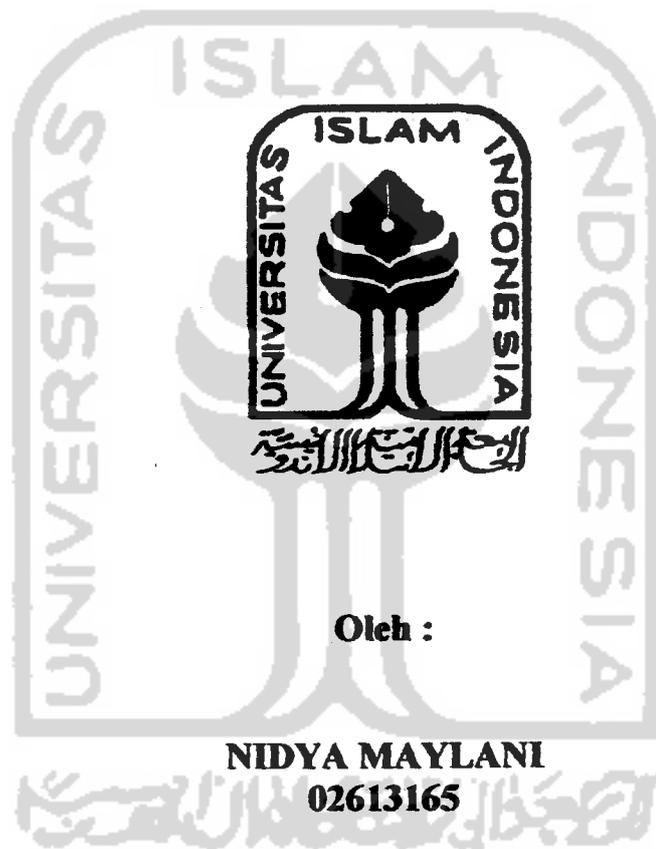


**PENGARUH INFUSA DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)
TERHADAP GROSS MORFOLOGI JANIN DAN
HISTOPATOLOGI ORGAN PADA TIKUS BETINA PUTIH
GALUR WISTAR**

SKRIPSI



Oleh :

NIDYA MAYLANI

02613165

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
SEPTEMBER 2006**

**PENGARUH INFUSA DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)
TERHADAP GROSS MORFOLOGI JANIN DAN
HISTOPATOLOGI ORGAN PADA TIKUS BETINA PUTIH
GALUR WISTAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



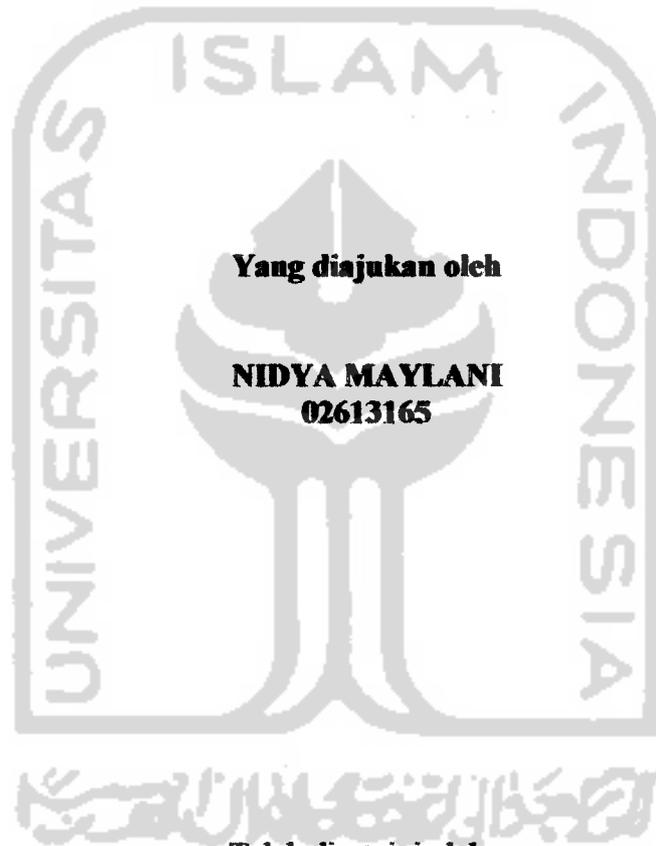
Oleh :

**NIDYA MAYLANI
02613165**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
SEPTEMBER 2006**

SKRIPSI

**PENGARUH INFUSA DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)
TERHADAP GROSS MORFOLOGI JANIN DAN
HISTOPATOLOGI ORGAN PADA TIKUS BETINA PUTIH
GALUR WISTAR**

