martdiana terima kasih atas semangatnya dan keriangannya. (Oravo teman)

Teman-teman terbaikku Mulyatun, teteh Novi Mariana, Recta Olivia Umboro, Risa Desnita, nang SsSy Nurhita, dan Endang Tri Yuliningsih atas persahabatannya selama ini. (The Best Friends)

Saudara-saudara kosku Siska Iriyani, Maria andriani dan Puji Melasari, ketenangan dan keakraban yang tercipta di kos kita selama ini.

Teman-teman seperjuanganku di laboratorium farmakologi dan sel abigus asisten Farmakologi dan Toksikologi: Nurhikmah, Widiyanti, Widiyanti, Widiyanti, Ratih, Adisa, Fenti dan Alvin. Terima kasih atas keramahannya dan kesempatannya.

Sahabat-sahabatku di kelas: Nurhikmah, Widiyanti, Widiyanti, Widiyanti, Ratih, Adisa, Fenti dan Alvin. Terima kasih atas keramahannya dan kesempatannya.

Bunda-bunda'ku: Nurhikmah, Widiyanti, Widiyanti, Widiyanti, Ratih, Adisa, Fenti dan Alvin. Terima kasih atas keramahannya dan kesempatannya.

Serta teman-teman angkatan 2000 dan KKN SL 71 serta teman-teman lain yang penyusun tidak dapat sebutkan satu persatu.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr.wb

Untuk pertama kalinya penyusun panjatkan kehadiran Allah S.W.T yang telah melimpahkan karunia, berkah, rahmat, ridho, hidayah dan kesempatan serta kenikmatan untuk hidup di dunia ini kepada penyusun, sehingga skripsi ini dapat selesai dengan semestinya. Skripsi yang berjudul “PENGARUH REBUSAN DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica*. L. Less) TERHADAP SIKLUS ESTRUS DAN JUMLAH KELAHIRAN JANIN PADA TIKUS PUTIH BETINA GALUR WISTAR “ merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si) pada program studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.

Dalam proses jalannya penelitian sampai dengan diperolehnya hasil penelitian dan juga dalam penyusunan skripsi ini, penyusun banyak menemukan hal-hal baru dan kesulitan yang memberikan pelajaran berharga bahwa kesabaran disertai dengan do'a dan ikhtiar adalah hikmah yang luar biasa untuk mencapai kesuksesan. Penyusun telah banyak mendapatkan bimbingan dan bantuan yang sangat berharga dari berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan kali ini penyusun menyampaikan banyak-banyak terima kasih kepada :

1. Ibu Farida Hayati, M.Si. Apt, selaku Pembimbing I yang telah memberi dorongan, motivasi, bimbingan dan kesabarannya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Bapak Muhammad Hatta Prabowo, S.F. Apt, selaku pembimbing II atas saran, kritik dan bimbingannya sehingga skripsi ini menjadi lebih sempurna.

3. Ibu Dra. Nurlaila, Apt, selaku penguji terima kasih atas kritik, saran dan masukan ilmunya sehingga skripsi ini lebih bermanfaat.
4. Bapak Jaka Nugraha, M.Si selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.
5. Bapak Saepudin, S.Si. Apt selaku dosen Farmasi atas ketegasannya dan wibawanya yang dapat dicontoh.
6. Seluruh Dosen Jurusan Farmasi terima kasih atas pelajaran, pengorbanan dan dedikasinya.
7. Bapak Sumarna selaku laboran farmakologi atas kerjasamanya dalam menyiapkan alat dan bahan saat penelitian sehingga penelitian ini menjadi lancar.
8. Mas Hartanto, mas Riyanto, A.Md., mbak Nura Eka Agustini, A. Md., mbak Diah Setiya Handayani, A.Md., dan pak Eko Sugiarto, S.T atas kerjasamanya saat penelitian.
9. Bapak Sugito di UPHP UGM atas bantuannya dalam penyediaan tikus.
10. Orang tuaku Drs. Amin Santoso, M.A., dan Dra. Fathimah Fitri, atas dukungan moril maupun materiil, doa, kesabaran, restu, cinta dan kasih sayangnya.
11. Adik-adikku Izza Febry Aty, Irham Asfy Putra dan Irfan Asfy Fahrianto atas kekompakan, dukungan, kasih sayang dan perhatiannya selama ini.
12. Herwin, terima kasih atas pengorbanan, kesetiaan dan kesabarannya.
13. Teman seperjuanganku Aji Martdiana terima kasih atas semangatnya dan keriangannya .

Pada akhirnya segala kemampuan dan kekurangan yang dimiliki, penyusun mencurahkan sepenuhnya demi terselesainya skripsi ini. Oleh karena itu penyusun sangat mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi kebaikan skripsi ini. Semoga semua amal sholeh diridhoi oleh Allah S.W.T dan skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb



Jogjakarta, April 2004

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN..	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
BAB II STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	
1. Daun Beluntas (<i>Pluchea indica</i> . L.Less).....	4
2. Obat Tradisional.....	7
3. Sistem Reproduksi Betina dan Siklus Estrus	11
4. Anatomi fisiologi organ kelamin wanita dan siklus menstruasi	20

5. Flavon.....	28
6. Steroid	28
7. Hormon steroid.....	30
8. Mekanisme kerja obat kontrasepsi	34
9. Obat kontrasepsi.....	34
B. Landasan Teori	37
C. Hipotesis.....	38
BAB III CARA PENELITIAN	
A. Alat dan Bahan	39
1. Alat yang digunakan.....	39
2. Bahan yang digunakan.....	39
3. Hewan percobaan.....	40
B. Cara Penelitian	40
1. Determinasi tanaman.....	40
2. Pengumpulan dan pembuatan bahan uji.....	40
3. Pesiapan hewan uji	41
4. Pengamatan siklus estrus.....	41
5. Pengamatan jumlah kelahiran	43
6. Penentuan peringkat dosis	44
7. Pembedahan.....	46
C. Analisis Hasil.....	49
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Determinasi Tanaman	50

B. Pengamatan terhadap perubahan Siklus Estrus	51
1. Fase Proestrus dan Fase Estrus.....	52
2. Fase metestrus dan fase diestrus.....	55
C. Jumlah Kelahiran Janin.....	58
1. Resorpsi Awal	58
2. Resropsi Akhir.....	60
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	68
B. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69
LAMPIRAN	70



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Genitalia interna dan eksterna tikus.....	13
Gambar 2. Perkembangan folikel primordial menjadi korpus luteum.....	14
Gambar 3. Perkembangan oosit.....	15
Gambar 4. Hubungan antara pituitari dengan hormon ovarium pada siklus estrus.....	17
Gambar 5. Fase daur estrus	20
Gambar 6. Bentuk Folikel Graaf	22
Gambar 7. Skematik perubahan selaput lendir rahim selama daur haid biasa.....	22
Gambar 8. Perkembangan oosit setelah ovulasi.....	23
Gambar 9. Genitalia eksterna wanita	27
Gambar 10. Genitalia interna wanita	27
Gambar 11. Organ reproduksi wanita	27
Gambar 12. Struktur kimia Flavon	28
Gambar 13. Struktur Beta-Sitosterol	29
Gambar 14. Hubungan antara hipotalamus, kelenjar pituitari, ovarium dan saluran reproduksi dalam siklus menstruasi	36
Gambar 15. Kadar hormon ovarium dan gonadotropin dalam plasma siklus seksual wanita normal	37
Gambar 16. Struktur Beta-Sitosterol	64
Gambar 17. Struktur Norgester	64
Gambar 18. Struktur etinil estradiol	64
Gambar 19. Tanaman beluntas (<i>Pluchea indica</i> . L. Less).....	72

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Karakteristik organ reproduksi betina pada siklus estrus.....	16
Tabel II.	Pengaruh rebusan daun beluntas pada siklus estrus tikus betina galur Wistar selama 15hari.....	51
Tabel III.	Hasil uji statistik LSD terhadap jumlah hari pada fase proestrus antar perlakuan	53
Tabel IV.	Hasil uji statistik LSD terhadap jumlah hari pada fase estrus antar perlakuan	54
Tabel V.	Hasil uji statistik LSD terhadap jumlah hari pada fase metestrus antar perlakuan	55
Tabel VI.	Hasil uji statistik LSD terhadap jumlah hari pada fase diestrus antar perlakuan	56
Tabel VII.	Pengaruh rebusan daun beluntas terhadap resorpsi awal tikus betina Galur Wistar	59
Tabel VIII.	Hasil uji statistik LSD terhadap jumlah resorpsi awal antar kelompok perlakuan.....	59
Tabel IX.	Pengaruh rebusan daun beluntas terhadap resorpsi akhir tikus betina Galur Wistar	61
Tabel X.	Hasil uji statistik LSD terhadap jumlah resorpsi akhir antar kelompok perlakuan.....	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar tanaman Beluntas.....	78
Lampiran 2. Hasil determinasi tanaman Beluntas.....	78
Lampiran 3. Analisis <i>ANOVA</i> Jumlah hari fase proestrus	70
Lampiran 4. Analisis <i>ANOVA</i> Jumlah hari fase estrus	71
Lampiran 5. Analisis <i>ANOVA</i> Jumlah hari fase metestrus	72
Lampiran 6. Analisis <i>ANOVA</i> Jumlah hari fase diestrus	73
Lampiran 7. Analisis <i>ANOVA</i> Jumlah resorpsi awal	74
Lampiran 8. Analisis <i>ANOVA</i> Jumlah resorpsi akhir	75
Lampiran 9. Data jumlah resorpsi awal	76
Lampiran 10. Data jumlah resorpsi akhir	76
Lampiran 11. Data siklus estrus normal 4-5 hari.....	77



**PENGARUH REBUSAN DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica*. L.Less)
TERHADAP SIKLUS ESTRUS DAN JUMLAH KELAHIRAN JANIN
PADA TIKUS BETINA GALUR WISTAR**

INTISARI

Daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) secara tradisional digunakan untuk obat pengatur haid atau peluruh haid. Oleh karena itu dilakukan penelitian pengaruh rebusan daun *Pluchea indica*. L. Less terhadap siklus estrus dan jumlah kelahiran janin pada tikus betina. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh rebusan daun *Pluchea indica*. L. Less sebagai obat antifertilitas terhadap siklus estrus dan jumlah kelahiran janin pada tikus betina galur Wistar sehingga dapat dimanfaatkan sebagai obat kontrasepsi oral alternatif. Kelompok tikus dibagi menjadi 4 kelompok yang mana tiap-tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Rebusan daun beluntas dipejankan secara oral sekali sehari selama 15 hari. Kelompok I diberi aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif, kelompok II diberi rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*.L.Less) setara dengan daun 945 mg/ KgBB, kelompok III diberikan rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*.L.Less) setara dengan daun 9450 mg / KgBB dan kelompok IV diberi Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif. Kemudian pengamatan meliputi pengamatan siklus estrus diketahui melalui pengamatan pada apus vaginanya, kemudian hasil pengamatan dianalisis secara statistik dengan *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan LSD. Untuk pengamatan jumlah kelahiran janin kelompok tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok yang mana tiap-tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, pada akhir proestrus dan awal estrus tikus dikawinkan, pada 10 hari pertama kebuntingan dipejankan secara oral setiap hari . Setelah umur kebuntingan 21 hari, tikus di bedah kemudian hitung tempat implantasi, jumlah janin, dan korpus luteum. Kemudian hasil pengamatan dianalisis secara statistik dengan *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan analisis LSD. Pada pengamatan fase estrus, fase proestrus, fase metestrus dan fase diestrus didapatkan perbedaan yang signifikan ($P < 0.05$) antara kelompok perlakuan. Hasil pengamatan mikroskopik menunjukkan bahwa fase metestrus dan fase diestrus bertambah lama dan fase proestrus dan estrus akan berkurang dengan pemberian rebusan daun beluntas. Untuk pengamatan jumlah kelahiran, resorpsi awal dan resorpsi akhir di dapatkan perbedaan yang signifikan ($P < 0.05$) antar kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa rebusan daun beluntas mempunyai efek antifertilitas terlihat dari berkurangnya jumlah kelahiran janin yang berbeda nyata dengan kelompok kontrol.

Kata kunci : Beluntas, antifertilitas, siklus estrus, kelahiran

EFFECT OF BOILED BELUNTAS LEAF (*Pluchea Indica* L. Less) TOWARD THE ESTRUS CYCLE AND THE NUMBER OF INFANT BIRTH IN THE WISTAR FEMALE RAT

ABSTRACT

Beluntas leaf (*Pluchea Indica* L. Less), traditionally used as the medicine to control the cyclus of menstruation. Therefore, it was carried out a study of the effect of boiled *Pluchea indica*. L. Less leaf toward the estrus cycle and the number of birth in the female rat. This study was aimed to find out the effect of boiled *Pluchea indica* L. Less as the medicine of anti fertility toward the estrus cycle and the number of infant birth in Wistar female rat so that it can be used as the alternative of oral contraception. Rat group was divided into 4 groups, in which each group comprised of 5 rats. The boiled beluntas leaf was injected orally once a day within 15 days. Group I was given aquades in dosage 2 ml / 200 gram BB as the negative control, Group II was given boiled beluntas leaf (*Pluchea indica* L. Less) in equivalent with 945 mg/KgBB, Group III was given boiled beluntas leaf (*Pluchea indica* L. Less) in equivalent with 9450 mg / KgBB and Group IV was given Pil KB in dosage 0.02268 mg / Kg BB as the positive control. Thus, the observation comprised the observation of estrus cycle found out through the observation on its vagina. Then, the result of the observation was analyzed statistically using one way ANOVA with confidence level of 95% and continued with LSD. For the observation of infant birth number, the groups of rat were grouped into 4 groups, in which each group comprised of 5 rats, at the end of proestrus and the beginning of estrus, the rat were breded, in the 10 first days of the pregnancy, it was given orally everyday. After the pregnancy reached 21 days, the rat was operated and the implantation places, the number of infant, and the corpus luteum were calculated. The result of the observation was analyzed statistically using one way ANOVA with the confidence level of 95% and continued with LSD analysis. In the observations of estrus phase, proestrus phase, metestrus phase and diestrus phase, it was obtained significant result ($P < 0.05$) within the treatment group. The result of microscopic observation showed that the metestrus and diestrus phase was longer and the proestrus and estrus phase would be decreasing with the given of boiled beluntas leaf. For the observation of infant birth, initial resorption and final resorption, it was obtained significant difference ($P < 0.05$) within the treatment groups. This showed that the boiled beluntas leaf had an anti fertility effect seen from the reduction of the infant number really different with the control group.

Key words: Beluntas, anti fertility, estrus cycle, birth

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Indonesia sebagai negara berkembang mempunyai masalah yang sama seperti negara berkembang lainnya, yaitu masalah kepadatan penduduk. Dalam Pembangunan Jangka Panjang II pengendalian jumlah penduduk melalui gerakan keluarga berencana masih merupakan prioritas kebijakan pembangunan. Salah satu langkah dalam mengatasi kepadatan penduduk adalah menurunkan laju angka kelahiran yaitu dengan penggunaan alat kontrasepsi oral yang menduduki tempat teratas dalam jumlah penggunaannya dan akan terus meningkat pada masa yang akan datang (Soeradi, 1986).

Penggunaan obat modern sebagai pencegah kehamilan sudah dikenal sampai ke pelosok desa, apalagi dengan adanya penyuluhan oleh pemerintah melalui petugas KB. Seperti diketahui, penggunaan obat modern termasuk kontrasepsi oral mengandung senyawa kimia hormonal (estrogen dan progesteron) dari hasil sintesa, walaupun obat tersebut paling efektif dalam mencegah kehamilan, namun memiliki efek samping yang berat, misalnya kanker payudara atau uterus, diabetes, hipertensi, osteoporesis dan toksik embrio (Carey, 1978 *cit* Nurlaila, 1996). Estrogen dalam kontrasepsi oral dapat berkurang dan bahkan hilang efektifitasnya karena pengaruh obat lain (contoh : rifampisin, garam Mg, induktor dan enzim) sehingga resiko kehamilan menjadi besar (Tuchmann-Duplessis, 1976 *cit* Nurlaila, 1996).

Karena kelemahan dari sifat kontrasepsi oral modern terutama estrogen (etinil estradiol) inilah, maka perlu dicari senyawa antifertilitas lain yang lebih aman dan efektif, contohnya yang berasal dari bahan alam. Di Indonesia banyak digunakan bahan tumbuhan sebagai obat, seperti obat tradisional yang penggunaannya secara turun temurun dan banyak yang belum diteliti mengenai kandungan kimianya, aktifitas farmakologis dan toksisitasnya. Untuk mendapatkan bahan dari tanaman yang dapat digunakan sebagai kontrasepsi oral alternatif, perlu dilakukan penelitian tanaman atau bagian tanaman yang mempunyai pengaruh terhadap sistem reproduksi. Banyak tanaman atau bagian tanaman yang secara tradisional digunakan sebagai obat peluruh haid atau pengatur haid dan terlambat datang bulan. Berkaitan dengan penggunaan obat tradisional tersebut, diduga daun beluntas (*Pluchea indica*. L.Less) yang digunakan sebagai obat datang haid tidak teratur yang mengandung steroid dan flavon yang mempunyai aktifitas estrogenik maka daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) dapat dijadikan alternatif sebagai obat antifertilitas atau obat kontrasepsi oral alternatif (Dalimartha, 1999).

Penelitian tentang beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) telah dilakukan yaitu penelitian yang membuktikan bahwa uji fertilitas daun *Pluchea Indica*. L. Less dilakukan pada mencit betina dalam bentuk perasan daun, infus, maserasi, ekstrak dengan soxhletasi yang diberikan selama 5 hari berturut-turut secara oral. Hasil percobaan menunjukkan bahwa perasan, infus, maserat, maupun ekstrak dengan soxhletasi mempunyai pengaruh antifertilitas pada mencit betina (Willys, 1990). Karena penelitian pada tikus belum ada dan belum dapat mendukung

daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) terhadap siklus estrus dan jumlah kelahiran janin pada tikus betina putih galur Wistar.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) sebagai obat antifertilitas dapat mempengaruhi daur estrus pada tikus betina ?
2. Apakah rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*. L .Less) sebagai obat antifertilitas dapat mempengaruhi jumlah kelahiran janin pada tikus betina sesudah di kawinkan ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) sebagai obat antifertilitas terhadap siklus estrus dan jumlah kelahiran janin pada tikus betina galur Wistar.