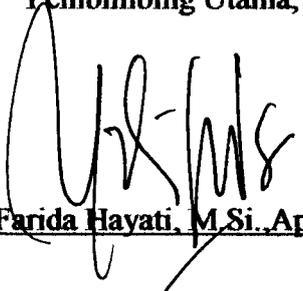


Yang diajukan oleh

**NIDYA MAYLANI
02613165**

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,


Farida Hayati, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,


Suci Hanifah, SF., Apt

SKRIPSI

**PENGARUH INFUS DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)
TERHADAP GROSS MORFOLOGI JANIN DAN
HISTOPATOLOGI ORGAN PADA TIKUS BETINA PUTIH
GALUR WISTAR**

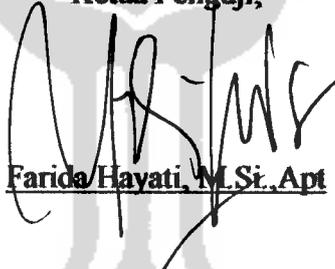
Oleh :

**NIDYA MAYLANI
02613165**

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

Tanggal : 25 September 2006

Ketua Penguji,


Farida Hayati, M.Si., Apt

Anggota Penguji,


Suci Hanifah, SF., Apt

Anggota Penguji,


Purwantiningsih, M.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

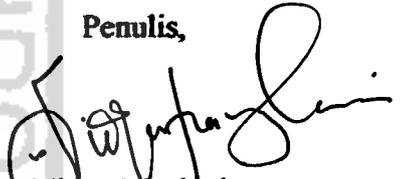

Endang Darmawan, M.Si., Apt

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.

Yogyakarta, 25 September 2006

Penulis,



Nidya Maylani



رَبَّنَا اغْنِنَا لِمَا نَحْنُ بِكَارِهِينَ وَارْتِزْنَا بِمَا نَحْنُ بِمُتَحَبِّينَ

Apabila telah ditunaikan sembahyang,
maka bertebaranlah kamu di muka bumi; dan
carilah karunia Allah dan ingatlah Allah banyak-banyak
supaya kamu beruntung

Al Jumu'ah (62) : 10

**...KEMARIN ADALAH MIMPI YANG TELAH PERGI
BESOK ADALAH ANGAN-ANGAN YANG INDAH
TAPI HARI INI ADALAH REALITA YANG HARUS DIJALANI...**

*when you fail to reach for something at the first opportunity,
be alert and search what its cause.
if not, failure will be your life style*



PERSEMBAHAN

Dengan tulus kupersembahkan hasil kerja kerasku
kepada :

- © Abah Hj. Damu Darmanto dan Mama Hj. Khomish Haryani
tercinta yang telah memberikan segalanya untukku, serta adek
semata wayangku Susanti Rananingtia (Tia) untuk supportnya
- © Almamater tercinta Universitas Islam Indonesia....

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan limpahan rahmat dan
berkah kepada kita. Amin.....



جامعة الإسلام في إندونيسيا

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb,

Alhamdulillah Robbil 'alamiin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat, berkah dan hidayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **Pengaruh Infusa Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) Terhadap Gross Morfologi Janin dan Histopatologi Organ pada Tikus Betina Putih Galur Wistar**. Skripsi tersebut dibuat sebagai salah satu syarat kelulusan dan memperoleh gelar kesarjanaan S.Farm pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Tentunya didalam penyusunan skripsi ini, tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari barbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tiada terkira kepada :

1. Ibu Farida Hayati, M.Si.,Apt, yang telah meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Suci Hanifah, S.F.,Apt, atas saran dan masukan yang berharga demi kesempurnaan skripsi ini.
3. Ibu Purwantiningsih, M.Si.,Apt atas masukan-masukannya.
4. Bapak dan Ibu dosen di Jurusan Farmasi UII yang telah memberikan ilmu pengetahuannya.
5. Bapak Sumarna (Lab. Farmakologi dan Farmakoterapi UII) dan Mas Riyanto (Lab. Biologi Farmasi UII), atas segala bantuannya.
6. Pihak-pihak yang telah tersebut di halaman persembahan, terima kasih yang sebesar-besarnya.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih ada kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, oleh karenanya kritik dan saran akan penulis terima demi kesempurnaannya. Akhirnya penulis mengucapkan terima kasih dan harapan semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan pihak-pihak lain yang membutuhkan serta bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang farmasi pada khususnya.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb



Yogyakarta, September 2006

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
D. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II. STUDI PUSTAKA	3
A. Tinjauan Pustaka.....	3
1. Obat tradisional.....	3
a. Obat tradisional kelompok jamu.....	3
b. Obat tradisional kelompok fitoterapi.....	3
2. Tikus.....	5
a. Pengenalan.....	5
b. Ciri-ciri umum.....	5
3. Sistem reproduksi betina.....	7
a. Organ reproduksi betina.....	7
b. Perkembangan sistem reproduksi betina.....	8
c. Siklus reproduksi.....	10
4. Teratogenesis.....	12
a. Patogenesis.....	12
b. Periode kritis perkembangan janin.....	12
c. Mekanisme cacat bawaan.....	13

d. Wujud, efek dan klasifikasi teratogenik.....	14
5. Uji teratogenik.....	15
a. Gross morfologi.....	16
b. Histopatologi.....	17
6. Daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC).....	19
a. Nama daerah.....	20
b. Deskripsi tanaman.....	20
c. Klasifikasi tanaman.....	21
d. Kandungan kimia.....	21
e. Khasiat dan kegunaan.....	21
7. Penelitian terdahulu.....	22
8. Infusa dan metode ekstraksi.....	23
B. Keterangan Empiris.....	24
BAB III. METODE PENELITIAN.....	25
A. Bahan dan Alat.....	25
1. Bahan-bahan penelitian.....	25
2. Alat-alat penelitian.....	25
B. Cara Penelitian.....	26
1. Determinasi tanaman.....	27
a. Penyiapan simplisia.....	27
b. Pembuatan serbuk daun dewa.....	27
2. Penentuan peringkat dosis.....	27
3. Pembuatan infusa daun dewa.....	27
4. Persiapan hewan uji.....	28
a. Pemilihan hewan uji.....	28
b. Pengelompokkan hewan uji.....	28
c. Pemeriksaan daur estrus.....	28
d. Pengawinan dan penetapan masa bunting.....	28
5. Perlakuan hewan uji.....	29
6. Pembedahan.....	29
7. Pengamatan dan pengumpulan data.....	29

a. Pemeriksaan gross morfologi.....	29
b. Pemeriksaan histopatologi organ.....	30
C. Analisis Hasil.....	30
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
A. Hasil Determinasi Tanaman.....	31
B. Gross Morfologi.....	32
C. Histopatologi.....	33
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	46



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skema tata cara penelitian Pengaruh Infusa Daun Dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC) terhadap Gross Morfologi Janin dan Histopatologi organ pada Tikus Betina Putih Galur Wistar.....	26
Gambar 2. Hasil pengamatan janin pada dosis 0,545 g/kg BB.....	32
Gambar 3. Hasil pengamatan histopatologi organ plasenta normal pada perlakuan kontrol. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	35
Gambar 4. Hasil pengamatan histopatologi organ ginjal janin normal pada perlakuan dosis II. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	36
Gambar 5. Hasil pengamatan histopatologi organ hati janin normal pada perlakuan dosis I. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	37
Gambar 6. Hasil pengamatan histopatologi organ ovarium normal pada perlakuan dosis III. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	38
Gambar 7. Hasil pengamatan histopatologi organ paru-paru janin normal pada perlakuan dosis I. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	39
Gambar 8. Hasil pengamatan histopatologi organ jantung janin normal pada perlakuan dosis II.. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	40
Gambar 9. Hasil pengamatan histopatologi organ uterus normal pada perlakuan dosis III.. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.....	41
Gambar 10. Daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC).....	47
Gambar 11. Daun dewa yang telah disortir dan dicuci bersih dengan air.....	47
Gambar 12. Daun dewa yang telah dikeringkan.....	48
Gambar 13. Daun dewa yang telah diserbuk dan diayak.....	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel I. Data pertumbuhan normal tikus.....	7
Tabel II. Data sistem reproduksi normal tikus.....	7
Tabel III. Fase daur estrus.....	11
Tabel IV. Data janin setelah pemberian sediaan infusa daun dewa (<i>Gymura pseudochina</i> (Lour.) DC) selama masa organogenesis.....	33
Tabel V. Hasil pemeriksaan histopatologi organ janin dan induk setelah pemberian infusa daun dewa (<i>Gymura pseudochina</i> (Lour.) DC) selama masa organogenesis.....	34
Tabel VI. Data kelengkapan anggota badan janin setelah pemberian infusa daun dewa (<i>Gymura pseudochina</i> (Lour.) DC) dan pembedahan secara seisar.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Gambar daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC)	47
Lampiran 2. Perhitungan dosis daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC).....	49
Lampiran 3. Data kelengkapan anggota badan janin setelah pemberian infusa daun dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC) dan pembedahan secara seisar.....	52



PENGARUH INFUSA DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)
TERHADAP GROSS MORFOLOGI JANIN DAN HISTOPATOLOGI
ORGAN PADA TIKUS BETINA PUTIH GALUR WISTAR