BAB II
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less)

a. Klasifikasi tanaman

Sistematika tanaman *Pluchea indica* (L.) Less adalah sebagai berikut :

Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Bangsa : Asterales
Suku : Asteraceae
Marga : *Pluchea*
Jenis : *Pluchea indica* Less (Aliadi dkk, 1996).

b. Nama tumbuhan

Pluchea indica (L) Less

c. Nama sinonim :

Baccharis indica L

d. Nama daerah :

Sumatera : Beluntas (Melayu)

Jawa : Baluntas, baruntas (Sunda), luntas (Jawa), baluntas
(Madura)

Sulawesi : Lanutasa (Makasar)

Nusa Tenggara : Lanabou (Timor)

e. Nama Asing : Luanyi (Cina), Suctan, phat pha (Vietnam), Marsh fleabane (Inggris)

f. Nama Simplisia :

Pluchea Folium (daun beluntas)

Pluchea Radix (akar beluntas)

g. Deskripsi

Pluchea indica (L) Less merupakan tumbuhan semak atau setengah semak, tumbuh tegak, tingginya sampai 2 meter atau lebih. Percabangan banyak, berusuk halus dan berbulu lembut. Daun jika di remas berbau harum, daun bertangkai pendek atau daun duduk, letak berseling, Bentuk bundar telur sungsang, pangkal memita, ujung bundar, pinggir bergerigi, agak lokos, berwarna hijau terang, berkelenjar, panjang 2,5 cm sampai 9 cm, lebar 1 cm sampai 5,5 cm. Bunga merupakan malai rata, keluar di ujung cabang dan diketiak daun, cabang bunga sangat banyak sehingga membentuk rumpun yang cukup besar antara 2,5 cm sampai 12,5 cm. Bunga bentuk bongkol, bergoyang atau duduk, bentuknya seperti silinder sempit, panjang 5-6 mm, panjang daun pembalut 4 mm, daun pelindung tersusun atas 6-7 helai, yang letaknya didalam berbentuk sudip (lanset) dan yang bundar telur, warna ungu, berbulu lembut, bunga tepi berwarna ungu, pangkal ungu muda, kepala sari menjulur, warna ungu, tangkai putik pada ketika bunga lebih panjang. Buah longkoh bentuk seperti gasing, warna

coklat dengan sudut-sudut putih, lokos, panjangnya 1 mm, berbunga sepanjang tahun (Aliadi dkk, 1996).

h. Habitat

Beluntas umumnya tumbuh liar di daerah kering pada tanah yang keras atau berbatu atau ditanam sebagai tanaman pagar. Tumbuhan memerlukan cukup cahaya matahari atau sedikit naungan, banyak ditemukan didaerah pantai dekat laut sampai ketinggian 1000 m dari permukaan laut (Dalimarta, 1999).

i. Kandungan kimia

Daun beluntas mengandung tanin, minyak atsiri, asam klorogenik, natrium, kalium, alumunium, kalsium, magnesium, fosfor, dan flavonoid (Dalimarta, 1999). Daun dan bunga mengandung saponin, flavonoid, steroid dan polifenol, disamping itu bunganya juga mengandung alkaloid. Akar mengandung flavonoid dan tanin (Dalimartha, 1999).

j. Khasiat dan kegunaan

Beluntas dapat digunakan untuk menghilangkan bau badan, bau mulut, kurang nafsu makan, gangguan pencernaan pada anak, TBC kelenjar (skrofuloderma), nyeri pada rematik, nyeri tulang (osteodin), sakit pinggang (lumbago), demam, datang haid tidak teratur dan keputihan. Akar beluntas berkhasiat untuk peluruh keringat dan penyejuk (*demulcent*) (Dalimartha, 1999).

2. Obat tradisional

Obat Tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan yang berdasarkan pada pengalaman. Obat tradisional menurut UU No. 23/1992 tentang kesehatan adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah di gunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman (Anonim, 2003^a).

Dalam Garis-Garis Besar Haluan Negara tahun 1998 disebutkan bahwa pengobatan tradisional yang secara medis dapat dipertanggung jawabkan terus dibina dalam rangka perluasan dan pemerataan pelayanan kesehatan, pemeliharaan dan pengembangan pengobatan tradisional sebagai warisan budaya terus ditingkatkan dan didorong usaha pengembangannya melalui penggalian penelitian, pengujian dan pengembangan serta penemuan obat-obatan termasuk budidaya tanaman obat tradisional yang secara medis dapat dipertanggungjawabkan (Anonim,2003^a).

Standarisasi Obat Tradisional pada dasarnya mencakup bahan atau simplisia, produk jadi dan proses pembuatan. Dewasa ini standar produk obat tradisional masih terbatas pada aspek mutu dan keamanan, belum mencakup pada aspek khasiat/kemanfaatan. Adapun untuk standar proses pembuatan telah ditetapkan dalam bentuk Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOTB)(Anonim, 2003^a).

CPOTB belum dilaksanakan di sebagian besar industri obat tradisional terutama Industri Kecil Obat Tradisional (IKOT). Sementara itu, jamu gendong, dalam proses pembuatannya belum sepenuhnya memperhatikan aspek kebersihan dan pemilihan bahan/simplisia yang berkualitas. Untuk itu, masih diperlukan adanya pembinaan yang berkesinambungan terhadap jamu gendong.

Secara garis besar obat tradisional dapat dibagi menjadi :

a. Hasil Taman Obat Keluarga (TOGA)

Obat tradisional hasil TOGA yang pemanfaatannya pada umumnya digunakan oleh keluarga yang bersangkutan, standarisasi yang perlu dilakukan adalah kebenaran tanaman yang digunakan dan kebersihan dalam proses pembuatannya.

Jamu digunakan untuk pengobatan sendiri terdiri atas :

- 1). Tidak memerlukan izin produksi (sesuai Permenkes no.246/Menkes/per/V/1990)
- 2). Jamu Racikan
- 3) Jamu Gendong

Seperti halnya dengan obat tradisional hasil TOGA standar yang dibutuhkan adalah kebenaran tanaman yang digunakan dan kebersihan proses pembuatannya.

Harus ada izin produksi dan izin edar : yaitu Jamu yang diproduksi dan diedarkan oleh Industri Obat Tradisional (IOT) dan Industri Kecil Obat Tradisional (IKOT). Standar yang harus dipenuhi adalah standar mutu dan

keamanan, sedangkan untuk proses pembuatannya harus sesuai dengan ketentuan CPOTB terutama untuk IOT (Anonim, 2003^a).

Jamu hasil TOGA merupakan obat yang bahan bakunya berupa simplisia yang belum mengalami standarisasi dan belum pernah diteliti. Khasiat masih didasarkan pada pengalaman dan bahan bakunya terdiri dari simplisia atau sediaan galenik yang umumnya belum memenuhi persyaratan minimal yang ditetapkan (Sediatono dan Dyatmiko ,1986). Kegunaan atau indikasi masih menggunakan istilah yang sederhana atau tradisional, contohnya : encok, masuk angin, galian singset, dan lain-lain (Sediatono dan Dyatmiko, 1986)

2. Obat tradisional kelompok fitoterapi

Merupakan obat tradisional yang bahan bakunya telah mengalami standarisasi dan dilakukan penelitian akan bahan galeniknya. Kegunaannya telah jelas serta pernyataan penggunaannya telah menggunakan istilah-istilah farmakologi, contohnya : diuretik, analgetik (Sediatono dan Dyatmiko, 1986). Dalam pengembangan obat tradisional perlu dilakukan penelitian tentang keamanan maupun khasiatnya yang secara medik dapat dipertanggung jawabkan . Pengembangan obat tradisional dilakukan dengan cara mendorong terjadinya pergeseran dari obat tradisional jamu menjadi fitoterapi. Caranya dengan melakukan uji toksisitas, uji farmakologis, serta uji klinik terhadap obat tradisional yang berhasil digali sehingga dapat digunakan pada Pelayanan Kesehatan Formal (Sediatono dan Dyatmiko, 1986).

Berbagai Uji Laboratorium merupakan persyaratan mutlak yang harus dilakukan untuk sediaan fitofarmaka, beberapa uji tersebut antara lain :

- 1). Penapisan Fitokimia untuk mengetahui jenis kandungan senyawa pada tanaman tersebut.
- 2). Uji Toksisitas untuk mengetahui keamanan bila dikonsumsi untuk pengobatan.
- 3). Uji Farmakologi eksperimental terhadap binatang percobaan.
- 4). Uji Klinis untuk memastikan efek Farmakologi, keamanan dan manfaat klinis untuk pencegahan, pengobatan penyakit atau gejala penyakit

Untuk menjadikan obat tersebut menjadi kelompok fitofarmaka, obat tradisional harus melalui berbagai tahap pengujian, antara lain :

- a). Tahap pemilihan (seleksi).
- b). Tahap uji penyarian biologis (efek farmakologi dan toksisitas akut).
- c). Tahap penelitian farmakodinamik.
- d). Tahap uji toksisitas lanjut, melalui uji toksisitas subkronis, kronis, dan khusus.
- e). Tahap pengembangan sediaan (formulasi) dan standarisasi.
- f). Tahap pengujian klinik pada manusia (Anonim, 2003^a)

Obat tradisional termasuk dalam sediaan farmasi yang harus mengikuti ketentuan

(1). Pasal 40 ayat (2) UU No.23/1992 tentang kesehatan:

Sediaan farmasi yang berupa obat tradisional dan kosmetika serta alat kesehatan harus memenuhi standar atau persyaratan yang ditentukan.

(2). Pasal 41 ayat (1) UU No.23/1992 tentang kesehatan:

Sediaan farmasi dan alat kesehatan hanya dapat diedarkan setelah mendapat ijin edar

(3). Pasal 41 ayat (2) UU No.23/1992 tentang kesehatan:

Penandaan dan informasi sediaan farmasi dan alat kesehatan harus memenuhi persyaratan objektivitas dan kelengkapan serta tidak menyesatkan.

Dari batasan mengenai obat tradisional tersebut kita menemukan beberapa kata kunci yaitu:

- (a). Bahan atau ramuan
- (b). Secara turun temurun
- (c). Berdasarkan pengalaman

Dalam perkembangannya ada banyak bahan yang digunakan dalam formula obat tradisional dan banyak juga formula obat tradisional yang baru ditemukan atau baru diperkenalkan atau baru digunakan untuk tujuan pengobatan. Bahan-bahan tersebut ada yang diperoleh dari kekayaan hutan, kekayaan laut atau diimpor dari negara produsen. Secara logis dapat dikatakan bahwa bahan atau formula obat tradisional ini tidak memenuhi kriteria "secara turun-temurun telah digunakan". Di sisi lain, ada keinginan yang kuat dari berbagai pihak untuk memanfaatkan obat tradisional pada sistem pelayanan kesehatan formal.

3. Sistem reproduksi betina dan siklus estrus pada tikus betina

a. Organ reproduksi betina

Organ reproduksi betina terdiri dari alat kelamin dalam (*internal genitalia*) yang terdiri dari ovarium (indung telur), oviduk (saluran telur), uterus (rahim), vagina (liang senggama) dan alat kelamin luar (*external genitalia*). Organ reproduksi internal didukung oleh suatu jaringan ikat atau ligament yaitu mesovarium sebagai ligamen pendukung ovarium, mesosalphinx

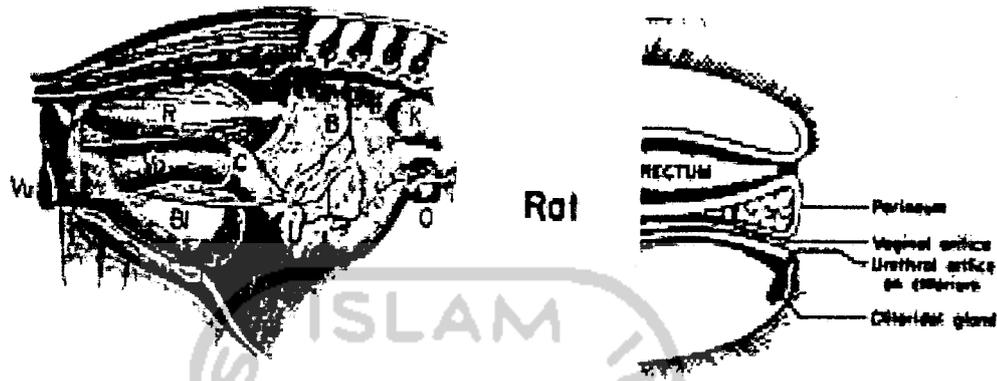
untuk oviduk dan mesometrium untuk uterus. Perkembangan organ reproduksi sebagian besar dipercepat oleh estrogen (Hafez,1970).

Alat kelamin luar terdiri dari tundun (*mons veneris*), bibir-bibir besar (*labium majora*), bibir-bibir kecil (*labium minora*), kelentit (*clitoris*) dan pukas (*vulva*). Alat kelamin luar terutama berfungsi pada waktu hubungan seksual. Batas antara kelamin luar dan dalam adalah selaput dara (*hymen*) (Hafez,1970).

Peningkatan estrogen mempengaruhi perkembangan organ reproduksi. Organ seksual pada tikus bergantung pada 3 hal yang berbeda tetapi saling berhubungan, yakni gen, sistem gonad dan pematangan dari organ reproduksi. Organ *sex* pada embrio dipengaruhi oleh gen, tapi munculnya sifat-sifat gen seksual proses perkembangannya bergantung pada fungsi dari gonad dan dihasilkan korteks adrenal (Hafez,1970).

Estrogen dan androgen mempengaruhi perubahan pada organ *sex* pada jantan dan betina. Pada betina, folikel primordial pada rongga ovarium yang mengandung ovum immatur berkembang menjadi folikel matang pada fase proliferaatif pada siklus reproduksi betina. Ovulasi yang bersifat multipel terjadi pada banyak spesies antara lain pada tikus. Pada tikus siklus seksualnya disebut siklus estrosa, siklus ini diberi nama demikian karena adanya periode panas (*estrus*) yang mencolok pada saat ovulasi, yang biasanya merupakan satu-satunya waktu dimana terjadi peningkatan keinginan seksual pada hewan betina. Pada spesies-spesies yang mengalami ovulasi spontan dengan siklus estrus, misalnya tikus, tidak terdapat perdarahan vagina episodik tetapi proses-

proses endokrin yang mendasari pada prinsipnya sama seperti proses pada daur haid (Guyton, 1997).



Gambar 1. Genitalia interna dan genitalia eksterna pada tikus. Vu = Vagina, O = ovarium, R = rectum, U = uterus, Bi = kandung kemih, B = ligamen wanita (Hafez,1970).

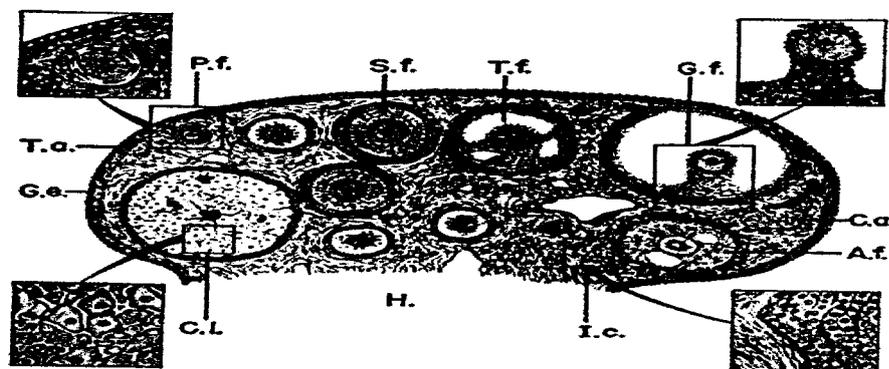
b. Hormon-hormon yang mengatur perkembangan folikel pada siklus estrus

Pituitary gonadotropin secara teratur mempengaruhi perkembangan folikel di ovarium dan jumlah folikel yang matang tiap siklus estrus. Beberapa folikel akan berkembang selama fase awal siklus estrus, tapi hanya sedikit yang mencapai kematangan. Mungkin hanya sedikit FSH yang dibutuhkan untuk perkembangan awal pada folikel primordial menjadi *folikel graaf* dan membawanya ke tahap ovulasi. FSH dari hipofisis bertanggung jawab terhadap pematangan awal folikel ovarium, dan FSH serta LH bersama-sama bertanggung jawab terhadap pematangan akhir. LH dan uterus bersama-sama mengontrol fase luteal pada siklus estrus (Hafez,1970).

Sejak saat lahir terdapat banyak folikel primordial yang masing-masing folikel mengandung sebuah ovum immatur. Di bawah pengaruh FSH folikel-folikel tersebut mensekresi estrogen. Estrogen mungkin disekresi oleh

sel-sel interna dan membran granulosa. Pada permulaan setiap daur folikel membesar membentuk rongga (Antrum). Beberapa folikel akan menjadi folikel dominan dan yang lain mengalami regresi membentuk folikel atretik. Folikel dominan tersebut yang mencapai kematangan akan membentuk *folikel graaf*. Jumlah *folikel graaf* yang berkembang pada siklus estrus tergantung dari kesuburan dan faktor lingkungan. Pada kebanyakan primata, satu atau dua ovum yang mengalami ovulasi. Pada hewan uji rodent 4 sampai 14 ovum yang mengalami ovulasi (Hafez, 1970).

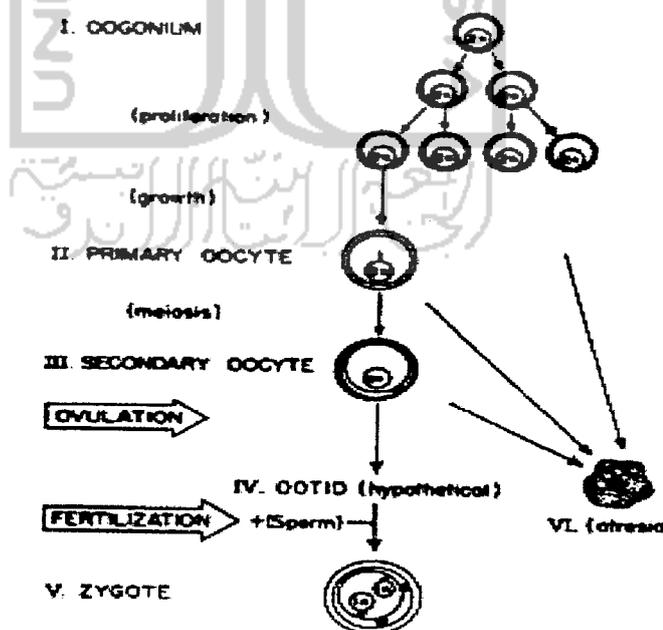
Folikel yang pecah pada saat ovulasi segera terisi darah, membentuk korpus hemoragikum. Sel-sel granulosa dan teka interna maupun eksterna yang melapisi folikel mulai berproliferasi dan diganti oleh sel luteal yang kaya lemak dan berwarna kekuningan membentuk korpus luteum. Pada pertengahan fase estrus bila terjadi kehamilan korpus luteum menetap, dan menjalankan fungsinya pada siklus estrus. Sedangkan bila tidak terjadi kebuntingan korpus luteum mengalami regresi dan akhirnya digantikan oleh jaringan ikat membentuk yang disebut korpus albicans. Di bawah pengaruh LH korpus luteum akan mensekresi estrogen dan progesteron. Dimana estrogen ini berperan menimbulkan perilaku estrus (Hafez, 1970).



Gambar 2. Perkembangan folikel primordial menjadi korpus luteum pada siklus estrus. A.f.=folikel atretik ; C.a.= korpus albicans; C.l.=korpus luteum; G.e.=germinal epitelium; G.f.=folikel graaf; H=hilus; P.f.=folikel primordial; S.f.=folikel dominan; T.f.=folikel albicans.

c. Pematangan oosit

Oosit yang telah matang mengalami pembelahan meiosis pertama. Nukleus yang memasuki tahap profase pada pembelahan meiosis pertama mengalami perkembangan. Nukleoli dan membran nukleus akan hilang dan membentuk kromosom. Sentromer terbagi menjadi 2 *sentriol* yang bergerak ke ujung-ujung kutub dari tiap sel. Serabut *spindel* kelihatan bergabung dengan *sentriol* pada kromosom. Pada tahap metafase pertama, sel-sel diploid bergerak ke tengah menempati pada equatorial pada masing-masing spindel. Hasil dari pembelahan meiosis pertama, yakni oosit sekunder dan badan polar pertama yang akan terpecah-pecah dan hilang (Hafez, 1970).