INTISARI

Uji keteratogenikan merupakan salah satu uji toksikologi yang bersifat khas. Penelitian ini dilatarbelakangi oleh makin maraknya penggunaan obat tradisional di masyarakat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) menyebabkan kelainan atau cacat bawaan pada janin tikus putih galur wistar pada masa organogenesis. Penelitian dilakukan dengan menggunakan 32 ekor tikus betina putih galur wistar yang siklus estrusnya teratur, umur 3-4 bulan dan bobot 150-300 gram. Hewan uji secara acak dibagi menjadi 4 kelompok, tiap kelompok berjumlah 8 ekor. Satu kelompok merupakan kelompok kontrol dengan larutan aquadest dan 3 kelompok yang lain merupakan kelompok perlakuan dengan dosis masing-masing 0,135 g/Kg BB, 0,27 g/Kg BB, 0,54 g/Kg BB. Perlakuan diberikan secara oral selama masa organogenesis (hari ke-7 sampai hari ke-17) dengan frekuensi sehari sekali. Pengamatan dimulai sejak diakhirinya masa bunting tikus dengan bedah sesar. Pengamatan meliputi gross morfologi dan histopatologi organ. Gross morfologi meliputi pengamatan adanya cacat makroskopis (kalis mata) pada tubuh jabang bayi. Dalam hal ini yang diamati adalah kelengkapan dan kelainan tangan, kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, kongesti dan kekerdilan. Histopatologi organ meliputi pengamatan terhadap adanya cacat mikroskopis (selular) pada aneka jaringan dan organ jabang bayi. Untuk itu, secara rambang beberapa jabang bayi masing-masing induk diambil cuplikan organnya, dimasukkan formalin 10% guna pembuatan preparat histologi mengikuti cara pengecatan *hematoksilin-eosin*. Pada kelompok kontrol, dosis I dan II tidak ditemukan adanya cacat makroskopis (kalis mata) dan mikroskopis (selular). Pada kelompok dosis III tidak dapat diamati karena tidak terbentuk janin, sedang organ reproduksi induk normal.

Kata kunci : infusa daun dewa, gross morfologi, histopatologi

**THE EFFECTS OF INFUSE DAUN DEWA
(*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)
OF MICE NEWBORNS GROSS MORPHOLOGY AND ORGAN
HISTOPATOLOGY ON FEMALE WHITE WISTAR MICE**

ABSTRACT

Teratogenicity is one of the specific toxicology tests. Increasing tendency of traditional herbal medication among community has been underlying background of the present research. The research aimed to identify whether infuse daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) resulted in congenital abnormalities or defects among fetus of Wistar mice during organogenetic period. The research was conducted involving 32 white female Wistar mice with regular estrus cycle, 3-4 months old and ISO weight of 300 grams. Trial animal was randomly divided into 4 groups with 8 mice for each group. One group was assigned as control group treated with aquadest solution, and the other groups were treated groups assigned with individual dosage of 0.135 g/Kg BW, 0.27 g/Kg BW, 0.54 g/Kg BW. Oral treatment was applied during organogenetic period (day-7 to day-17) with frequency of once per day. Observations had started since the pregnancy period was ended through caesar surgery. Observations involved gross morphological and histopathological organs. Organ gross morphology comprised of observations on macroscopic defects (eyeless) on mice newborns. In this case, observations involved availability and abnormalities of hands, feet, tails, ears, eyes, lips, palate, congestion and dwarfism. Organ histopathology involved observations on availability of microscopic (cellular) abnormalities of various tissues and organs of newborns. To this end, organs of newborns were taken from individual mother, introduced into 10% formalin to make histopathological preparation following hematoxylin-eosin paint. In control group, 1st and 2nd dosage, macroscopic (eyeless) and microscopic (cellular) abnormalities. In 3rd dosage, observation was not presumably conducted since no fetus was grown, while ovarium and uterus was normal.

Keywords: infuse daun dewa, gross morphology, histopathology

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Perkembangan teknologi yang terjadi dewasa ini membuat tradisi-tradisi yang dulu selalu dilakukan oleh masyarakat seakan dipinggirkan. Kondisi inipun terjadi dalam bidang kesehatan (Siswosudarmo, 1995).

Pengakuan banyak orang bahwa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.)DC) merupakan tanaman obat yang mujarab, mengundang minat beberapa farmakolog untuk mengadakan penelitian lebih lanjut. Sejauh ini memang belum ada penelitian mengenai ada dan tidaknya zat-zat berbahaya dalam tanaman ini. Para ahli farmasi perlu meriset masalah ini, agar kepercayaan masyarakat terhadap daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.)DC) makin utuh (Anonim,2005^a). Tanaman daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.)DC) memang telah lama digunakan sebagai obat. Penggunaan obat tersebut dilakukan secara turun temurun (Winarto, 2004).

Dalam bidang obat-obatan, bisa dilihat bahwa masyarakat lebih mempunyai kecenderungan untuk menggunakan obat sintesis daripada obat tradisional. Meskipun demikian sebagian masyarakat kita terutama di pedesaan masih banyak menggunakan obat tradisional sebagai pengobatan. Apalagi dengan slogan-slogan *back to nature* tidak menutup kemungkinan adanya pemanfaatan dan penggunaan obat tradisional lebih lanjut (Siswosudarmo, 1995).