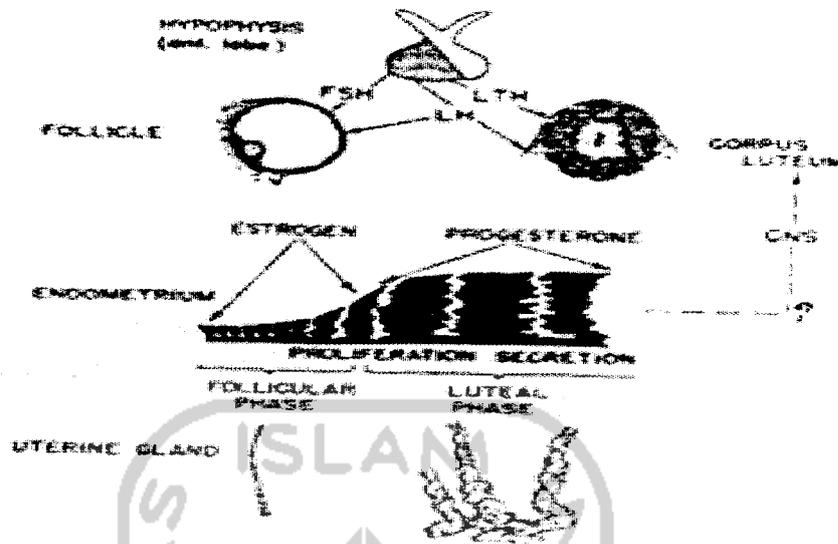
Gambar 3. Perkembangan oosit

d. Vagina

Vagina tikus akan membuka ketika akan terjadi ovulasi dan ini muncul pada saat tikus menjadi dewasa. Epitel vagina berkembang dan terjadi pelepasan sel-sel menanduk pada fase estrus. Pada primata kejadian seperti ini dinamakan menstruasi. Epitel vagina pada rodent karakteristiknya berubah selama siklus estrus. Ini ditandai dengan adanya sel-sel menanduk dan tanpa sel-sel leukosit pada fase estrus. Lapisan tanduk tersebut digantikan dengan lapisan leukosit pada akhir estrus. Apusan vagina merupakan indikator yang paling baik untuk mengetahui tahap-tahap pada siklus estrus (Hafez, 1970).

Tabel I. Karakteristik pada organ reproduksi betina selama fase folikular dan fase luteal pada siklus estrus.

Organ	Fase folikular	Fase Luteal
Ovarium	Folikel primordial, folikel dominan, folikel graaf, ovulasi, korpus hemoragikum, folikel atretik.	Korpus luteum, korpus albikan (tidak bunting), korpus luteum ferum (bunting), korpus luteum atretik.
Tuba fallopi	Kelenjar epitelium membesar, sekresi oleh sel tidak bersilia, otot dan silia bertambah panjang pada fase luteal	
Endometrium	Vaskularisasi meningkat, permukaan epitelium belum berkelok-kelok.	Awal diestrus : Endometrium menjadi lebih tipis, kelenjar endometrium memanjang, berkelok-kelok dan mensekresi hormon. Akhir diestrus : Endometrium mengkerut, sekresi hormon berkurang.
Serviks	Sekresi sel mukus meningkat, terisi darah.	Edema mukosa dan penimbunan darah hilang, uterus putih, kering dan mengkerut.
Vagina	Perubahan dalam pertumbuhan pada epitel vagina	



Gambar 4. Hubungan antara pituitary gonadotropin, hormon ovarium, dan perubahan siklus pada uterus selama fase folikular dan fase luteal pada siklus estrus.

Mamalia selain primata tidak mengalami menstruasi dan siklus seksnya disebut siklus estrus. Untuk mengetahui masa perkawinan mamalia perlu diketahui daur estrusnya. Daer estrus merupakan daur seksual pada mamalia yang bukan sebangsa manusia. Keadaan ini tampak dari masa birahi atau estrus yang menyolok pada waktu ovulasi, yang dalam keadaan normal merupakan satu-satunya masa timbulnya perhatian seksual si betina. Tikus merupakan spesies poliestrus yang mengulangi siklusnya sepanjang tahun tanpa banyak variasi. Siklus estrus tikus selesai dalam 4-5 hari (Turner dan Bagnana, 1988). Siklus estrus pada tikus dan mencit dimulai umur enam sampai tujuh minggu. Daer estrus tikus berulang setiap empat sampai lima hari, yang mana fase-fase dari daer estrus dapat dilihat dengan usap vagina. Dibawah pengaruh estrogen, epitel vagina menjadi menebal dan tipe-tipe selnya dapat dilihat pada mikroskop.

Siklus estrus dibagi menjadi 4 stadium, yaitu :

a. Fase estrus

Stadium ini merupakan periode birahi dan kopulasi dimungkinkan terjadinya hanya pada fase estrus ini (Turner dan Bagnana, 1988). Masa yang khas dari kemauan seksual betina ketika siap menerima perkawinan dan berlangsung 9-15 jam (Fox dan Laird, 1970). Fase ini penting untuk diketahui dalam perkembangbiakan, karena ovulasi terjadi selama atau segera setelah akhir fase ini. Periode ini ditandai oleh penebalan sel-sel epitel skuamos, intinya seringkali piknotik atau tanpa inti, mengkerut atau cenderung terlipat, dan tak seragam. Pada akhir fase ini sel masih *cornified*. Fase estrus terjadi selama 9-20 jam, dan hormon yang ada dalam darah umumnya pada tingkat yang rendah, kecuali FSH. Kondisi ini ditandai dengan sekresi estrogen yang meninggi sehingga dibawah pengaruh FSH, selusin atau Lebih folikel ovarium tumbuh dengan cepat. Dalam preparat apus vaginanya terdapat sel-sel menanduk yang inti berdegenerasi (Turner dan Bagnana, 1988).

b. Fase metestrus

Ini terjadi segera dan dalam waktu singkat setelah ovulasi. Fase ini terbentuk korpus luteum yang dalam waktu singkat berfungsi menghasilkan hormon sesuai dengan masa metestrus yang pendek. Jika korpus luteum mengalami regresi, produksi hormon terhenti dan terjadi daur berikutnya. Periode ini berakhir 10 sampai 14 jam dan perkawinan biasanya tidak memungkinkan. Ovarium mengandung korpus luteum dan folikel-folikel kecil. Uterus vaskularisasi dan kontraktilitasnya berkurang. Banyak leukosit muncul

di dalam lumen vagina bersama dengan sedikit sel-sel menanduk (Turner dan Bagnana, 1988)

c. Fase diestrus

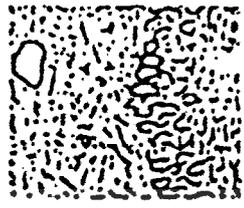
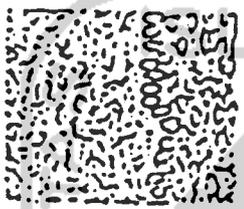
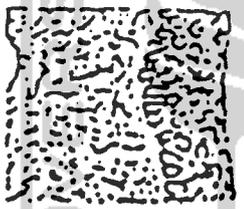
Pada masa ini berlangsung 60-70 jam. Fase ini merupakan fase yang paling panjang dan dicirikan oleh mukosa vagina yang menipis. Dengan usap vagina akan terlihat sebagian besar selnya terdiri dari leukosit (Fox dan Laird, 1970). Pada masa ini terjadi regresi fungsional korpus luteum. Uterus kecil, anemik, dan hanya agak kontraktil. Mukosa vagina tipis dan leukosit bermigrasi melintasinya, memberikan preparat apus vagina hampir sematamata terdiri atas sel-sel ini (Turner dan Bagnana, 1988).

d. Fase proestrus

Merupakan fase persiapan untuk daur estrus selanjutnya yaitu fase estrus. Menandakan datangnya birahi dengan cairan involusi fungsional korpus luteum serta pembengkakan praovulasi folikel. Cairan terkumpul didalam uterus, dan uterus menjadi kontraktil. Preparat apus vagina didominasi oleh sel-sel epitel berinti yang muncul secara tunggal atau berbentuk lapisan dan terjadi pemasakan folikel. Fase ini terjadi selama 12 jam. Pada akhir fase ini, tikus betina mulai menerima pejantan (Turner dan Bagnana, 1988).

Perubahan daur estrus tikus mudah diamati dengan usap vagina, yang mana daur estrus tersebut merupakan petunjuk ovulasi. Dengan mengamati tiap-tiap fase di atas, maka tikus dapat dikawinkan tepat pada masa suburnya (akhir masa proestrus sampai estrus). Dengan cara demikian besar kemungkinan bahwa

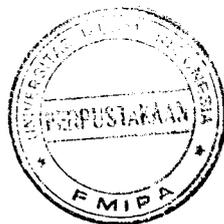
tikus tersebut akan hamil dari binatang dapat digunakan untuk uji teratogenik dan uji anti fertilitas (Turner dan Bagnana, 1988).

Fase	Dinding Vagina	Usap Vagina	Durasi (jam)	Perilaku
Estrus			12	Siap menerima tubuh pejantan
Matestrus			21	Tidak bersedia menerima pejantan.
Diestrus			57	Tidak bersedia menerima pejantan.
Proestrus			12	Di akhir masa ini betina mulai menerima pejantan.

Gambar 5. fase daur estrus (Fox dan Laird, 1970)

4. Uraian tentang anatomi fisiologi organ kelamin wanita dan siklus menstruasi

Organ reproduksi dibagi atas dua bagian, yaitu : alat kelamin luar (*genitalia externa*) dan alat kelamin dalam (*genitalia interna*).



a. *Genitalia externa*

Meliputi semua organ-organ yang didapat antara *os pubis*, *ramus inferior* dan *perineum*, ialah :

- 1). *Mons Veneris*
- 2). *Labia Majora dan Labia Minora*
- 3). *Clitoris*
- 4). *Vestibulum*
- 5). *Hymen*
- 6). *Urethra*
- 7). Beberapa kelenjar lender (*Bartholini dan Skene*)

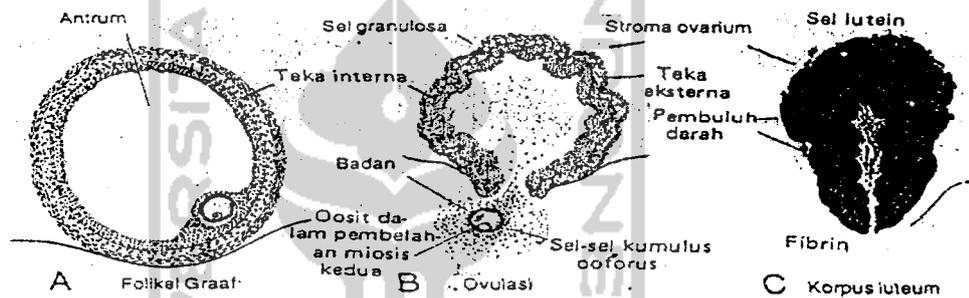
b. *Genitalia Interna*

- 1). *Vagina*
- 2). *Uterus*
- 3). *Tuba Uterina Pallopi*
- 4). *Ovarium*

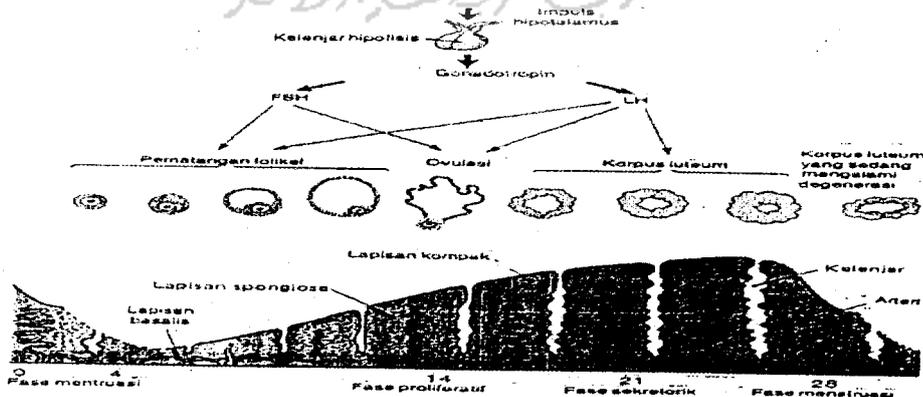
Pada masa pubertas, wanita mulai mengalami daur bulanan yang teratur. Daur yang dikenal sebagai daur seksual, ini diatur oleh hipotalamus. Hormon pelepas gonadotropin (GnRH) yang dihasilkan oleh hipotalamus bekerja pada sel kelenjar hipofisis anterior, yang selanjutnya akan mengeluarkan hormon gonadotropin. Hormon-hormon ini, hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinisasi (LH), merangsang dan mengatur perubahan berkala dalam ovarium. Pada awal setiap daur ovarium, 5-15 folikel primordial mulai tumbuh di bawah pengaruh FSH. Dalam keadaan normal, hanya satu dari folikel-folikel ini yang

mencapai kematangan sempurna, dan hanya satu oosit saja yang dikeluarkan, yang lainnya mengalami degenerasi dan menjadi atretik (Sadler.T.W.,1997).

Pada setiap daur ovarium, sejumlah folikel mulai tumbuh, tapi hanya satu yang mencapai kematangan sempurna, dan hanya satu oosit yang dikeluarkan pada saat ovulasi. Pada saat ovulasi, oosit berada dalam pembelahan meiosis kedua dan dilapisi oleh zona pelusida dan beberapa sel granulose. Melalui kegiatan penyapuan yang dilakukan fimbrae tuba, oosit dibawa ke saluran telur rahim (Sadler.T.W.,1997).



Gambar 6. A. Folikel Graaf tepat sebelum pecah. B. Ovulasi. Oosit, yang sedang memulai pembelahan meiosis keduanya, dikeluarkan dari ovarium bersama dengan banyak sekali sel kumulus ooforus. Sel folikel yang tertinggal di dalam folikel kolaps, berdiferensiasi menjadi sel-sel luteal. C. Korpus luteum. Perhatikan ukuran korpus luteum yang besar, yang disebabkan oleh hipertrofi dan kumpulan lipid didalam sel-sel granulosa dan sel teka interna. Rongga folikel yang tersisa diisi dengan fibrin (Sadler.T.W.,1997).

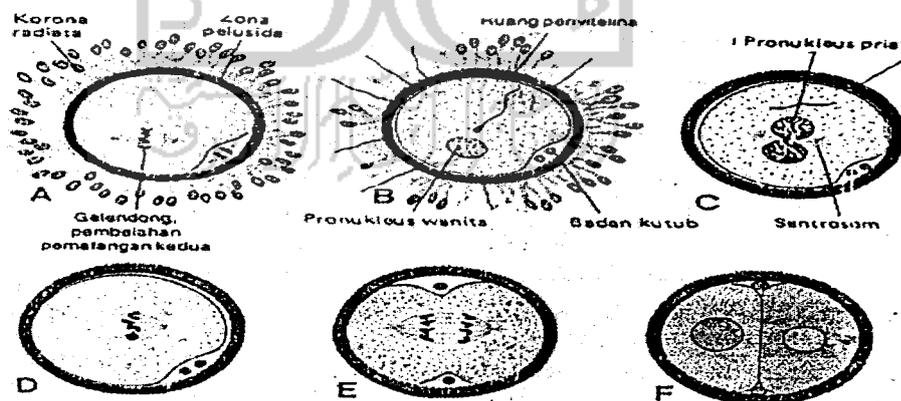


Gambar 7. Skematik perubahan-perubahan yang berlangsung pada selaput lender rahim (endometrium) selama daur haid biasa yang tidak menghasilkan pembuahan. (Sadler.T.W.,1997).

Selama spermatozoa mampu membuahi oosit, mereka harus menjalani :

- a. Proses kapitasi, yang menghilangkan suatu penutup glikoprotein serta protein plasma dari semen kepala spermatozoa.
- b. Reaksi Akrosom, pada saat ini dilepaskan hialuronidase dan zat serupa tripsin untuk menembus korona radiata, zona pelusida, dan selaput sel oosit.

Segera setelah sperma memasuki oosit, oosit menyelesaikan pembelahan miosis keduanya dan membentuk pronukleus wanita, zona pelusida menjadi tidak dapat ditembus lagi oleh spermatozoa lainnya, kepala spermatozoa terpisah dari ekor, membengkak, dan membentuk pronukleus pria. Setelah pronukleus dilipatgandakan DNA-nya, kromosom pihak ayah dan ibu bercampur, membelah secara longitudinal dan menjalani pembelahan mitosis, sehingga terbentuklah tingkat dua sel. Hasil pembuahan adalah pengembalian jumlah kromosom yang diploid, penentuan jenis kelamin kromosom, dimulainya pembelahan (Sadler.T.W.,1997).



Gambar 8. A. Oosit segera setelah ovulasi, yang memperlihatkan gelendong pembelahan meiosis kedua. B. Spermatozoa memasuki oosit yang telah melakukan pembelahan kedua. Kromosom oosit tersusun dalam suatu nucleus vesikuler, pronukleus wanita. Kepala beberapa sperma tertanam di zona pelusida. C. Pronukleus betina dan jantan. D dan E. Kromosom menjadi tersusun pada gelendong, memisah secara longitudinal, dan bergerak ke arah kutub yang berlawanan (Sadler.T.W.,1997).

Pembelahan merupakan serangkaian pembelahan mitosis, yang menghasilkan bertambahnya jumlah sel, Blastomer, yang menjadi semakin kecil pada setiap pembelahan. Setelah tiga kali pembelahan, blastomer mengalami pemampatan menjadi sebuah bola sel mampat yang mengelompok menjadi lapisan dalam dan lapisan luar. Blastomer yang mampat tersebut membentuk sebuah morula. Ketika morula memasuki rongga rahim pada hari ketiga atau keempat setelah pembuahan, mulailah terlihat sebuah rongga, dan terciptalah blastokista. Massa sel dalam, yang terbentuk pada saat pemampatan akan berkembang menjadi embrionya sendiri dan terletak di satu kutub blastokista tersebut. Massa sel telur mengelilingi sel-sel dalam tersebut serta rongga blastokista dan akan membentuk trofoblas (Sadler.T.W.,1997).

Fungsi reproduksi wanita dapat dibagi menjadi 2 tahap :

1. Persiapan tubuh wanita untuk menerima pembuahan dan kehamilan.
2. Masa kehamilan

Organ utama dari traktus reproduksi wanita, yang paling penting diantaranya adalah ovarium, tuba fallopi, uterus dan vagina. Kira-kira setiap 28 hari, hormon gonadotropik dari kelenjar hipofisis anterior menyebabkan folikel yang baru mulai tumbuh didalam ovarium. Satu dari folikel ini akhirnya menjadi matang dan berovulasi pada hari ke-14 dari siklus seksual. Selama pertumbuhan folikel akan disekresi banyak estrogen (Guyton dan Hall, 1997).

Setelah ovulasi, sel-sel sekretorik pada folikel berkembang menjadi korpus luteum yang mengekresi sejumlah besar hormon wanita, progesteron dan estrogen. Setelah 2 minggu kemudian, korpus luteum akan bergenerasi, sedangkan

hormon ovarium yaitu estrogen dan progesteron akan sangat berkurang jumlahnya dan akan terjadi menstruasi . Keadaan ini diikuti dengan siklus ovarium yang baru (Guyton dan Hall, 1997).

Siklus menstruasi bergantung pada interaksi yang kompleks antara tiga kelenjar endokrin. Hormon menentukan frekuensi ovulasi dan kesiapan untuk kopulasi. Spesies monoestrus akan mengalami ovulasi dan melakukan kopulasi sekali dalam setahun, sedangkan spesies poliestrus mengalami pengulangan siklus ini sebanyak beberapa kali setahun. Primata mempunyai beberapa siklus menstruasi yang meluruhnya endometrium pada akhir setiap siklus. Siklus menstruasi pada manusia terjadi adanya interaksi kompleks antara hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Siklus tersebut normalnya mempunyai lama yang bervariasi antara 25 dan 35 hari (rata-rata 28 Hari) (Guyton dan Hall, 1997).

Siklus ini dapat dibagi menjadi 3 fase :

a. Fase folikular

Sebuah folikel mulai membesar dipengaruhi oleh FSH. Kadar hormon E_2 pada minggu pertama fase folikular akan tampak rendah, kemudian kenaikannya bersamaan dengan pembesaran folikel E_2 mencapai kadar maksimalnya 24 jam sebelum puncak LH dan FSH serta membuat hipofisis menjadi sensitif terhadap GnRH. LH dilepaskan sebagai respon terhadap kadar E_2 yang tinggi dengan cara umpan balik positif. Pemberian berkelanjutan preparat estrogen dengan dosis yang tinggi secara oral sebagai preparat kontrasepsi oral akan menekan pelepasan LH serta FSH dan menghambat kerja GnRH terhadap hipofisis. Kadar progesteron sangat rendah pada fase folikular.