Penggunaan obat tradisional atau jamu oleh wanita Indonesia erat sekali hubungannya dengan tradisi. Para wanita berharap dengan minum jamu, mereka dapat mempertahankan kecantikan, kesegaran badan dan menjaga kesehatan serta mencegah adanya penyakit. Wanita tersebut termasuk ibu-ibu hamil. Khusus pengguna obat atau obat tradisional pada ibu-ibu hamil, maka tidak hanya efek samping pada ibu, tetapi lebih penting lagi adalah pengaruh buruknya pada janin yang berupa cacat bawaan. Obat atau agen lainnya yang dapat mengakibatkan cacat bawaan yang nyata, lazim dikatakan bahwa obat tersebut bersifat teratogenik atau dismorfogenik (Siswosudarmo, 1995).

Pemilihan obat untuk ibu hamil hendaknya didasarkan atas keamanan bagi si ibu dan janin yang dikandungnya dengan pertimbangan yang matang dan ilmiah. Perhatian ini khususnya ketika hamil muda sebab sebagaimana diketahui, masa hamil muda adalah saat mulai terbentuknya berbagai organ tubuh yang disebut sebagai periode organogenesis. Hal ini mengingat karena sangat mungkin obat-obat tersebut dapat melewati plasenta yang kemudian dapat masuk ke dalam tubuh janin dimana hal tersebut dapat bersifat protektif atau menguntungkan, namun bisa pula bersifat teratogenik atau dismorfogenik yang dapat merusak fetus atau janin (Achadiat, 2003).

Dengan pertimbangan pentingnya pemilihan obat pada masa kehamilan tersebut, maka pengamatan gross morfologi pada janin dan histopatologi organ perlu dilakukan untuk melihat sejauh mana pengaruh pemejanan infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) terhadap cacat makroskopik dan cacat seluler pada janin yang berada dalam kandungan.

B. Perumusan Masalah

Apakah infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) dapat menimbulkan cacat makroskopik pada janin dan cacat seluler pada organ vital janin dan organ ovarium serta uterus induk tikus putih galur wistar ?.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui terjadinya cacat makroskopik pada janin dan cacat seluler pada organ vital janin dan organ ovarium serta uterus induk tikus putih galur wistar dengan pemejanan infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) pada tikus putih bunting.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi resiko pengonsumsi daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) pada tikus putih bunting, untuk dapat dikembangkan dalam penelitian-penelitian selanjutnya.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan pustaka

1. Obat tradisional

Pengertian obat tradisional atau yang sehari-hari dikenal sebagai jamu adalah obat jadi terbungkus rapi dibuat dari bahan-bahan alam dan digunakan berdasarkan pengalaman. Mengenai obat tradisional menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia didefinisikan sebagai berikut, obat tradisional adalah obat jadi atau obat terbungkus yang berasal dari bahan tumbuh-tumbuhan, hewan, mineral dan atau sediaan galeniknya atau campuran dari bahan-bahan tersebut yang belum ada data klinis dan digunakan untuk usaha kesehatan berdasarkan pengalaman. Obat-obatan tradisional selain menggunakan bahan ramuan dan tumbuh-tumbuhan tertentu yang mudah didapat di sekitar pekarangan rumah kita sendiri, juga tidak mengandung resiko yang membahayakan bagi pasien dan mudah dikerjakan atau dibuat oleh siapa saja dalam keadaan mendesak sekalipun (Anonim, 1996).

Dalam rangka pengembangan obat tradisional lebih lanjut, obat tradisional perlu dikelompokkan dalam 2 golongan yaitu :

a. Obat tradisional kelompok jamu

Merupakan obat yang bahan bakunya berupa *simplisia* yang belum pernah diteliti. Sediaan berupa serbuk, seduhan, rajangan untuk seduhan. Kegunaan atau indikasi masih mempergunakan istilah yang sederhana atau tradisional. Misalnya encok, masuk angin, galian singset.

b. Obat tradisional kelompok fitoterapi

Merupakan obat tradisional yang bahan bakunya telah mengalami standarisasi dan telah dilakukan penelitian akan bahan galeniknya. Kegunaannya telah jelas serta persyaratan kegunaannya telah menggunakan istilah-istilah farmakologi seperti diuretika, *obstipansia*, analgetika (Sediatono & Dyatmiko, 1986).

Menurut Santoso (1992), pengembangan obat tradisional dikatakan rasional apabila dilakukan melalui tahap-tahap sistematis pengembangan untuk mencapai hasil yang optimal yakni ditemukannya bahan alami (tumbuh-tumbuhan) yang terbukti secara ilmiah memberikan manfaat klinik dalam pencegahan atau pengobatan penyakit dan tidak menyebabkan efek samping serta aman untuk pemakaian obat pada manusia.

Pemilihan obat tradisional yang akan dikembangkan ke arah obat kelompok fitoterapi didasarkan atas pertimbangan :

- (1) obat tradisional tersebut diharapkan mempunyai manfaat untuk penyakit-penyakit yang angka kejadiannya menduduki urutan atas (pola penyakit)
- (2) obat tradisional tersebut diperkirakan mempunyai manfaat untuk penyakit-penyakit tertentu berdasarkan pengalaman pemakainya, dan
- (3) obat tradisional tersebut diperkirakan merupakan alternatif yang jarang atau bahkan merupakan satu-satunya alternatif tertentu (Hargono, 1996)

Pengembangan obat tradisional dilakukan dengan cara mendorong terjadinya pergeseran dari obat tradisional jamu menjadi fitoterapi (Sediatono & Dyatmiko, 1986). Caranya dengan melakukan uji toksisitas, uji farmakologi serta uji klinik terhadap obat tradisional yang telah berhasil digali (Santoso, 1992).

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

- (1) tahap pemilihan (seleksi)
- (2) tahap uji penyarian biologis (efek farmakologi dan toksisitas akut)
- (3) tahap penelitian farmakodinamik
- (4) tahap uji toksisitas lanjut, meliputi uji toksisitas subkronis, kronis dan khusus
- (5) tahap pengembangan sediaan (formulasi) dan standarisasi, dan
- (6) tahap pengujian klinik pada manusia (Santoso, 1992).

Saat ini, tanaman daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) sangat populer di masyarakat, terutama karena khasiatnya sebagai obat antikanker (Maryani & Suharmiati, 2003).

2. Tikus

a. Pengenalan

Secara umum, semua binatang menyusui mudah dikenali dan dibedakan atas dasar penampilan eksternal. Sebagai contoh, anatomi eksternal seekor tikus, seekor kucing, dan seekor ikan paus semua sangat berbeda. Penonjolan seperti penampilan dari otot, metoda daya penggerak dan karakteristik dari gigi memungkinkan kita untuk membedakan binatang menyusui ini. Semua binatang menyusui, meskipun demikian, mempunyai dua karakteristik eksternal unik (seperti halnya karakteristik internal lain), yang membedakan mereka dari semua hewan bertulang belakang kelas lain :

- (1) semua binatang menyusui mempunyai rambut pada sekali waktu selama pertumbuhan mereka.
- (2) semua binatang menyusui (wanita) memiliki kelenjar susu dengan pembukaan eksternal, karena mengandung zat makanan untuk anak mereka (Anonim, 2005).

Karakteristik mamalia yang utama dapat diamati dari studi tentang segala binatang menyusui. Untuk tujuan ini, digunakan tikus putih. Tikus adalah suatu binatang pengerat (*Order rodentia*). Binatang pengerat menjadi mamalia paling banyak di dalam jumlah dan species, dan jumlah individu. Tidak ada hewan pengerat yang terbang atau binatang pengerat yang hidup di laut, tetapi mereka menduduki hampir tiap-tiap habitat *terrestrial* (Anonim, 2005).

b. Ciri-ciri umum

Tikus adalah suatu *tetrapod* dengan daya penggerak *digitigrade*, maksudnya adalah binatang berjalan pada digit saja, dengan sisa dari angkatan kaki. Prinsipnya yang menutup badan adalah rambut. Itu terletak dari epidermis kulit. Skala dari ekor pada tikus juga epidermal aslinya seperti menjadi kuku tikus. Badan dari tikus dibagi menjadi empat daerah umum : kepala, leher, badan, dan ekor (Anonim, 2005).

(1) Kepala dan leher

Kepalanya besar dan terpisahkan dari badan oleh suatu leher, yang bisa digerakkan. Mulut dibatasi oleh pengembangan bagian atas dan bawah bibir.

Sepasang gigi seri bagian atas besar dan sepasang gigi seri bawah selalu kelihatan. *Nares eksternal* diposisikan pada hidung lebih sedikit atau lebih fleksibel. Mata dilindungi oleh kelopak mata bagian atas dan bagian bawah. Telinga memiliki suatu lipatan eksternal disebut *pinna* yang mengarahkan gelombang suara ke dalam saluran telinga. Suatu selaput *tympanik* berada tidak terlihat lagi di dasar dari saluran ini. Tikus, seperti halnya banyak binatang menyusui lain, tikus memiliki rambut lembut sensorik disebut *vibrissae*. *Vibrissae* tumbuh di luar moncong, kelopak mata bagian atas, dagu dan pipi dari tikus (Anonim, 2005).

(2) Badan

Badan dibagi menjadi suatu rongga dada depan dan suatu abdomen bagian belakang. Rongga dada berisi tulang rusuk tetapi abdomen tidak. Puting susu atau *nipples* (pembukaan yang eksternal dari kelenjar susu) dapat juga terletak di dalam dua baris pada permukaan perut dari badan. Pada umumnya ada 12 puting susu di dalam tikus, bahkan dibagi-bagi dalam daerah abdominal dan dada atau *thorax* (Anonim, 2005).