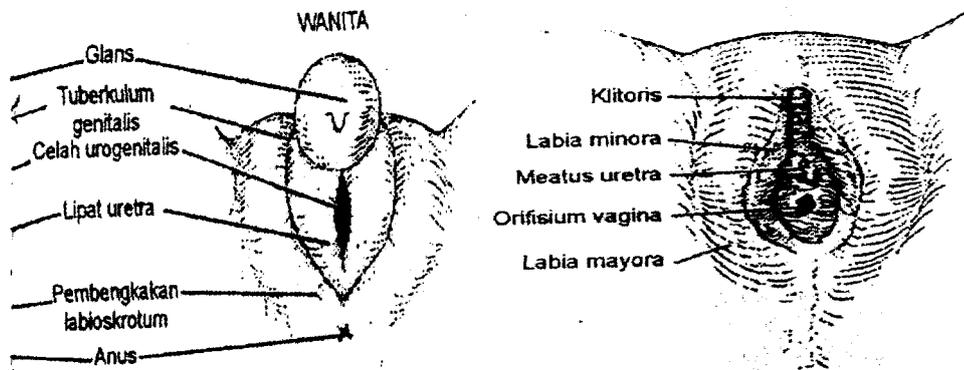


Puncak kadar LH menandai akhir fase folikular dan mendahului peristiwa ovulasi, yaitu 16-18 jam sebelumnya (Murray,*et al.*, 1997).

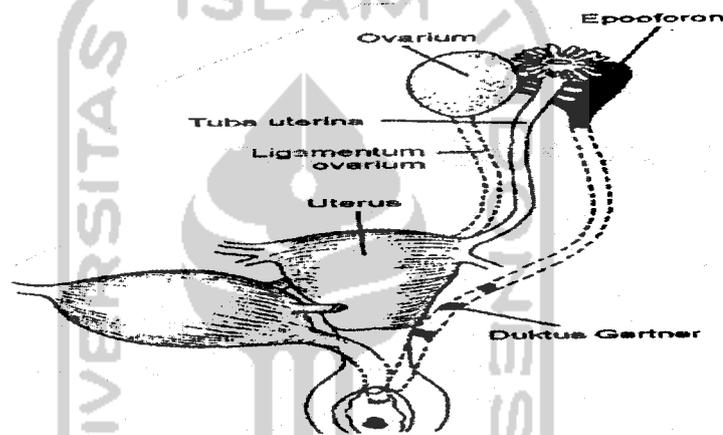
b. Fase luteal

Setelah ovulasi, sel granulosa dari folikel yang mengalami ruptur akan mengadakan luteinisasi dan membentuk korpus luteum, yaitu sebuah struktur yang segera memulai produksi progesteron dan estradiol. Puncak kadar estradiol berada di sekitar pertengahan fase luteal dan kemudian menurun sampai suatu kadar yang sangat rendah. Hormon utamanya pada bagian luteal siklus tersebut adalah progesteron berfungsi untuk menyiapkan dan mempertahankan endometrium sekretorik yang melaksanakan pemberian awal nutrisi bagi blastosit berimplantasi. LH diperlukan untuk pemeliharaan awal korpus luteum, dan hipofisis akan memasok hormon ini selama sekitar 10 hari. Jika terjadi implantasi pada hari ke-22 sampai ke-24 dari siklus rata-rata, fungsi LH ini akan diambil alih oleh HCG (korionik gonadotropin), yaitu suatu hormon plasenta yang sangat menyerupai LH dan dibuat oleh sel sitotrofoblast dari embrio awal yang berimplantasi. HCG merangsang sintesis progesteron lewat korpus luteum sampai plasenta membuat sejumlah besar hormon steroid ini. Bila tidak terdapat implantasi dan HCG, korpus luteum akan mengalami regresi dan terjadi peristiwa menstruasi, setelah endometrium meluruh, siklus haid yang baru akan dimulai lagi. Fase luteal biasanya mempunyai panjang 14 ± 2 hari. Variasi pada panjang siklus ini hampir selalu disebabkan oleh perubahan fase folikular (Murray,*et al.*, 1997).

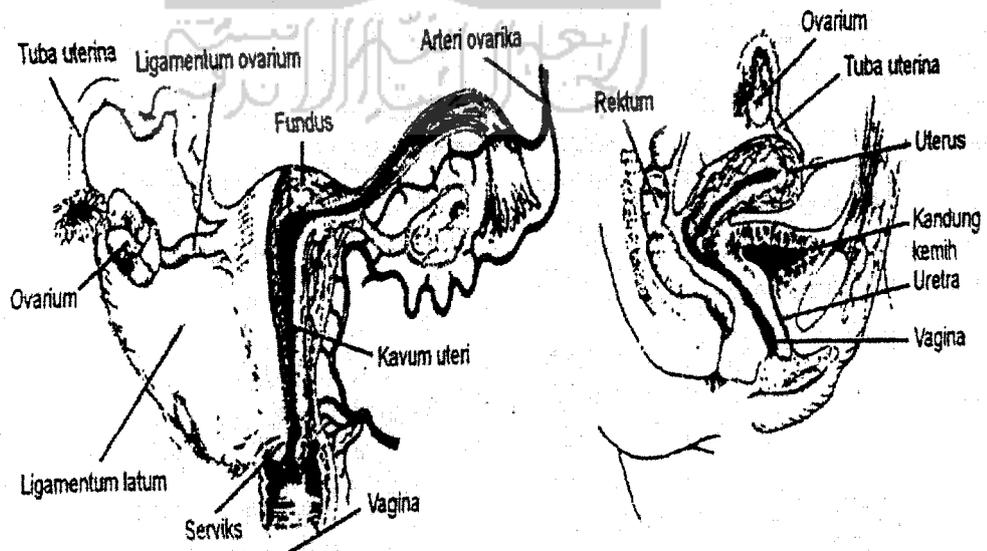
c. Fase menstruasi



Gambar 9. Genitalia eksterna wanita (Guyton, 1997)



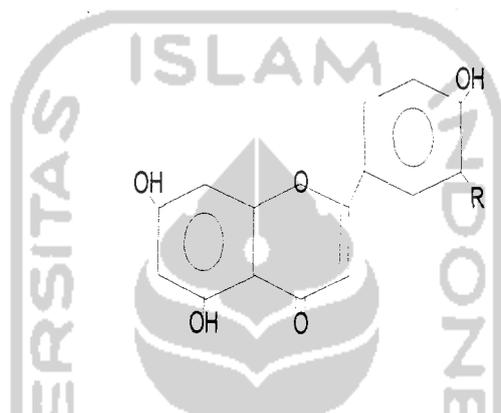
Gambar 10. Genitalia interna wanita (Guyton, 1997)



Gambar 11. Organ reproduksi wanita

5. Flavon

Flavon termasuk golongan flavonoid. Flavonoid menurut strukturnya merupakan turunan senyawa induk flavon yang terdapat berupa tepung putih pada tumbuhan primula dan semuanya mempunyai sejumlah sifat yang sama (Harborne 1997). Flavon penyebarannya terutama ko-pigmen tanaman warna dalam bunga sianik dan asianik tersebar luas dalam daun.



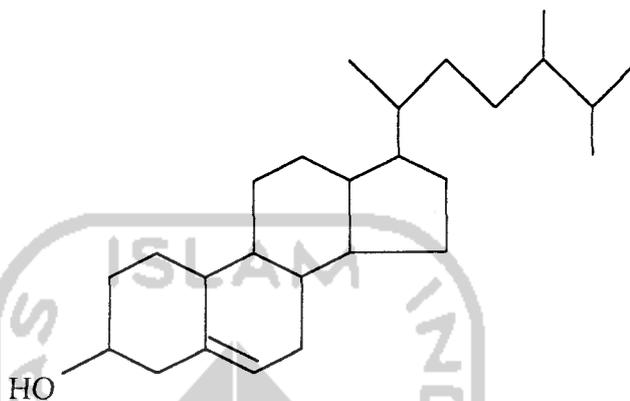
Gambar 12. Struktur kimia Flavon

Flavon termasuk senyawa nonsteroid yang berasal dari tanaman, ternyata juga memperlihatkan aktivitas estrogenik. Sehingga dapat digunakan sebagai kontrasepsi oral alternatif dan untuk mengatur siklus haid dan peluruh haid (Harborne, 1987).

6. Steroid

Sterol adalah triterpena yang kerangka dasarnya sistem cincin siklopentana perhidrofenantrena. Dahulu sterol terutama dianggap sebagai senyawa satwa (sebagai hormon kelamin, asam empedu dan lain-lain). Tetapi pada tahun-tahun terakhir ini makin banyak senyawa tersebut yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan. Memang tiga senyawa yang biasa disebut fitosterol mungkin terdapat pada setiap tumbuhan tinggi sitosterol (β - sitosterol),

stigmasterol dan kampesterol. Steroid memiliki aktivitas estrogenik sehingga kemungkinan dapat menimbulkan efek antifertilitas. Salah satu dari steroid adalah beta-sitosterol (Anonim 2003^c)



Gambar 13. Struktur Beta-Sitosterol

Beta sitosterol adalah suatu unsur kuat yang ditemukan secara alami di dalam banyak sayur-mayur. Ini juga kadang-kadang dikenal sebagai phytosterol di dalam sitosterol adalah suatu campuran alkohol sayur-mayur dan merupakan produksi dari tumbuhan (Anonim 2003^b).

Beta sitosterol adalah suatu bahan gizi yang mempunyai suatu cakupan luas yang bermanfaat bagi kesehatan. Khususnya, hasil studi klinis bahwa senyawa ini mempunyai suatu pengaruh kuat pada kesehatan prostata pada pria (Anonim 2003^b).

Beta-sitosterol telah ditambahkan pada Produk Kesehatan untuk memperbaiki jaringan dan serum yang mengandung kelebihan kolesterol. Riset telah menunjukkan bahwa beta-sitosterol memblok penyerapan kolesterol. Androstendione adalah suatu estrogen yang pertama kali di produksi di dalam tubuh, dan tersedia di dalam konsentrasi tinggi pada lapisan lemak pada wanita

yang kelebihan berat badan. Suatu konsentrasi kolesterol yang tinggi ditemukan di dalam lapisan lemak, yang mana menyediakan segudang estrone. Androstendione dikonversi oleh estrone ke dalam endogen estrogen. Artinya bahwa estrogen sedang dibuat dari jaringan badan sebagai ganti indung telur. Peningkatan estrogen di dalam tubuh dapat menyebabkan pengurangan cairan, pembengkakan dada, peningkatan berat badan dan banyak gejala lain. Hal ini dipercaya bahwa beta-sitosterol dapat mengurangi efek ini (Anonim 2003^c).

Suatu usaha yang dilakukan untuk menemukan estrogen di dalam kayu telah ditaksir oleh berbagai penelitian secara *invitro* dan *invivo*. Estrogen yang dihasilkan oleh kayu, antara lain beta-sitosterol, yang digunakan pada dua bentuk sel kanker dada secara *invitro*. Beberapa campuran, seperti beta-sitosterol, adalah estrogenik di dalam manusia dan ikan, tetapi beberapa *phytoestrogens*, seperti betulin dan pinosylvin adalah estrogenik hanya di dalam manusia (Anonim,2003^b).

7. Hormon steroid

Hormon ialah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke peredaran darah untuk mempengaruhi jaringan secara spesifik. Jaringan yang dipengaruhi (*organ target*) umumnya terletak jauh dari tempat hormon tersebut dihasilkan, misalnya hormon pemacu folikel FSH (*follikel stimulating hormone*) yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior yang hanya merangsang jaringan tertentu di ovarium.

Hormon semisintetik didapat dengan mengubah struktur kimia hormon alam secara sederhana. Hormon sintetik dan semisintetik dibuat dengan tujuan

untuk mendapatkan sifat tertentu yang tidak dimiliki oleh hormon alam, misalnya tahan terhadap enzim pencernaan, masa kerja yang lebih panjang atau efek samping yang lebih ringan. Hal ini dimungkinkan karena analog sintetik atau semisintetik rumus kimianya tidak dikenali oleh enzim pemecah, tetapi masih dapat berikatan dengan reseptor spesifik hormon alami. Analog hormon adalah zat sintetik yang berikatan dengan reseptor hormon.

Beberapa zat dapat mempengaruhi sintesis, sekresi maupun kerja hormon pada sel target. Pengaruh ini dapat berupa rangsangan maupun hambatan, dengan hasil akhir berupa peningkatan atau penurunan aktivitas hormon bersangkutan. Obat atau zat kimia yang menghambat sintesis, sekresi maupun kerja hormon pada reseptornya disebut antagonis hormon (Ascobat, 1995).

Hormon dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu :

1. Hormon kelenjar, yaitu hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar-kelenjar endokrin, seperti kelenjar adrenal, *pituitary*, tiroid, pankreas dan gonad.
2. Hormon jaringan, yaitu hormon yang dihasilkan oleh jaringan, contoh : histamin, norepineprin dan serotonin.

Hormon mempunyai struktur kimia bervariasi, seperti steroid, peptide, turunan asam amino aromatik dan asam lemak (Siswandono dan Purwanto, 2000).

Hormon Steroid adalah hormon yang mengandung inti steroid. Sedikit modifikasi struktur, seperti perubahan atau pemasukan gugus fungsional pada posisi berbeda dari inti steroid, kemungkinan menyebabkan perubahan aktivitas biologis. Hormon yang mengandung inti steroid antara lain adalah hormon-

hormon yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal bagian korteks adrenal bagian korteks yaitu :

1. Hormon Adrenokortikoid

Hormon ini merupakan hormon steroid yang pengeluarannya dipengaruhi oleh *adreno cortico tropin hormone* (ACTH) yang berasal dari *pituitary anterior*. Hormon ini dibagi menjadi dua yakni :

a. Hormon Mineralokortikoid

Mekanisme kerja hormon ini berhubungan dengan metabolisme elektrolit dan air. Hormon ini memelihara fungsi normal ginjal, yaitu dengan mengatur pemasukan ion natrium dan pengeluaran ion kalium.

b. Hormon Glukokortikoid

Mekanisme kerja berhubungan dengan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak serta dapat merangsang sintesis glukosa dan glikogen.

2. Hormon Kelamin

Hormon kelamin pada umumnya merupakan turunan steroid, molekulnya bersifat planar dan tidak lentur. Kerangka dasarnya adalah siklopentanaperhidrofenantrena yang bersifat kaku (*rigid*). Hormon kelamin dibagi dalam empat kelompok yaitu :

a. Hormon Androgen

Hormon androgen, seperti testosteron dan dihidrotestosteron, terutama dihasilkan oleh testis, dan dalam jumlah lebih kecil oleh korteks adrenal dan ovarium. Pada laki-laki hormon androgen mempunyai beberapa fungsi fisiologis, seperti mengontrol perkembangan dan

pemeliharaan organ kelamin, mempengaruhi kemampuan penampilan seksual, untuk pertumbuhan tulang rangka dan otot rangka, dan merangsang perkembangan masa pubertas.

b. Hormon Estrogen

Estrogen adalah hormon kelamin wanita, pada wanita diproduksi oleh ovarium, plasenta, dan korteks adrenalis sedang pada laki-laki diproduksi oleh testis dan korteks adrenalis. Diklinik hormon estrogen digunakan untuk kontrasepsi oral, biasanya digabung dengan hormon progestin (Siswandono dan Purwanto, 2000). Fungsi utamanya juga berhubungan erat dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder, terutama pada wanita. Pada pria produksi hormon ini tidak sebanyak pada wanita (Suherman,1995).

Estrogen endogen pada manusia terdiri dari estradiol, estriol dan estron. Pada wanita, estrogen secara langsung mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan alat kelamin primer yaitu vagina, serviks, uterus dan tuba falopii juga mempengaruhi ciri-ciri kelamin sekunder yakni terlihat pada anak perempuan masa pubertas, pada masa ini terjadi perubahan bentuk tubuh yang khas (Suherman,1995).

Pengaruh estrogen yang spesifik ialah perubahan siklik pada wanita dewasa, sesuai kadar hormon ovarium dan gonadotropin, yaitu siklus haid (Suherman,1995).

c. Hormon Progestin

Progestin adalah hormon kelamin wanita. Secara alamiah dikeluarkan oleh korpus luteum dan plasenta. Bagian terbesar dari progestin alami adalah

progesteron, sebagai hasil biosintesis kolesterol. Progesteron biasanya berhubungan dengan estrogen, terlibat dalam beberapa proses fisiologis penting, seperti perdarahan pada menstruasi normal dan lain sebagainya (Suherman,1995).

8. Mekanisme kerja hormon steroid

Hormon steroid melewati membran sel masuk ke dalam sitoplasma setiap sel, baik sel target hormon steroid maupun sel lainnya. Tetapi hormon steroid hanya terdapat didalam sel target yaitu dalam sitoplasmanya. Bila hormon steroid berikatan dengan reseptor sitoplasma maka kompleks hormon-reseptor tersebut dengan atau tanpa modifikasi akan ditransportasi ke tempat kerjanya (*sites of action*) didalam inti sel yaitu pada kromatin (Ascobat,1995).

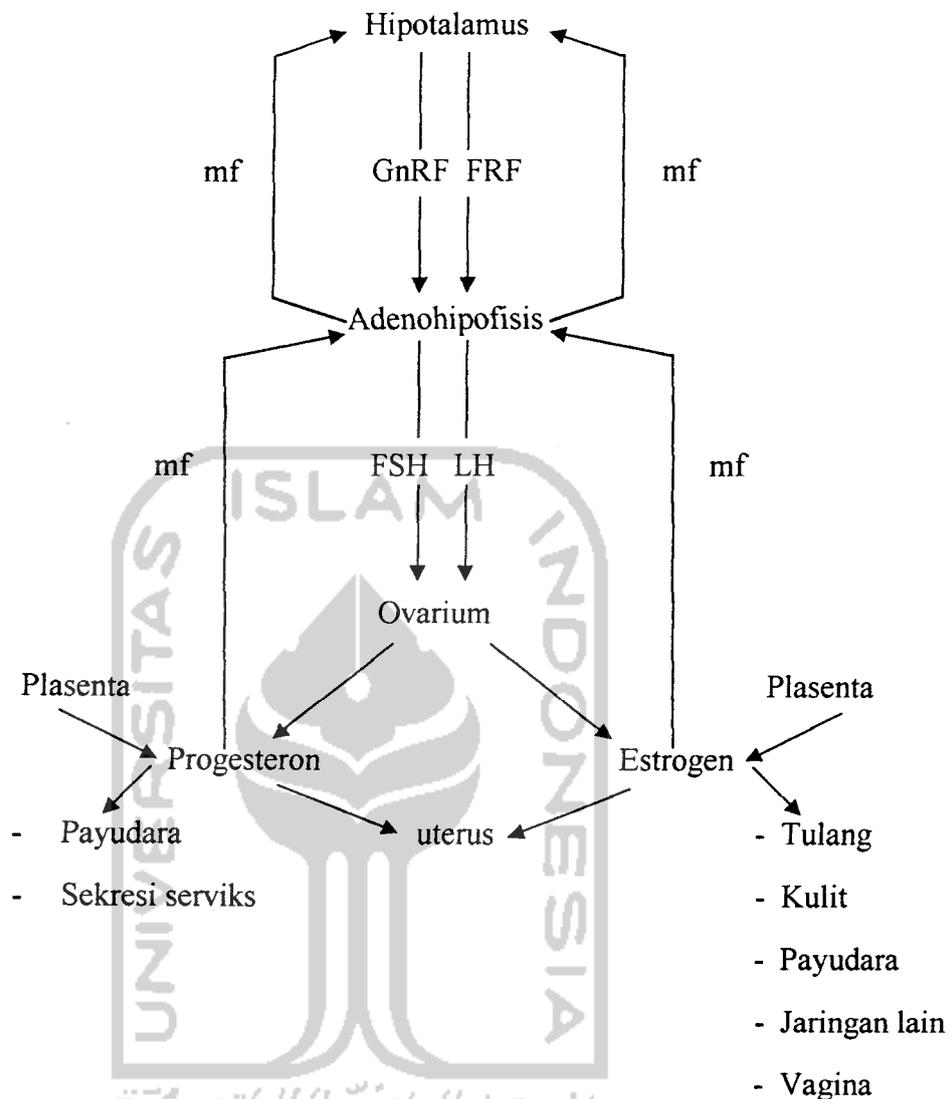
9. Obat kontrasepsi

Pada tahun 1925, telah diisolasi dari ekstrak ovarium wanita, senyawa-senyawa hormon estrogen dan progestin yang ternyata berfungsi untuk mengatur siklus menstruasi. Pada tahun 1930, beberapa peneliti melaporkan bahwa pemberian secara parenteral dari progesteron, suatu hormon progestin, dapat menghambat ovulasi pada tikus, kelinci dan marmot. Sturgis dan Albright (1940) mengemukakan suatu konsep bahwa hormon progestin atau estrogen dapat digunakan untuk mencegah ovulasi pada wanita, kombinasi kedua hormon tersebut mempunyai keefektifan kontrasepsi yang tinggi.

Dalam mekanisme kerja obat kontrasepsi diperlukan pengetahuan fisiologi siklus menstruasi. Siklus menstruasi dikontrol oleh sistem yang terintegrasi dan melibatkan dua gonadotropin yaitu *Luteinizing Hormone* (LH)

dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), yang berasal dari adenohipofisis, dua hormon hipotalamus, *FSH Release Factor* (FRF) dan gonadorelin (GnRH), ovarium dan saluran reproduksi. FRF dan GnRH dapat merangsang pengeluaran LH dan FSH dari adenohipofisis, sedang LH dan FSH merangsang ovarium untuk memproduksi hormon estrogen dan progesterin (Siswandono dan Purwanto,2000).

Pada hari pertama menstruasi, kadar estrogen dan progesterin dalam plasma rendah. LH dan FSH merangsang beberapa folikel ovarium sehingga berkembang lebih cepat dibanding yang lain. Sesudah beberapa hari hanya satu folikel yang dapat berkembang terus. Sel granula folikel mulai memproduksi estrogen yang dapat menyebabkan penebalan endometrium uterus. Setelah 14 hari, kadar LH, FSH dan estrogen dalam plasma mencapai maksimum. Peningkatan kadar LH menyebabkan pemecahan folikel, melepaskan ovum yang masak. Dibawah rangsangan LH, folikel berubah menjadi korpus luteum dan mulai mengeluarkan progesteron tersebut dapat menghambat kerja hipotalamus dan adenohipofisis melalui mekanisme proses penghambatan kembali (*feed back mechanism*) dan merangsang pembentukan endometrium uterus. Pada hari ke 25, bila tidak terjadi fertilisasi, korpus luteum mengalami degenerasi, produksi hormon menurun sehingga tidak dapat memelihara vaskularisasi endometrium dan terjadi menstruasi (Siswandono dan Purwanto,2000).



Keterangan :

GnRH : *Gonadotropin Releasing Hormone Gonadorelin.*

FSH : *Folicle Stimulating Hormone Folotropin*

FRF : *Folotropin Releasing Factor*

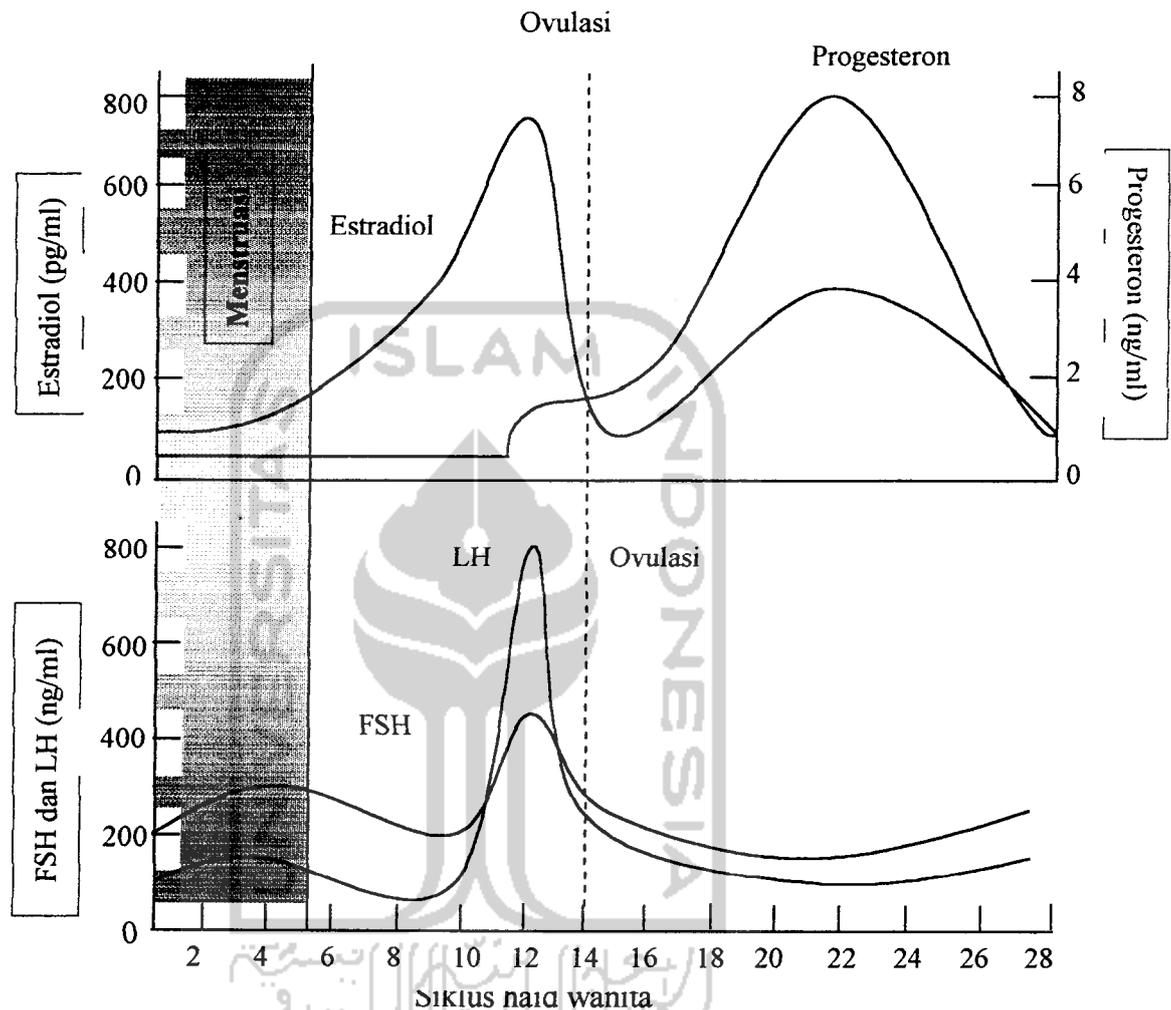
LH : *Luteinizing Hormone, Lutropin*

mf : *mekanisme feedback (penghambatan kembali)*

Gambar 14. Hubungan antara hipotalamus, kelenjar pituitary, ovarium dan saluran reproduksi dalam siklus menstruasi.

Cara kerja hormon progesterin dan estrogen sebagai kontrasepsi adalah mencegah ovulasi dengan cara menekan produksi LH dan FSH melalui

mekanisme proses penghambatan kembali. Hal ini dapat terjadi karena adanya kadar hormon progesterin dan estrogen yang tinggi di tubuh.



Gambar 15. Kadar hormon ovarium dan gonadotropin dalam plasma siklus seksual wanita normal

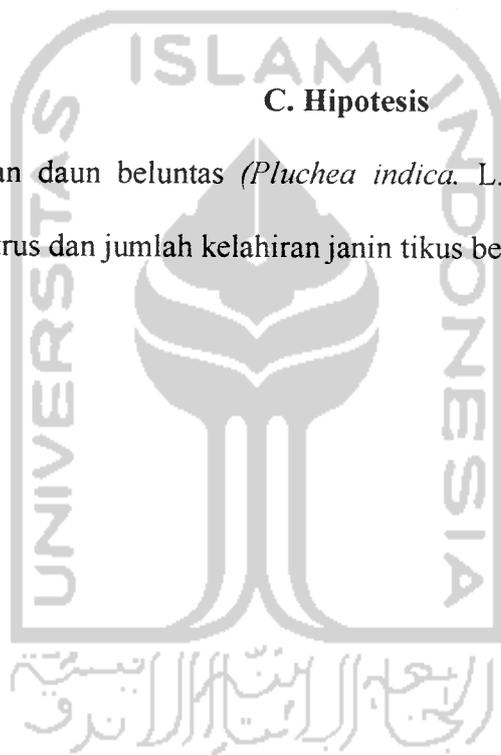
B. Landasan Teori

Daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) dalam penggunaannya sebagai obat tradisional mempunyai khasiat sebagai peluruh haid dan datang haid tidak teratur. Senyawa-senyawa yang terkandung didalamnya seperti steroid dan flavon memiliki aktifitas estrogenik yang mana didalam tubuh juga terdapat hormon steroid khususnya hormon kelamin. Karena strukturnya yang mirip dengan

hormon steroid tersebut maka akan mempengaruhi aktivitas dari hormon kelamin tersebut terutama hormon estrogen atau progesterin yang berperan dalam proses siklus estrus pada tikus dan berpengaruh pada jumlah kelahiran janin sehingga diduga daun *P. indica* berkhasiat sebagai antifertilitas maka lebih lanjut dapat digunakan sebagai obat kontrasepsi oral alternatif. Telah dilakukan penelitian oleh Willys (1990) mengenai uji fertilitas daun beluntas pada mencit betina.

C. Hipotesis

Rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*, L.Less) mempunyai pengaruh pada siklus estrus dan jumlah kelahiran janin tikus betina galur Wistar.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Alat yang digunakan

- a. Alat penyari : panci rebusan dan kompor
- b. Alat untuk apus vagina : pipet tetes ujung tumpul dan halus
- c. Alat untuk deteksi siklus estrus : pipet tetes, mikroskop, obyekglass dan deglass.
- d. Alat untuk pembedahan : Seperangkat alat bedah, spuit injeksi, jarum oral, kaca pembesar, alat-alat gelas, mikroskop (Olimpus BH-2 Jepang).

2. Bahan yang digunakan

- a. Bahan utama yang digunakan pada penelitian ini adalah daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) yang berasal dari Purwosari, Sinduadi, Mlati, Sleman. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM.
- b. Bahan-bahan lain antara lain bahan untuk rebusan aquades, bahan untuk apus vagina larutan natrium klorida 0.9 % p.a diproduksi oleh Otsuka Jepang, dan aquades (Laboratorium Farmasi FMIPA, UII), bahan untuk deteksi siklus estrus metilen blue 1 % p.a (E. Merck Jerman) dan etanol teknis (E. Merck Jerman) dan bahan untuk pembedahan eter p.a (BHD Inggris) serta bahan pakan BR₂.

- c. Bahan Pil KB sebagai kontrol positif yang mengandung levonorgestrel 0,15 mg dan etinil estradiol 0,03 mg diproduksi oleh PT. Schering Indonesia-Jakarta as lisensi Schering AG, Germany.

3. Hewan percobaan

Digunakan tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) galur Wistar berumur antara 3-4 bulan, sehat, perawan, berat badan 150-250 gram sebanyak 40 ekor. Beberapa pejantan dari galur Wistar digunakan pula untuk mengawini tikus betina. Semua hewan uji diperoleh dari UPHP (Unit Pengembangan Hewan Percobaan) UGM dan bahan pakan BR₂. Dibiakkan dan diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium Farmakologi Jurusan Farmasi F.MIPA UII.

B. Cara Penelitian

1. **Determinasi tanaman** dilakukan dengan menggunakan buku acuan *Flora of Java* (Backer dan Van Den Brink, 1965). Determinasi dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.
2. **Pengumpulan dan pembuatan bahan uji**

Bahan daun *P. indica* yang diperoleh dari Purwosari, Sinduadi, Mlati, Sleman. Penyiapan bahan uji rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less). Daun dikumpulkan pada bulan Desember pada saat tanaman berbunga. Daun dicuci dengan air mengalir. Dididihkan sejumlah air pada panci setelah mendidih masukkan daun beluntas (*Pluchea indica*. L.Less) 94,5 gram dalam 100 ml air ditunggu sampai mendidih, kemudian disaring.

3. Persiapan Hewan Uji

a. Pemilihan hewan uji

Pemilihan hewan uji berkaitan dengan umur, berat badan, keperawanan, keteraturan daur estrus, dan jumlah anak, tikus yang digunakan berumur 3-4 bulan yang mempunyai berat badan 150-250 gram.

Hewan uji yang diadaptasikan adalah tikus putih galur Wistar yang sehat, dan beberapa tikus jantan dengan galur yang sama. Hewan yang akan dikawinkan dipilih yang masih perawan dan mempunyai daur estrus yang sudah teratur.

b. Pengelompokan hewan uji

Setelah hewan uji diadaptasikan dengan suasana kandang, hewan uji kemudian dikelompokkan dalam dua kelompok peringkat dosis yang diberikan dan satu kelompok dosis untuk kontrol positif dan satu kelompok dosis untuk kontrol negatif dan masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus.

4. Pengamatan siklus estrus

Untuk pengamatan siklus estrus ini digunakan hewan uji yaitu tikus putih betina galur Wistar. Dalam hal ini perlu diperhatikan sehat, dewasa, umur dan berat badannya. Tikus putih betina yang memenuhi syarat tersebut dan telah dibiakkan dan diadaptasikan dengan lingkungan Laboratorium Farmakologi Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia selama satu minggu. Hewan uji sebelum diberi perlakuan rebusan daun beluntas, diseleksi tikus yang memiliki keteraturan daur estrus 4-5 hari selama 15 hari. Catat keteraturan daur

estrus tersebut pada setiap fase, sebagai perbandingan perubahan siklus estrus setelah perlakuan daun beluntas. Kemudian dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Tiap-tiap tikus pada masing-masing kelompok diberikan perlakuan secara oral sekali sehari selama 15 hari. Perlakuan yang diberikan yaitu perlakuan I diberi aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif. Perlakuan II diberi rebusan daun beluntas (*P.indica.L.Less*) setara dengan daun 945 mg /KgBB. Perlakuan III diberikan rebusan daun beluntas (*P.indica.L.Less*) setara dengan daun 9450 mg /KgBB. Perlakuan IV diberikan Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif. Selama perlakuan diberikan, siklus estrus diobservasi setiap hari pada jam 08.00 pagi melalui apus vagina dengan cara sebagai berikut : Digunakan pipet tetes yang mempunyai ujung tumpul dan halus diisi dengan larutan NaCl 0.9 % dalam air suling. Masukkan pipet tetes ke liang vagina. Dalam keadaan pipet tetes tetap tertekan tunggu sebentar agar larutan fisiologis tersebut tercampur dengan cairan vagina. Selanjutnya lepaskan tekanan pada pipet agar larutan fisiologis tersebut tersedot kedalam pipet. Larutan fisiologis yang tersedot tersebut agak keruh berarti itu merupakan cairan apus vagina. Diteteskan cairan apus vagina yang didapat pada gelas obyek. Kemudian diberi satu tetes larutan metilen blue 1 % dalam etanol untuk pewarnaan agar mempermudah pengamatan. Kemudian diamati tipe-tipe sel epitel apus vagina di bawah mikroskop. Kemudian siklus estrus hasil pengamatan dicatat dan dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif dan dianalisis secara statistik dengan *ANOVA* satu jalan dengan

taraf kepercayaan 95 % dan apabila ada perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji statistik *The Least Significant Difference (LSD) Method*.

5. Pengamatan jumlah kelahiran janin

Untuk pengamatan jumlah kelahiran ini digunakan hewan uji yaitu tikus betina putih galur Wistar. Dalam hal ini perlu diperhatikan sehat, dewasa, umur dan berat badannya. Tikus putih betina yang memenuhi syarat tersebut dan telah dibiakkan dan diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium Farmakologi Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia selama satu minggu.

Tikus yang memenuhi syarat dan normal yang memiliki keteraturan daur estrus 4-5 hari. Sebelum hewan uji dikawinkan dibuat apusan vagina untuk menentukan masa subur dari tikus betina sehingga dapat dipastikan bahwa hewan uji tersebut dalam fase akhir proestrus dan awal estrus sehingga dapat kawin. Pada fase tersebut tikus dikawinkan dengan tikus jantan pada sore harinya dan dilakukan pembuktian perkawinan dengan pencarian sperma pada cairan apus vagina pada pagi harinya. Jika terdapat sperma berarti hari ke-0 dari kebuntingan. Betina yang terbukti kawin disuntikkan secara oral selama 10 hari pertama kebuntingan sekali sehari setiap hari dengan perlakuan sebagai berikut :

Perlakuan yang diberikan yaitu perlakuan I diberi aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif. Perlakuan II diberi rebusan daun beluntas (*P.indica.L.Less*) setara dengan daun 945 mg / KgBB. Perlakuan III diberikan rebusan daun beluntas (*P. indica.L.Less*) setara dengan daun 9450 mg / KgBB. Perlakuan IV diberikan Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif.

Setelah kebuntingan berusia 21 hari yakni 12-14 jam sebelum waktu kelahiran normal dilakukan pembedahan secara caesar. Sebelum dibedah tikus di anastesi dengan eter. Bila sudah kolaps, tikus dipindahkan ke kotak operasi. Kulit perut bagian bawah dan daging perut digunting kearah samping atas sampai bagian perutnya terbuka semua. Korpus luteum dan uterus dikeluarkan dan keduanya dipisah untuk memudahkan pengamatan. Dinding uterus digunting secara longitudinal, janin dikeluarkan dan dipisahkan dari plasentanya, dan masing-masing dipisahkan dari lendir yang melindunginya. Uterus dipisahkan dari jaringan lemak dan lendir yang menyelubungi janinnya. Dihitung jumlah kelahiran, korpus luteum, dan tempat implantasinya. Kemudian dicatat dan dibandingkan dengan kontrol negatif dan kontrol positif dan data tersebut dianalisis dengan uji statistik *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % dan jika ada perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji statistik LSD.