Kebanyakan binatang menyusui, antara *urogenital* dan pembukaan *anal* terpisah. Pada tikus betina, saluran air kencing dan pembukaan *genital* juga terpisah. Pada tikus betina, pembukaan *urethral* menjadi yang paling depan dengan mulut *vaginal* dari *posterior*. Anus terletak di dasar dari ekor, di belakang mulut *vaginal*. Pada jantan, saluran kencing dan *sperma* adalah suatu *urogenital* saluran pipa umum dan membuka di ujung dari *penis*. Yang berhubungan dengan ini, diawali dari ekor, menjadi kantung buah pelir yang berbentuk kantong berisi *testis* (Anonim, 2005).

(3) Ekor

Ekor dari tikus hanya beberapa rambut menyebar yang disebarkan antara skala *epidermal* asal seperti binatang melata (Anonim, 2005). Pada tikus muda, tubuh relatif lebih panjang daripada ekor. Perbandingan panjang badan dan ekor relatif konstan pada tikus dewasa. Total panjang tikus dewasa dari hidung hingga ekor 40-60 cm. Tikus jantan dapat mencapai berat maksimal 800 g dan betina 400 g, tetapi berat tersebut menurun pada usia yang semakin tua. Jenis tikus yang pertama dikembangkan oleh Institut Wistar pada tahun 1906, jantan mempunyai



kepala yang lebar dan tumbuh hingga ukuran yang besar (jantan 320 g, betina 220 g pada 12 minggu) tikus galur ini mudah ditangani (Baker, 1979; 1980).

Tabel I. Data pertumbuhan normal tikus (Baker, 1979; 1980)

Pertumbuhan	
Berat janin (g)	5 – 6
Bulu (hari)	9
Makan makanan padat (hari)	11-13
Membuka mata (hari)	12-14
Pembukaan saluran telinga (hari)	12-14
Periode pertumbuhan maksimum (g)	
Jantan	120-250
Betina	150-220
Berat dewasa (g)	
Jantan	300-800
Betina	250-400

Tabel II. Data sistem reproduksi normal tikus (Baker, 1979;1980)

Tikus betina	
Bentuk uterus	Bicornuate
Payudara	6 pasang
Pembukaan vagina (hari)	28-60
Berat pada pembukaan vagina (g)	80-100
Estrus pertama (hari)	40-65
Tipe estrus	Polyestrus
Lamanya siklus estrus (hari)	4-6

3. Sistem reproduksi betina

Sistem reproduksi betina meliputi organ reproduksi, perkembangan sistem reproduksi betina dan siklus reproduksi (daur estrus).

a. Organ reproduksi betina

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

uterus. Perkembangan organ reproduksi sebagian besar dipercepat oleh besar estrogen (Hafez, 1970).

Pada kehamilan, rahim akan membesar disebabkan *hipertropi* otot polos, serabut-serabut kolagen yang menjadi higroskopik dan vaskularisasi yang bertambah. Leher rahim yang banyak mengandung jaringan ikat, pada masa kehamilan menjadi lunak oleh pengaruh hormon estrogen. Pada persalinan, leher rahim membuka oleh pengaruh kontraksi rahim dan tekanan bagian bawah janin (Ganong, 1995).

b. Perkembangan sistem reproduksi betina

Folikel primer (folikel unilaminar) terdiri dari *oosit primer*, berdiameter sekitar 20 μm pada kebanyakan jenis hewan, dikelilingi oleh epitel pipih atau kubus selapis, disebut *sel-sel folikel*. *Folikel primer* paling muda (awal) dikelilingi oleh epitel pipih selapis, disebut *folikel primordial*. Pada stadium lebih lanjut, epitel berubah menjadi kubus sebaris. *Folikel primer*, berdiameter sekitar 40 μm , dikelilingi oleh membran *basal* dan terletak di bagian luar korteks di bawah epitel permukaan (Dellmann and Brown, 1992).

Pada *oosit*, *apparatus golgi* dan *mitokondria* terdapat dekat inti. Beberapa ratus ribu sampai satu juta *oosit* potensial, terdapat pada sebuah *ovarium* saat *partus* pada berbagai spesies. Hanya beberapa ratus yang dapat diovulasikan selama hidup. Kebanyakan mengalami degenerasi sebelum lahir (Dellmann & Brown, 1992).

Folikel sekunder (folikel multilaminar atau folikel tumbuh) terdiri dari epitel banyak lapis dari *sel-sel granulosa* berbentuk polihedral dan mengitari *oosit primer*. Rongga yang berisi cairan belum terbentuk di antara sel-sel *folikel*. *Folikel sekunder* ditandai oleh berkembangnya 3 sampai 5 μm lapis *glikoprotein* tebal, disebut *zona pellucida*, mengitari membran plasma *oosit*. Karena perkembangan *folikel* berlanjut, rongga kecil berisi cairan terbentuk di antara sel-sel *granulosa*. Lapis *vaskular* yang terdiri dari sel-sel berbentuk kincir, disebut *sel-sel teka*, mulai terbentuk mengitari lapis sel-sel *granulosa* pada tahap akhir *folikel sekunder* (Dellmann & Brown, 1992).