6. Penentuan peringkat dosis

- a. Peringkat dosis rebusan daun beluntas (*Pluchea indica*. L. Less) ditentukan berdasarkan hasil orientasi. Peringkat dosis I kurang lebih setengah dari dosis terapi yaitu dosis terendah yang diduga dapat menimbulkan efek antifertilitas., sedangkan peringkat dosis II kurang lebih lima kali dosis terapi yaitu dosis tertinggi yang diduga dapat menimbulkan efek antifertilitas. Penentuan peringkat dosis ini berdasarkan hasil konversi manusia dengan tikus dari dosis terapi pada manusia. Perhitungannya sebagai berikut :



Dosis terapi pada manusia 50 Kg adalah 15 gram (Dalimartha, 1999).

$$\begin{aligned} \text{Dosis terapi pada manusia 70 Kg} &= 70 / 50 \times 15 \text{ gram daun beluntas} \\ &= 21 \text{ gram} \end{aligned}$$

Dosis pada Tikus 200 gram :

$$\begin{aligned} &= \text{Faktor konversi pada tikus} \times \text{Dosis terapi pada manusia 70 Kg} \\ &= 0.018 \quad \times \quad 21 \text{ gram} \\ &= 0.378 \text{ gram} \\ &= 0.378 \text{ gram} / 200 \text{ gram BB} \\ &= 378 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB} \\ &= 1890 \text{ mg} / \text{KgBB} \\ &= 378 \text{ mg} / 2 \text{ ml} \end{aligned}$$

378 mg / 2 ml merupakan dosis terapi yang di pejankan pada tikus dan 378 mg / 200 gram BB atau 1890 mg / KgBB merupakan dosis terapi hasil konversi manusia 70 Kg BB dan tikus 200 gram BB. Kemudian ditentukan peringkat dosisnya. Untuk peringkat dosis I adalah setengah dari dosis terapi yaitu 945 mg / KgBB dan peringkat dosis dua adalah lima kali dosis terapi yaitu 9450 mg / KgBB. Sebagai catatan berat tikus badan tikus berkisar antara 150-250 gram (Berdasarkan orientasi) .

b. Perhitungan dosis Pil KB :

$$\begin{aligned} &= 0.004536 \text{ mg} / 200 \text{ grám BB} \\ &= 0.02268 \text{ mg} / \text{Kg BB} \\ &= 0.004536 \text{ mg} / 1.26 \text{ ml} \end{aligned}$$

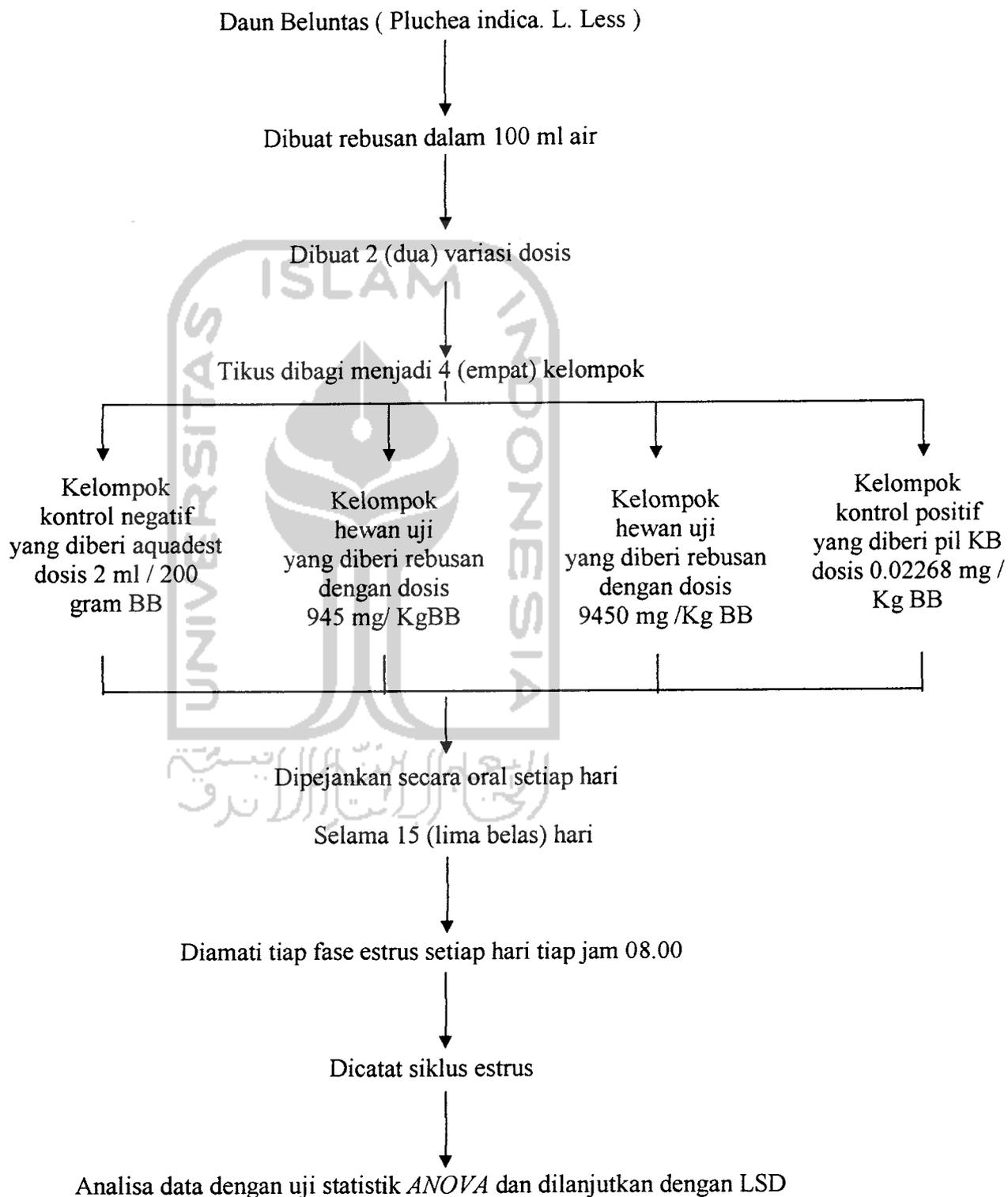
0.02268 mg / KgBB merupakan dosis yang dipejankan pada tikus. Stock dibuat dari Pil KB *Microgynon*, yang merupakan kombinasi progesteron dan estrogen yang mengandung levonorgestrel 0.15 mg dan etinil estradiol 0.03 mg. Stock Pil KB yang digunakan sebanyak 2 pil yang mengandung 0.30 mg levonorgestrel dan 0.06 etinil estradiol, digerus kemudian dilarutkan dalam 100 ml aquades. Jadi setiap 1 ml mengandung 0.0036 mg levonorgestrel dan etinil estradiol dan yang di pejankan pada tikus sebesar 0.004536 mg dalam 1.26 ml untuk tikus 200 gram BB.

7. Pembedahan

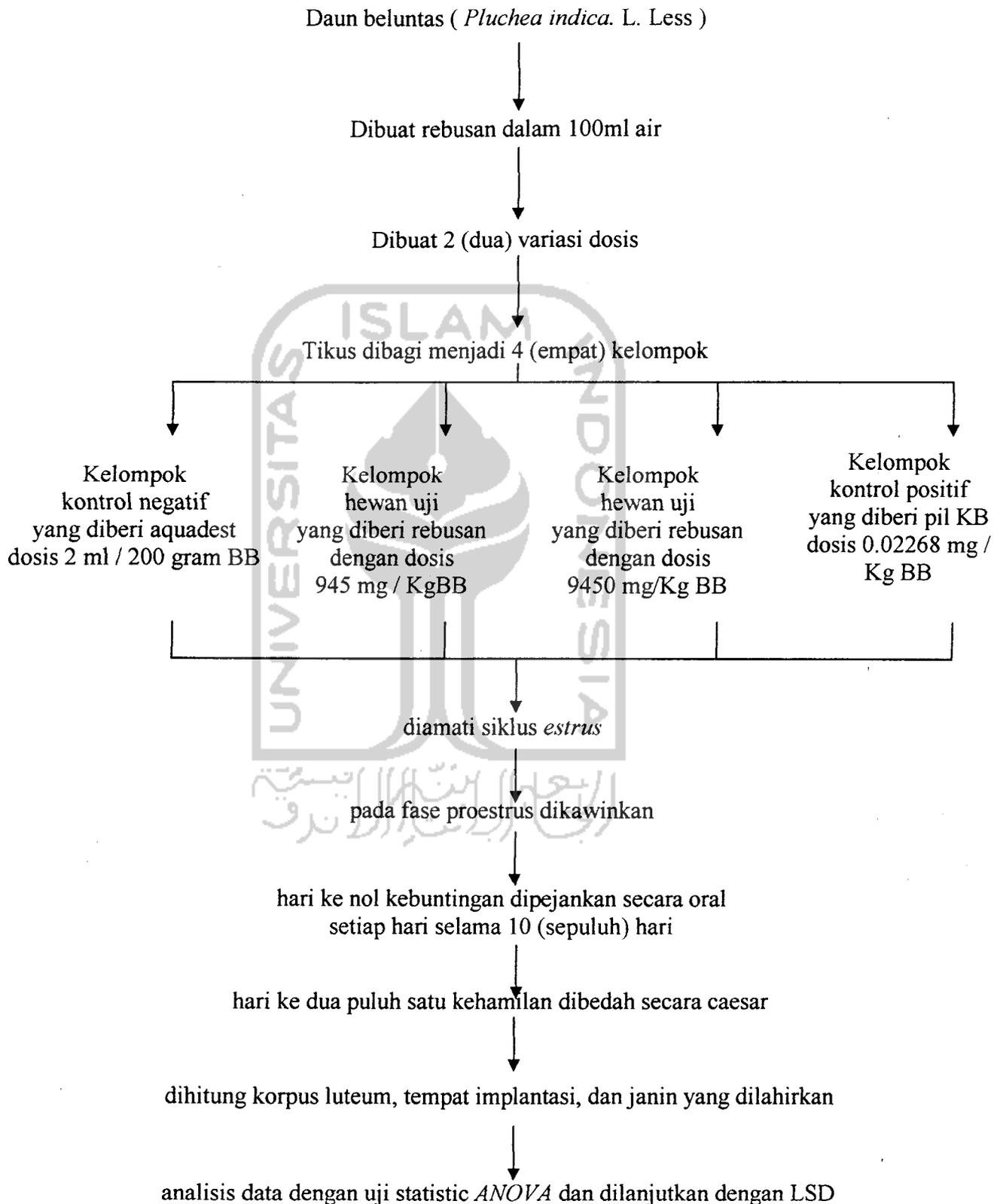
Masa pengamatan dimulai sejak diakhirinya masa bunting hewan uji, yakni 12-14 jam sebelum waktu kelahiran normal melalui bedah caesar, yaitu pada hari ke 21. Sebelum dibedah, tikus ditimbang berat badannya, kemudian dianestesi dengan eter. Bila sudah kolaps, tikus dipindahkan ke kotak operasi. Kulit perut bagian bawah dan daging perut digunting kearah samping atas sampai bagian perutnya terbuka semua. Korpus luteum dan uterus dikeluarkan dan keduanya dipisahkan untuk memudahkan pengamatan. Dinding uterus digunting secara longitudinal, janin dikeluarkan dan dipisahkan dari plasentanya, dan masing-masing dibersihkan dari lendir yang melindunginya. Uterus dipisahkan dari jaringan lemak dan lendir yang menyelubungi janinnya. Jumlah korpora luteum, jumlah janin, jumlah janin hidup, jumlah janin mati dan jumlah tempat implantasi dihitung. Kemudian dianalisis secara statistik dengan *ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95 % dan dilanjutkan dengan analisis LSD.

Jalannya penelitian secara garis besar dapat digambarkan dari skema berikut :

1. Pengamatan Siklus Estrus



2..Pengamatan Jumlah Kelahiran



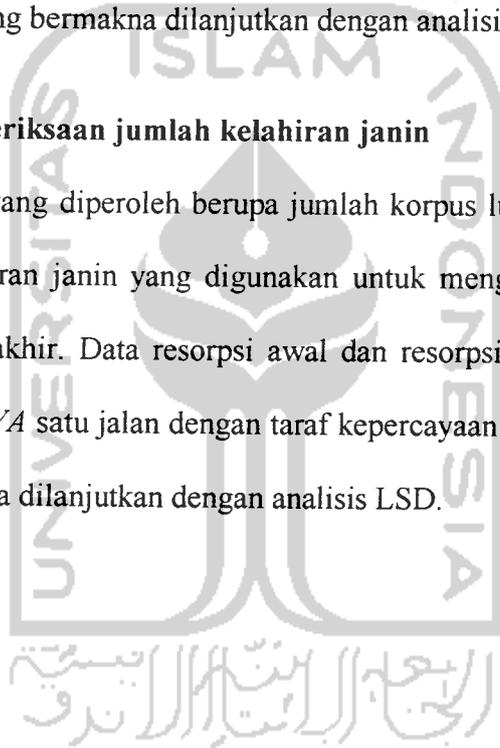
C. Analisis Hasil

1. Hasil pengamatan siklus estrus

Data yang didapat berupa lamanya masing-masing fase pada siklus estrus yang dialami pada tikus betina yang dipejankan rebusan daun beluntas dengan dosis 945 mg/ KgBB dan 9450 mg / KgBB, kemudian hasil pengamatan dianalisis dengan statistik *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % dan jika ada perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan analisis LSD.

2. Hasil pemeriksaan jumlah kelahiran janin

Data yang diperoleh berupa jumlah korpus luteum, tempat implantasi dan jumlah kelahiran janin yang digunakan untuk menghitung jumlah resorpsi awal dan resorpsi akhir. Data resorpsi awal dan resorpsi akhir di analisis dengan uji statistik *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % dan jika ada perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan analisis LSD.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Determinasi Tumbuhan

Sebagai langkah awal dalam penelitian ini perlu dilakukan determinasi terhadap tumbuhan yang digunakan dalam penelitian tersebut. Adapun determinasi tumbuhan *Pluchea indica*. L. Less dengan menggunakan buku acuan “*Flora of Java*” karangan Backer dan Van Den Brink (1965). Determinasi tanaman dilakukan sebelum pengumpulan bahan yang akan diteliti. Hal ini dilakukan untuk mengetahui kebenaran identitas tanaman yang akan digunakan sehingga menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan penelitian serta untuk mencegah kemungkinan tercampurnya bahan dengan tanaman lain.

Hasil determinasi tanaman beluntas dengan menggunakan acuan buku “*Flora of Java*” (Backer dan Van Den Brink, 1965) adalah sebagai berikut :

1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-15a-(Familia 8 : Tanaman dengan daun tunggal dan letak tersebar)-109b-119b-120b-128b-129b-135b-136b-139b-140b-142b-142b-146a-154a-(121.Compositae)-1a-2b-3b-4b-5a-6b-8b9b-10a- (8 : *Pluchea*) –P. *Indica* L. Less.

Dari hasil determinasi dan acuan pustaka maka dapat diindikasikan bahwa bahan untuk penelitian ini benar-benar daun *Pluchea indica*. L. Less .

B. Pengamatan Terhadap Perubahan Siklus Estrus

Penelitian pada siklus estrus ini dilakukan untuk konfirmasi kebenaran pemakaian empirik disamping melihat kemungkinan untuk dikembangkan sebagai bahan kontrasepsi oral alternatif. Pemakaian daun *Pluchea indica*. L. Less sebagai peluruh haid menimbulkan dugaan bahwa daun beluntas dapat mempengaruhi siklus estrus pada tikus putih betina galur Wistar..

Tabel II. Data (Purata \pm SE) pengaruh rebusan daun *Pluchea indica*. L. Less pada siklus Estrus tikus putih betina galur Wistar selama 15 hari.

Kelompok	Hewan uji (Tikus)	Pengamatan tiap fase siklus estrus (hari)			
		Metestrus	Diestrus	Proestrus	Estrus
I	1	3	6	3	3
	2	2	8	3	2
	3	3	6	3	3
	4	3	6	3	3
	5	3	7	2	3
	Rata-rata \pm SE	2,8 \pm 0,20	6,6 \pm 0,40	2,8 \pm 0,20	2,8 \pm 0,20
II	1	4	7	3	1
	2	3	9	1	2
	3	3	9	2	1
	4	3	9	2	1
	5	3	8	3	1
	Rata-rata \pm SE	3,2 \pm 0,20	8,4 \pm 0,40	2,2 \pm 0,37	1,2 \pm 0,20
III	1	4	10	1	0
	2	4	8	2	1
	3	5	9	1	0
	4	4	10	1	1
	5	4	9	1	1
	Rata-rata \pm SE	4,2 \pm 0,20	9,2 \pm 0,37	1,2 \pm 0,20	0,6 \pm 0,24
IV	1	3	9	2	1
	2	5	7	2	1
	3	3	8	3	1
	4	4	8	2	1
	5	3	9	1	2
	Rata-rata \pm SE	3,6 \pm 0,40	8,2 \pm 0,37	2,0 \pm 0,32	1,2 \pm 0,20

Keterangan :

- Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif
 Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/KgBB
 Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/KgBB
 Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa rebusan daun *Pluchea indica. L. Less*, dapat mempengaruhi siklus estrus pada tikus betina galur Wistar. Data pengaruh rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* pada siklus estrus seperti ditunjukkan pada tabel 1 tersebut terlebih dahulu dibandingkan dengan data siklus estrus yang teratur 4-5 hari sebelum di pejankan rebusan daun beluntas pada tikus yang sama. Ternyata rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dapat mengurangi fase proestrus dan fase estrus yang merupakan masa subur pada tikus, sedangkan fase metestrus dan fase diestrus yang merupakan masa tidak subur pada tikus bertambah (lampiran 10). Kemudian hasil analisis tersebut dibandingkan dengan kelompok kontrol.

1. Fase proestrus dan fase estrus

Fase ini merupakan masa kesuburan dari tikus. Pengaruh adanya senyawa yang menunjukkan efek antifertilitas berarti senyawa kimia tersebut mampu menghambat atau memperpendek terjadinya fase proestrus dan fase estrus jika dibandingkan dengan siklus estrus yang teratur sebelum diberi rebusan daun beluntas pada tikus yang sama (lampiran 10). Hal ini dimungkinkan karena adanya pengaruh pada organ-organ reproduksi seperti ovarium, uterus, dan juga tuba falopi. Ovarium relatif akan mengalami penurunan fungsi dimana pertumbuhan folikel dan korpus luteum terganggu serta sekresi hormon endogen menurun, sehingga pematangan sel telur dicegah dan ovulasi pun terhambat. Demikian pula

pada uterus akan menjadi lunak dan mengalami hipertrofi. Keadaan ini dipengaruhi oleh karena kadar estrogen dalam darah meningkat.

Pengaruh rebusan daun beluntas pada penghambatan fase proestrus dan fase estrus yang dianalisis dengan analisis *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0.05$) (lampiran 3) pada fase proestrus dan ($P < 0.05$) (lampiran 4) pada fase estrus. Artinya bahwa dosis ini mampu mempengaruhi perubahan pada fase proestrus dan fase estrus dari tikus. Kemudian uji dilanjutkan dengan analisis LSD.

Tabel III. Hasil analisis statistik LSD terhadap perbedaan jumlah hari fase Proestrus perlakuan I – IV

Perlakuan antar kelompok	Tingkat signifikansi
I - III	0.001*
II - III	0.024*
I - II	0.153
I - IV	0.063
II - IV	0.624
III - IV	0.063

Keterangan :

Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif

Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/KgBB

Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/KgBB

Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif

Tanda * : Menyatakan adanya perbedaan yang bermakna.

Hasil analisis LSD menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelompok I sebagai kontrol negatif dengan kelompok III. Dan ada perbedaan yang bermakna antara kelompok II dan kelompok III. Tapi tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok I dengan II dan IV, serta antara kelompok IV dengan kelompok II dan III. Dimana dilihat dari nilai rata-rata \pm SE pada fase proestrus Kelompok III adalah 1.2 ± 0.20 hari sedang pada pemberian kelompok I 2.8 ± 0.20 hari dan pemberian pada kelompok IV adalah 2.0 ± 0.32

hari. Nilai rata-rata \pm SE pada dosis ini lebih kecil dari kelompok I dan IV. Hal ini menunjukkan bahwa fase proestrus berlangsung lebih cepat. Namun jika dibandingkan dengan pemberian kelompok II tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok I, demikian juga bila dibandingkan dengan pemberian kelompok IV. Artinya bahwa daun beluntas tersebut belum bisa dikatakan dapat mempengaruhi pada penghambatan fase proestrus. Meskipun ada perbedaan antara kelompok III dan II serta kelompok I dan III. Hal ini dapat terjadi karena durasi dari fase proestrus ini hanya 12 jam sedangkan pengamatan siklus estrus satu hari sekali setiap jam 08.00, kemungkinan pengamatan fase proestrus terlampaui sehingga dapat mempengaruhi hasil analisis. Selain itu kemungkinan juga dapat dipengaruhi oleh faktor makanan yang diberikan yang mengandung hormon pertumbuhan dan karena jumlah tikus yang hanya lima pada setiap kelompoknya sehingga dapat mempengaruhi hasil analisis.

Tabel IV. Hasil analisis statistik LSD terhadap perbedaan jumlah hari fase Estrus perlakuan I – IV

Perlakuan antar kelompok	Tingkat signifikansi
I - II	0.000*
I - III	0.000*
I - IV	0.000*
II - III	0.063
II - IV	1.000
III - IV	0.063

Keterangan :

- Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif
 Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/KgBB
 Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/KgBB
 Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif
 Tanda * : Menyatakan adanya perbedaan yang bermakna.

Hasil yang didapat bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelompok I dengan II, III dan IV. Dilihat dari nilai rata-rata \pm SE terdapat perbedaan dalam

mempengaruhi jumlah hari pada fase estrus. Dimana terlihat bahwa pada pemberian kelompok III memberikan nilai yang paling kecil yakni 0.6 ± 0.24 hari sedangkan kelompok II rata-rata \pm SE sama dengan Pil KB yaitu 1.2 ± 0.20 hari. Tidak terjadi perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan III dan IV, dan antara kelompok III dan IV. Artinya bahwa antara kelompok II, III, dan IV memberikan pengaruh yang sama pada perubahan penghambatan fase estrus. Ini mungkin disebabkan adanya kandungan kimia steroid dan flavon yang memiliki aktifitas estrogenik pada daun beluntas.

2. Fase metestrus dan fase diestrus

Pengaruh rebusan *Pluchea indica*. L. Less pada fase metestrus dan fase diestrus dimana fase tersebut merupakan fase tikus dalam keadaan tidak subur, justru bertambah. Hasil analisis *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0.05$) (lampiran 5) pada fase metesrus dan ($P < 0.05$) (lampiran 6) pada fase diestrus, berarti fase metestrus dan fase diestrus diperpanjang oleh rebusan daun beluntas. Kemudian uji di lanjutkan dengan analisis LSD, hasil analisisnya dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel V. Hasil analisis statistik LSD terhadap perbedaan jumlah hari fase Metestrus perlakuan I – IV

Perlakuan antar kelompok	Tingkat signifikansi
I – III	0.002*
II – III	0.017*
I – IV	0.048*
I – II	0.301
III – IV	0,128
II – IV	0,301

Keterangan :

- Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif
 Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/KgBB
 Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/KgBB
 Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif
 Tanda * : Menyatakan adanya perbedaan yang bermakna.

Dari hasil analisis di atas bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelompok I dengan III dan IV. Kemudian ada perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan kelompok III. Sedangkan antara beluntas kelompok III dengan Pil KB tidak berbeda secara signifikan. Ini berarti efek yang ditimbulkan oleh kelompok III sama dengan Pil KB sebagai kontrol positif dalam perubahan pada fase metestrus. Dimana dilihat dari nilai rata-rata \pm SE pada fase metestrus kelompok III adalah 4.2 ± 0.20 hari sedang pada pemberian kelompok I 2.80 ± 0.20 hari. Sedangkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan I dan IV, artinya kelompok II tidak bisa mempengaruhi perubahan pada fase metestrus. Kemungkinan karena jumlah tikus yang digunakan setiap kelompok hanya 5 ekor sehingga dapat mempengaruhi hasil analisisnya.

Tabel VI. Hasil analisis statistik LSD terhadap perbedaan jumlah hari fase Diestrus perlakuan I – IV.

Perlakuan antar kelompok	Tingkat signifikansi
I – II	0.005*
I – III	0.000*
I – IV	0.010*
II – III	0.163
II – IV	0.720
III - IV	0.087

Keterangan :

- Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif
 Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/KgBB
 Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/KgBB
 Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif
 Tanda * : Menyatakan adanya perbedaan yang bermakna.

Hasil analisis yang didapat adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok I dengan II,III dan IV. Tidak terjadi perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan III dan IV, dan antara kelompok III dan IV. Artinya bahwa antara kelompok II, III, dan IV memberikan pengaruh yang sama pada perubahan fase diestrus. Berarti pemberian daun beluntas kelompok II dan III mempunyai pengaruh yang sama dengan Pil KB dalam mempengaruhi perubahan pertambahan fase diestrus. Ini mungkin disebabkan adanya kandungan kimia steroid dan flavon yang memiliki aktifitas estrogenik pada daun beluntas. Berarti bahwa potensi dari kedua variasi tersebut sama dalam mempengaruhi perubahan lamanya terjadinya fase diestrus dibandingkan dengan pemberian pil KB.

Dilihat dari nilai rata-rata \pm SE pada kedua perlakuan dosis tersebut dan pemberian pil KB nilai yang diperoleh lebih besar dari pemberian aquades, artinya bahwa dengan perlakuan tersebut fase diestrus menjadi semakin lama atau panjang.

Dapat dilihat bahwa pertambahan jumlah hari pada fase metestrus dan fase diestrus lebih besar pengaruhnya pada rebusan daun beluntas kelompok III, sehingga hal ini menunjukkan bahwa potensi antifertilitas kelompok III sama dengan Pil KB dalam menambah jumlah hari pada fase diestrus. Berdasarkan hasil penelitian bahwa daun beluntas dapat memperpendek fase estrus dan fase proestrus (masa subur) dari siklus estrus dan dapat memperpanjang fase metestrus

dan fase diestrus sehingga dapat dikembangkan menjadi bahan kontrasepsi oral alternatif.

C. Pengamatan Terhadap Jumlah Kelahiran Janin

Pada jumlah kelahiran janin ini pengamatan yang dilakukan meliputi resorpsi awal dan resorpsi akhir. Sesuai dengan berbagai tahap perkembangan janin, efek samping suatu obat dan pengaruh luar suatu obat yang biasanya bersifat letal, sehingga kebuntingan berakhir dengan abortus, jika pada tikus yaitu kebuntingan pada masa embriogenesis.

1. Resorpsi awal

Data jumlah resorpsi awal dapat dilihat pada table VI. Seperti yang diketahui bahwa jumlah resorpsi adalah hasil perhitungan yang melibatkan korpora luteum, tempat implantasi dan janin. Resorpsi awal yang dikenal merupakan selisih dari jumlah korpus luteum dan jumlah janin total. Dan pengertian ini diasumsikan bahwa resorpsi awal dapat terjadi sebelum janin sempat terwujud dalam uterus walaupun benih janin sudah ada. Hal ini dapat dilihat dari jumlah korpus luteum yang terdapat pada ovarium. Resorpsi awal ini terjadi pada saat ovum yang telah dibuahi belum sempat terimplantasi pada uterus. Data purata \pm SE resorpsi awal akibat pemberian rebusan daun beluntas dosis 945 mg / KgBB dan 9450 mg / KgBB serta Pil KB sebagai kontrol positif yang dipejankan pada 10 hari pertama kebuntingan.

Tabel VII. Data (purata \pm SE) resorpsi awal pada tikus akibat pemberian rebusan daun beluntas selama 10 hari pertama kebuntingan.

Subyek uji	RESORPSI AWAL			
	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
1	4	1	11	8
2	2	3	7	8
3	3	6	7	4
4	2	5	8	6
5	2	9	7	3
Rata-rata ± SE	2.6 ± 0.89	4.8 ± 3.03	8.00 ± 1.73	5.8 ± 2.28

Keterangan :

Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif

Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/Kg.BB

Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/Kg.BB

Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif

Dilihat dari rata-rata ± SE dari keempat perlakuan menunjukkan bahwa kelompok III menyebabkan resorpsi awal terbesar yaitu 8.00 ± 1.73 dibanding kelompok I, II dan IV. Hasil analisis dengan *ANOVA* satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0.05$) (lampiran 7). Kemudian analisis dilanjutkan dengan analisis LSD, hasil analisis LSD ini dapat dilihat pada tabel VII.

Tabel VIII. Hasil analisis statistik LSD perbedaan resorpsi awal perlakuan I – IV pada tikus betina galur Wistar

Perlakuan antar kelompok	Tingkat signifikansi
I – III	0.001*
I – IV	0.031*
II – III	0.031*
I – II	0.122
II – IV	0.469
III – IV	0.122

Keterangan :

Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif

Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/Kg.BB

Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/Kg.BB

Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif

Tanda * : Menyatakan adanya perbedaan yang bermakna.

Dari hasil analisis di atas bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelompok I dengan III dan IV. Kemudian ada perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan kelompok III. Sedangkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan I dan IV, artinya kelompok II tidak bisa mempengaruhi perubahan pada resorpsi awal. Kemungkinan disebabkan jumlah tikus yang digunakan pada setiap kelompok hanya 5 ekor sehingga dapat mempengaruhi hasil analisis. Hal ini menunjukkan bahwa resorpsi awal yang paling besar ditunjukkan dengan pemberian perasan daun beluntas kelompok III. Sedangkan antara beluntas kelompok III dengan Pil KB tidak berbeda secara signifikan. Ini berarti efek yang ditimbulkan oleh kelompok III sama dengan Pil KB sebagai kontrol positif pada resorpsi awal.

2. Resorpsi akhir

Resorpsi akhir merupakan selisih antara tempat implantasi dengan jumlah janin hidup. Resorpsi akhir menunjukkan tidak bisa berkembangnya janin pada tempat implantasi menjadi janin normal. Untuk tikus, jika ada janin yang tidak normal akan diresorpsi oleh induknya. Terkadang resorpsi tidak sempurna, sehingga dapat di temukan plasenta yang tidak mempunyai janin atau plasenta dengan daging yang masih tersisa atau janin akan terlahir cacat, tapi apabila janin terlahir cacat maka janin tersebut akan dimakan oleh induknya.

Tabel XI. Data (purata \pm SE) resorpsi akhir akibat pemberian rebusan daun beluntas dosis 945 mg / KgBB dan dosis 9450 mg / Kg BB serta Pil KB sebagai kontrol positif pada 10 hari pertama kehamilan.



Perlakuan	RESORPSI AKHIR			
	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV
1	0	0	4	3
2	0	2	3	5
3	1	0	1	1
4	1	1	2	2
5	0	1	1	1
Rata-rata ± SE	0.4 ± 0.55	0.8 ± 0.84	2.2 ± 1.3	2.4 ± 1.67

Keterangan :

Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif

Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/Kg.BB

Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/Kg.BB

Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif

Dilihat dari rata-rata ± SE dari keempat perlakuan menunjukkan bahwa kelompok III mempengaruhi perubahan resorpsi akhir terbesar yaitu 2.2 ± 1.3 dibanding kelompok I dan II. Tapi kelompok II dan III resorpsi akhirnya lebih kecil dari pada kelompok IV. Hasil analisis dengan ANOVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0.05$) (lampiran 8). Kemudian analisis dilanjutkan dengan analisis LSD, hasil analisis LSD ini dapat dilihat pada tabel IX.

Tabel X. Hasil analisis statistik LSD perbedaan resorpsi akhir perlakuan I – IV

Perlakuan antar kelompok	Tingkat signifikansi
I – III	0.027*
I – IV	0.016*
II – IV	0.047*
II - I	0.597
II - III	0.077
III - IV	0.791

Keterangan :

Kelompok I : Aquades dosis 2 ml / 200 gram BB sebagai kontrol negatif

Kelompok II : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 945 mg/Kg.BB

Kelompok III : Rebusan daun *Pluchea indica. L. Less* dosis 9450 mg/Kg.BB

Kelompok IV : Pil KB dosis 0.02268 mg / Kg BB sebagai kontrol positif

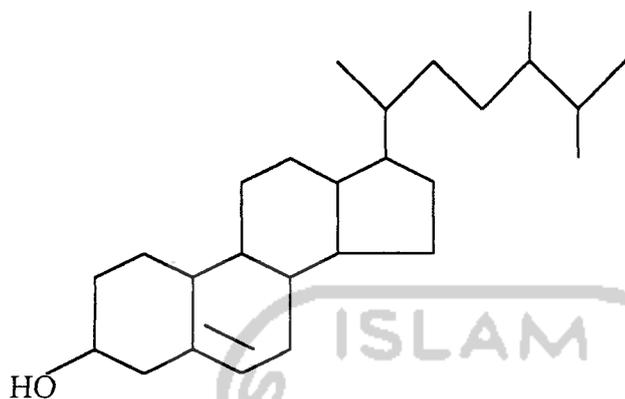
Tanda * : Menyatakan adanya perbedaan yang bermakna.

Dari tabel diatas bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kelompok I dengan kelompok III dan IV. Kemudian ada perbedaan yang bermakna antar kelompok II dengan kelompok IV. Tapi tidak terjadi perbedaan yang bermakna antara kelompok II dengan I dan III, dan antara kelompok III dan IV. Hal ini menunjukkan bahwa rebusan daun beluntas tidak bisa dikatakan mempunyai pengaruh terhadap perubahan resorpsi akhir pada tikus. Resorpsi akhir ini menunjukkan tidak bisa berkembangnya janin pada tempat implantasi menjadi janin normal. Artinya pengaruh rebusan daun beluntas pada resorpsi akhir tidak terlalu besar karena pemejanannya pada masa embriogenesis. Jika pemejanannya pada masa organogenesis kemungkinan pengaruh rebusan beluntas lebih besar pada resorpsi akhir. Kemungkinan di sebabkan karena jumlah tikus hanya 5 ekor setiap kelompok sehingga dapat mempengaruhi hasil analisisnya. Tapi pengaruhnya pada resorpsi awal besar untuk menyebabkan terjadinya abortus. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kandungan kimia dari daun beluntas yaitu steroid dan flavon yang diduga bersifat estrogenik atau disebabkan adanya penghambatan transfer makanan dari induk ke janin.

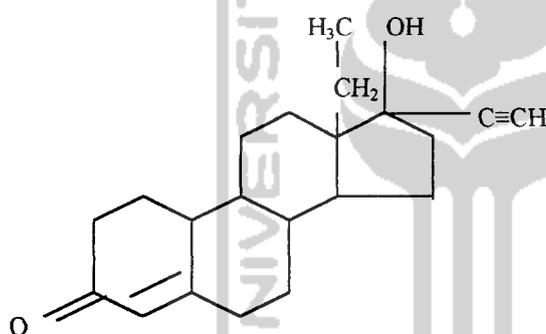
Perubahan yang terjadi pada vagina tikus yaitu perubahan pada proses-proses endokrin pada siklus estrus ini dipercaya disebabkan oleh turun naiknya dan perubahan antara hormon seks pada betina yakni estrogen dan progesteron, yang sebagian besar disintesis di dalam ovarium. Hormon estrogen dan progesteron termasuk hormon steroid kelamin dan sebagian besar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh rebusan daun beluntas terhadap siklus estrus dan jumlah kelahiran janin tikus betina galur Wistar. Hormon anti estrogen dapat menghambat atau memodifikasi kerja estrogen, antara lain bekerja secara antagonis kompetitif pada reseptor estrogen, menghambat estrogen-endogen, menyebabkan pendarahan haid, atrofi endometrium, kelenjar endoserviks berkurang, ovarium mengecil dan lain-lain. Hormon- hormon antiestrogen yang mana efek yang jelas pada penghambatan sekresi gonadotropin dari adenohipofisis yang mana merupakan kontrasepsi. Kerja hormon anti estrogen ini yaitu menghambat kerja dari estrogen dengan menaikkan kadar dari estrogen tersebut sehingga kadar FSH dan LH menjadi menurun melalui mekanisme umpan balik. Penggunaan hormon kelamin eksogen terus menerus dapat menyebabkan fungsi ovarium menurun, pertumbuhan folikel dan korpus luteum terganggu dan sekresi hormon endogen menurun. Daun beluntas yang mengandung steroid dan flavon yang memiliki aktifitas estrogenik. Mungkin kandungan kimia tersebut didalam tubuh ada yang bersifat sebagai antiestrogen sehingga dapat menyebabkan perubahan pada siklus estrus dan atrofi endometrium, sehingga secara empiris dapat digunakan untuk peluruh haid dan menggugurkan kandungan (*abortus*). Dapat dilihat kandungan kimia dari beluntas yang diduga mengandung steroid yang salah satunya adalah Beta sitosterol, mempunyai kemiripan struktur kimia dengan kandungan dari Pil KB yaitu norgestrel dan etinil estradiol. Sehingga untuk menimbulkan efek antifertilitas struktur kimia tersebut akan berikatan dengan reseptor yang sama sehingga

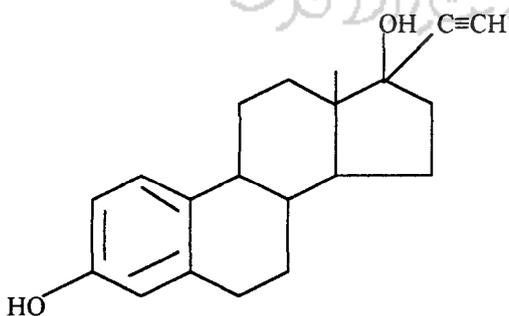
akhirnya menimbulkan efek yang sama pula yaitu antifertilitas. Struktur kimianya sebagai berikut :



Gambar 12. Struktur Beta-Sitosterol



Gambar 13. Struktur Norgestrel



Gambar 14. Struktur etinil estradiol

Karena daun beluntas mengandung steroid dan flavon yang mempunyai aktifitas estrogenik yang bersifat sebagai antiestrogen yang menyebabkan

terjadinya masa tidak subur menjadi lebih panjang jika pemberiannya saat tidak dikawinkan tapi jika pemberian daun beluntas setelah dikawinkan atau setelah terjadi konsepsi maka akan terjadi abortus atau janin yang dilahirkan jumlahnya berkurang. Jadi penelitian antara siklus estrus dan jumlah kelahiran janin hasilnya saling menguatkan satu sama lain untuk menegaskan bahwa daun beluntas dengan dosis 9450 mg/Kg.BB dapat dijadikan lebih lanjut menjadi salah satu alternatif obat kontrasepsi oral secara tradisional baik dengan menghambat terjadinya ovulasi maupun dengan mencegah terjadinya implantasi. Berarti tidak dapat dipungkiri bahwa agen-agen antifertilitas akan berefek di dalam ovarium dan uterus, dan hal ini tentu saja akan menimbulkan perubahan pada siklus reproduksinya.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan data dan analisis hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan :

1. Pemberian rebusan daun beluntas dosis 9450 mg / Kg BB berpengaruh terhadap siklus estrus dengan memperpendek fase estrus dan fase proestrus serta memperpanjang fase metestrus dan fase diestrus ($P < 0,05$).
2. Pemberian rebusan daun beluntas dosis 9450 mg / KgBB berpengaruh terhadap jumlah kelahiran janin, yakni melalui terjadinya resorpsi awal dan resorpsi akhir serta mencegah terjadinya proses implantasi dari ovum yang telah dibuahi dan menghambat perkembangan janin ($P < 0,05$).

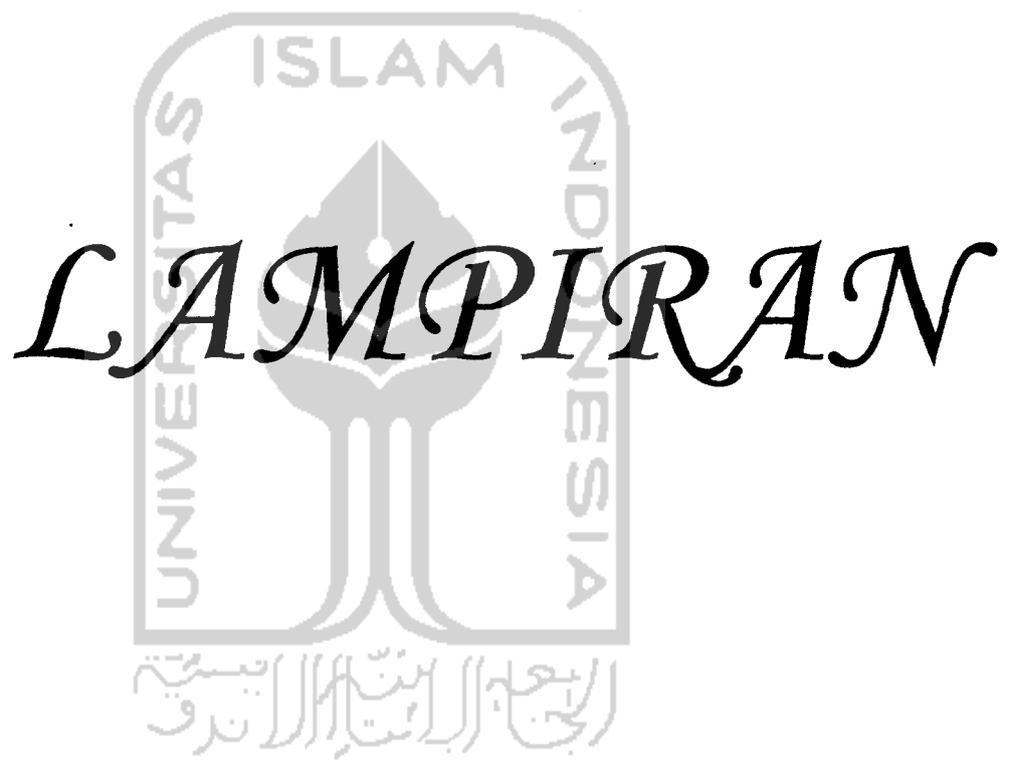
B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan uji teratogenik daun beluntas dengan menggunakan bentuk sediaan yang lain agar diketahui apakah dapat membuat janin menjadi cacat.
2. Perlu dilakukan penelitian pengaruh pemberian daun beluntas terhadap berat uterus dan kadar estrogen.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliadi, A., 1996, *Tanaman Obat Pilihan*, Cetakan Ke-1, Yayasan Sidowayan, Jakarta, 35.
- Anonim., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4 Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2003^a, *Obat Tradisional*, <http://www.manuervirtualive.net/obat.html> (diakses 24 Jul 2003).
- Anonim, 2003^b, *Phytosestrogen*, <http://www.soyonlineservice.co.nz/files/phyto.1html> (diakses 6 Mei 2003).
- Anonim, 2003^c, *Beta-Sitosterol*, <http://www.nutritionalsupplemen.info.com>. (diakses 24 juli 2003).
- Ascobat, P., 1995, *Hormon Adenohipofisis dalam Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, FK UI, Jakarta, 456-466.
- Backer, C.A., dan Van Den Brink, R.C.B., 1965, *Flora of Java (Spermatophyta only)*, Volume II, Wolters Noor dhff.N.V Groninger, The Netherlands, Netherland, 116,363,364,369,383.
- Carey, H.M., 1978 *cit* Nurlaila 1996, *Clinical Uses of Female Sex Steroids Butter Worths*, Sydney, Laporan penelitian kongres ilmiah XI ISFI, Farmasi UGM, Jogjakarta, 336.
- Dalimarta., 1999, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid I, Trubus Agriwijaya, Jakarta, 18.
- Fox, R.R. and Laird, C.W., 1970, *Sexual Cycles in Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Lea dan Febiger, Philadelphia, 116.
- Guyton, C. Arthur, M.D., dan John E. Hall., 1997, *Fisiologi Kedokteran*, Edisi 9, alih bahasa Dr. Irawati Setiawan, dkk, Penerbit EGC, Jakarta, 1283,1300,1305-1321.
- Harborne, J. B., 1987, *Metode Fitokimia : Penentuan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*, alih bahasa, Dr. Kosasih Padmawinata dan Dr. Iwang Soediro, Penyunting Dra. Sofita Niksolihin, ITB, Bandung, 84-93.
- Hafez, E. S.E., 1970, *Female Reproductive Organs in Fox, R.R. and Laird, C.W., 1970 Sexual Cycles in Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*, Lea dan Febiger, Philadelphia, 75-103.

- Murray K. R., 1997, *Biokimia Harper*, Edisi 25, alih bahasa , Dr Andry Hartono dan Dr. Anna P. Bani, editor Dr. Tiara M.N. Sikumbang, Penerbit EGC , Jakarta, 575.
- Nurlaila., 1996, *Efek embriotoksik daun Annona muricata (Sursak) dan Annona squamosa (Srikaya) pada tikus betina*, Laporan penelitian, Farmasi UGM, Jogjakarta
- Sadler, T.W., 1997, *Embriologi Kedokteran*, Alih bahasa, joko suyono, Editor, Davi,H.Ronardy, Penerbit EGC, Jakarta, 28-36.
- Sediatono dan Dyatmiko, W., 1986, *Profil Obat Tradisional Indonesia dan Arah Pengembangan dan Pelayanan Kesehatan Masyarakat*. Simposium Penelitian Tanaman Obat , Surabaya, 47.
- Soeradi, 1986, *Sediaan galenik*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan , Jakarta, 44.
- Siswandono dan Purwanto,B., 2000, *Hormon Steroid* bagian yang diambil dari Siswandono dan Sukardjo .B., dalam Kimia medisinal, Jilid II, Airlangga University Press, Surabaya, 423-451.
- Sturgis dan Alright, 1940, *Obat Kontrasepsi*, bagian yang diambil dari Siswandono dan Sukardjo dalam kimia medisinal, jilid II, Airlangga University Press, Surabaya, 452.
- Suherman, S.K., 1995, *Estrogen, Anti Estrogen, Progestin dan Kontrasepsi Oral* dalam Farmakologi terapi, Edisi 4, FK UI, Jakarta, 322-338.
- Tuchmann-Duplessis,H., 1976, *Embryonic Clinical Pharmacology*, In G.S. Avery (Eds) Drug Treatment Principles and Practice of Clinical Pharmacology And Therapeutic. 2nd Ed.83-94, Adis Press, Sydney dalam Nurlaila, 1996, Laporan penelitian kongres ilmiah XI ISFI, Farmasi UGM, Jogjakarta, 336.
- Turner, C.D. and Bagnana, G.T., 1988, *Endokrinologi Umum*, Diterjemahkan oleh Harsoyo, Airlangga University Press, Surabaya, 591-594.
- Willys, 1990 cit Dalimarta 1999, *Uji fertilitas daun Beluntas baik berupa perasan, infus, maserat dan ekstrak dengan alat soxlet pada mencit betina yang diberikan secara oral*, FMIPA UNHAS, 20.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar tanaman beluntas (*Pluchea indica*. L. Less)



BAGIAN BIOLOGI FARMASI
FAKULTAS FARMASI UGM

Alamat : Sekip Utara Jogjakarta
Telpon : 542738, 902568

SURAT KETERANGAN
Nomor : UGM/FA/ 35 /Ident/II/2004

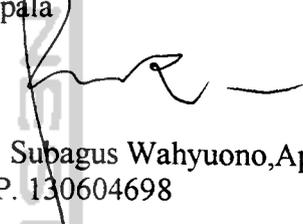
Yang bertanda tangan di bawah ini kepala Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM menerangkan bahwa :

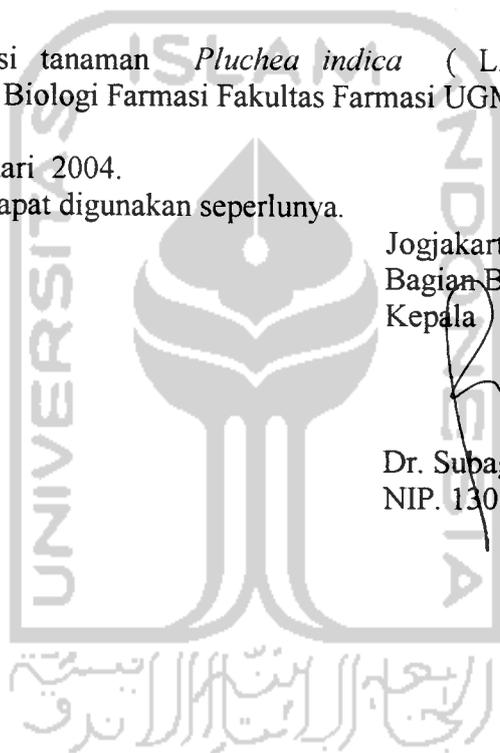
N a m a : Inarah Fajriyati
No. Mhs. : 613139

telah mengidentifikasi tanaman *Pluchea indica* (L.) Less. di Laboratorium Farmakognosi Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM.

Pada tanggal 5 Februari 2004.
Surat keterangan ini dapat digunakan seperlunya.

Jogjakarta, 7 Februari 2004
Bagian Biologi Farmasi
Kepala


Dr. Subagus Wahyuono, Apt
NIP. 130604698



Lampiran 3. Jumlah hari proestrus

Oneway

Descriptives

jumlah hari proestrus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
aquadest	5	2,80	,45	,20	2,24	3,36	2	3
Beluntas I	5	2,20	,84	,37	1,16	3,24	1	3
Beluntas II	5	1,20	,45	,20	,64	1,76	1	2
pil KB	5	2,00	,71	,32	1,12	2,88	1	3
Total	20	2,05	,83	,18	1,66	2,44	1	3

Test of Homogeneity of Variances

jumlah hari proestrus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,726	3	16	,551

ANOVA

jumlah hari proestrus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6,550	3	2,183	5,458	,009
Within Groups	6,400	16	,400		
Total	12,950	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: jumlah hari proestrus

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
aquadest	Beluntas I	,60	,40	,153	-,25	1,45
	Beluntas II	1,60*	,40	,001	,75	2,45
	pil KB	,80	,40	,063	-4,80E-02	1,65
Beluntas I	aquadest	-,60	,40	,153	-1,45	,25
	Beluntas II	1,00*	,40	,024	,15	1,85
	pil KB	,20	,40	,624	-,65	1,05
Beluntas II	aquadest	-1,60*	,40	,001	-2,45	-,75
	Beluntas I	-1,00*	,40	,024	-1,85	-,15
	pil KB	-,80	,40	,063	-1,65	4,80E-02
pil KB	aquadest	-,80	,40	,063	-1,65	4,80E-02
	Beluntas I	-,20	,40	,624	-1,05	,65
	Beluntas II	,80	,40	,063	-4,80E-02	1,65

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 4. Jumlah hari estrus

Oneway

Descriptives

jumlah hari estrus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
aquades	5	2,80	,45	,20	2,24	3,36	2	3
Beluntas I	5	1,20	,45	,20	,64	1,76	1	2
Beluntas II	5	,60	,55	,24	-8,01E-02	1,28	0	1
Pil KB	5	1,20	,45	,20	,64	1,76	1	2
Total	20	1,45	,94	,21	1,01	1,89	0	3

Lampiran 2 (lanjutan)

Test of Homogeneity of Variances

jumlah hari estrus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,561	3	16	,648

ANOVA

jumlah hari estrus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13,350	3	4,450	19,778	,000
Within Groups	3,600	16	,225		
Total	16,950	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: jumlah hari estrus

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
aquades	Beluntas I	1,60*	,30	,000	,96	2,24
	Beluntas II	2,20*	,30	,000	1,56	2,84
	Pil KB	1,60*	,30	,000	,96	2,24
Beluntas I	aquades	-1,60*	,30	,000	-2,24	-,96
	Beluntas II	,60	,30	,063	-3,60E-02	1,24
	Pil KB	,00	,30	1,000	-,64	,64
Beluntas II	aquades	-2,20*	,30	,000	-2,84	-1,56
	Beluntas I	-,60	,30	,063	-1,24	3,60E-02
	Pil KB	-,60	,30	,063	-1,24	3,60E-02
Pil KB	aquades	-1,60*	,30	,000	-2,24	-,96
	Beluntas I	,00	,30	1,000	-,64	,64
	Beluntas II	,60	,30	,063	-3,60E-02	1,24

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 5. Jumlah hari metestrus

Oneway

Descriptives

Jumlah hari Metestrus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Aquades	5	2,80	,45	,20	2,24	3,36	2	3
Beluntas I	5	3,20	,45	,20	2,64	3,76	3	4
Beluntas II	5	4,20	,45	,20	3,64	4,76	4	5
Pil KB	5	3,60	,89	,40	2,49	4,71	3	5
Total	20	3,45	,76	,17	3,09	3,81	2	5

Test of Homogeneity of Variances

Jumlah hari Metestrus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,174	3	16	,131

ANOVA

Jumlah hari Metestrus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5,350	3	1,783	5,095	,012
Within Groups	5,600	16	,350		
Total	10,950	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Jumlah hari Metestrus

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Aquades	Beluntas I	-,40	,37	,301	-1,19	,39
	Beluntas II	-1,40*	,37	,002	-2,19	-,61
	Pil KB	-,80*	,37	,048	-1,59	-6,80E-03
Beluntas I	Aquades	,40	,37	,301	-,39	1,19
	Beluntas II	-1,00*	,37	,017	-1,79	-,21
	Pil KB	-,40	,37	,301	-1,19	,39
Beluntas II	Aquades	1,40*	,37	,002	,61	2,19
	Beluntas I	1,00*	,37	,017	,21	1,79
	Pil KB	,60	,37	,128	-,19	1,39
Pil KB	Aquades	,80*	,37	,048	6,80E-03	1,59
	Beluntas I	,40	,37	,301	-,39	1,19
	Beluntas II	-,60	,37	,128	-1,39	,19

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 6. Jumlah hari diestrus

Oneway

Descriptives

jumlah hari diestrus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
aquadest	5	6,60	,89	,40	5,49	7,71	6	8
beluntas1	5	8,40	,89	,40	7,29	9,51	7	9
beluntas 2	5	9,20	,84	,37	8,16	10,24	8	10
pil KB	5	8,20	,84	,37	7,16	9,24	7	9
Total	20	8,10	1,25	,28	7,51	8,69	6	10

Test of Homogeneity of Variances

jumlah hari diestrus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,063	3	16	,979

ANOVA

Daur diestrus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17,800	3	5,933	7,911	,002
Within Groups	12,000	16	,750		
Total	29,800	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: jumlah hari diestrus

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
aquadest	beluntas1	-1,80*	,55	,005	-2,96	-,64
	beluntas 2	-2,60*	,55	,000	-3,76	-1,44
	pil KB	-1,60*	,55	,010	-2,76	-,44
beluntas1	aquadest	1,80*	,55	,005	,64	2,96
	beluntas 2	-,80	,55	,163	-1,96	,36
	pil KB	,20	,55	,720	-,96	1,36
beluntas 2	aquadest	2,60*	,55	,000	1,44	3,76
	beluntas1	,80	,55	,163	-,36	1,96
	pil KB	1,00	,55	,087	-,16	2,16
pil KB	aquadest	1,60*	,55	,010	,44	2,76
	beluntas1	-,20	,55	,720	-1,36	,96
	beluntas 2	-1,00	,55	,087	-2,16	,16

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 7. Jumlah resorpsi awal

Oneway

Descriptives

Resorpsi awal									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
aquades	5	2,60	,89	,40	1,49	3,71	2	4	
Beluntas I	5	4,80	3,03	1,36	1,03	8,57	1	9	
Beluntas II	5	8,00	1,73	,77	5,85	10,15	7	11	
Pil KB	5	5,80	2,28	1,02	2,97	8,63	3	8	
Total	20	5,30	2,79	,62	3,99	6,61	1	11	

Test of Homogeneity of Variances

Resorpsi awal				
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
1,730	3	16	,201	

ANOVA

Resorpsi awal						
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	75,400	3	25,133	5,524	,008	
Within Groups	72,800	16	4,550			
Total	148,200	19				

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Resorpsi awal

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
aquades	Beluntas I	-2,20	1,35	,122	-5,06	,66
	Beluntas II	-5,40*	1,35	,001	-8,26	-2,54
	Pil KB	-3,20*	1,35	,031	-6,06	-,34
Beluntas I	aquades	2,20	1,35	,122	-,66	5,06
	Beluntas II	-3,20*	1,35	,031	-6,06	-,34
	Pil KB	-1,00	1,35	,469	-3,86	1,86
Beluntas II	aquades	5,40*	1,35	,001	2,54	8,26
	Beluntas I	3,20*	1,35	,031	,34	6,06
	Pil KB	2,20	1,35	,122	-,66	5,06
Pil KB	aquades	3,20*	1,35	,031	,34	6,06
	Beluntas I	1,00	1,35	,469	-1,86	3,86
	Beluntas II	-2,20	1,35	,122	-5,06	,66

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 8. Jumlah resorpsi akhir

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
aquades	5	,40	,55	,24	-,28	1,08	0	1
Beluntas I	5	,80	,84	,37	-,24	1,84	0	2
Beluntas II	5	2,20	1,30	,58	,58	3,82	1	4
Pil KB	5	2,40	1,67	,75	,32	4,48	1	5
Total	20	1,45	1,39	,31	,80	2,10	0	5

Test of Homogeneity of Variances

Resorpsi akhir			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,059	3	16	,146

ANOVA

Resorpsi akhir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14,950	3	4,983	3,624	,036
Within Groups	22,000	16	1,375		
Total	36,950	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Resorpsi akhir

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
aquades	Beluntas I	-,40	,74	,597	-1,97	1,17
	Beluntas II	-1,80*	,74	,027	-3,37	-,23
	Pil KB	-2,00*	,74	,016	-3,57	-,43
Beluntas I	aquades	,40	,74	,597	-1,17	1,97
	Beluntas II	-1,40	,74	,077	-2,97	,17
	Pil KB	-1,60*	,74	,047	-3,17	-2,78E-02
Beluntas II	aquades	1,80*	,74	,027	,23	3,37
	Beluntas I	1,40	,74	,077	-,17	2,97
	Pil KB	-,20	,74	,791	-1,77	1,37
Pil KB	aquades	2,00*	,74	,016	,43	3,57
	Beluntas I	1,60*	,74	,047	2,78E-02	3,17
	Beluntas II	,20	,74	,791	-1,37	1,77

*. The mean difference is significant at the .05 level.



Lampiran 9. Data jumlah resorpsi awal

Hewan Uji	RESORPSI AWAL											
	Kelompok I			Kelompok II			Kelompok III			Kelompok IV		
	Σ KL	Σ JT	Σ RA									
1	9	5	4	12	11	1	14	3	11	14	6	8
2	10	8	2	15	12	3	15	8	7	13	5	8
3	10	7	3	14	8	6	11	4	7	15	11	4
4	11	9	2	15	10	5	13	5	8	16	10	6
5	12	10	2	12	3	9	15	8	7	10	7	3

Lampiran 8. Data jumlah resorpsi akhir

Hewan Uji	RESORPSI AKHIR											
	Kelompok I			Kelompok II			Kelompok III			Kelompok IV		
	Σ TI	Σ JH	Σ RK									
1	5	5	0	11	11	0	7	3	4	9	6	3
2	8	8	0	14	12	2	11	8	3	10	5	5
3	8	7	1	8	8	0	5	4	1	12	11	1
4	10	9	1	11	10	1	7	5	2	12	10	2
5	10	10	0	4	3	1	9	8	1	8	7	1

- Keterangan :
- Kelompok I : Pemberian Aquadest sebagai kontrol negatif
 - Kelompok II : Pemberian rebusan daun *Pluchea indica*.L.Less 945 mg / Kg BB
 - Kelompok III : Pemberian rebusan daun *Pluchea indica*.L.Less 9450 mg / Kg BB
 - Kelompok IV : Pemberian Pil KB sebagai kontrol positif
 - KL : Korpus luteum
 - TI : Tempat implantasi
 - JT : Janin total
 - JH : Janin hidup
 - RA : Resorpsi awal
 - RK : Resorpsi akhir



Lampiran 10. Data siklus estrus tikus putih betina galur Wistar teratrur 4-5 hari selama 15 hari

Kelompok	Hewan uji (Tikus)	Pengamatan tiap fase siklus estrus (hari)			
		Metestrus	Diestrus	Proestrus	Estrus
I	1	3	6	3	3
	2	3	7	2	3
	3	3	6	3	3
	4	3	6	3	3
	5	3	6	2	3
	Rata-rata±SE	3,0±0,10	6,2±0,40	2,6±0,20	3,0±0,20
II	1	4	5	3	3
	2	3	6	3	3
	3	3	6	3	3
	4	3	7	2	3
	5	3	6	3	3
	Rata-rata±SE	3,2±0,20	6,0±0,20	2,8±0,37	3,0±0,20
III	1	3	7	3	2
	2	3	6	3	3
	3	3	6	3	3
	4	3	7	2	3
	5	4	5	3	3
	Rata-rata±SE	3,2±0,20	6,2±0,27	2,8 ±0,20	2,8±0,24
IV	1	3	7	2	3
	2	3	6	3	3
	3	4	6	3	2
	4	3	6	3	3
	5	3	7	3	2
	Rata-rata±SE	3,2±0,20	6,4±0,27	2,8±0,22	2,6±0,20