Folikel tersier (folikel antrum, vesicular, atau de Graaf) ditandai dengan perkembangan rongga sentral yang disebut *folikel antrum*. *Folikel tersier* yang hampir mengalami ovulasi disebut *folikel matang (mature follicle)*. *Oosit primer* pada *folikel tersier* berdiameter 150 sampai 300 μm tergantung pada spesies. Karena *folikel antrum* mulai membesar dengan meningkatnya *liquor folliculi*, *oosit* terdesak ke arah tepi (eksentrik), lazimnya di bagian *folikel* yang paling dekat dengan pusat *ovarium*. *Oosit* yang terdapat di daerah akumulasi sel-sel *granulosa* disebut *kumulus ooforus*. Pada *folikel tersier* yang besar, bentuk sel-sel yang langsung mengitari *oosit* menjadi silinder dengan susunan radial, dikenal sebagai *korona radiata*. Sel-sel yang membentuk *korona radiata* dianggap menjamin nutrisi bagi *oosit*. Pada *folikel tersier*, sel-sel *granulosa* membentuk lapisan *folikel parietal*, disebut *stratum granulosum* yang menopang membran basal. Dalam folikel tersier besar, sel-sel *granulosa* memiliki ciri ultrastruktur sebagai sel penghasil protein, khususnya dengan adanya rER. Sebelum ovulasi, sel-sel *granulosa* pada *folikel* masak memiliki ciri sebagai sel penghasil hormon steroid, terutama adanya sER dan mitokondria dengan krista tubular. *Stratum granulosum* dikitari oleh lapis teka, dimana pada *folikel tersier* berdiferensiasi menjadi 2 lapis, yakni *teka interna* dengan banyak pembuluh darah dan *teka eksterna* di sebelah luar sebagai penunjang (Dellmann & Brown, 1992)..

Pada *folikel* masak, beberapa dari sel *kincir teka interna* membesar dan memiliki bentuk polihedral bersifat *epiteloid*. Inti sel *epiteloid* memiliki kromatin agak cerah dengan *mukleolus* lebih jelas daripada inti sel *kincir*. Sel-sel *epiteloid* terutama banyak pada *folikel* selama praestrus dan estrus, dan selama awal regresi. Pada *ovarium rodensia*, sel-sel *epiteloid teka interna* pada *folikel* yang menyusut berperan dalam pembentukan kelenjar *interstisial ovarium*. Satu atau lebih *folikel* dewasa mencapai perkembangan maksimal menjelang saat ovulasi. *Oosit primer* dalam *folikel* tersebut melengkapi pembelahan *meiosis* pertama untuk menjadi *oosit sekunder*. Dalam *meiosis* pertama, pasangan kromosom terbentuk dan campuran materi genetik parental terjadi. Peristiwa ini diikuti oleh pemisahan dari pasangan kromosom serta menghasilkan badan kutub (*polosit*) pertama dengan sedikit sitoplasma pada akhir pembelahan. Pembelahan *meiosis* kedua, dimulai

segera setelah pembelahan *meiosis* pertama, tetapi tertahan pada tahap *metafase*, tidak akan selesai bila tidak terjadi pembuahan. Pada saat pembuahan berlangsung, *oosit sekunder* menjadi *ootid (ovum)* dan *polosit* kedua dilepaskan. Setelah dibuahi, dimana terjadi penyatuan *pranukleus* jantan dan betina, barulah *ovum* disebut *zigot* (Dellmann & Brown, 1992).

Jumlah *folikel graaf* yang berkembang pada siklus estrus tergantung dari kesuburan dan faktor lingkungan. Pada hewan uji *rodentia* 4 sampai 14 *ovum* yang mengalami ovulasi (Hafez, 1970).

Pada saat ovulasi *folikel* yang pecah segera terisi oleh darah membentuk *korpora hemorrhagica*. Pendarahan sedikit dari *folikel* ke rongga abdomen dapat menyebabkan iritasi *peritoneum* dan sakit perih bagian bawah yang mendadak. *Sel-sel granulosa teka folikel* dengan cepat berproliferasi dan bekuan darah dengan cepat diganti oleh sel-sel *luteal* berwarna kuning yang kaya akan lipid membentuk *korpora lutea*. Sel-sel *luteal* mensekresi estrogen dan progesteron. Bila terjadi kehamilan *korpora lutea* akan berdegenerasi sebelum menstruasi dan akhirnya diganti oleh jaringan perut membentuk *korpora albicans* (Ganong, 1983).

c. Siklus reproduksi

Tikus merupakan hewan yang lazim digunakan untuk uji laboratorium. Tikus tidak memiliki siklus menstruasi seperti manusia, tapi peristiwa yang terjadi adalah siklus estrus. Untuk mengetahui masa perkawinan mamalia perlu diketahui daur estrusnya. Daur estrus merupakan daur seksual pada mamalia yang bukan sebangsa manusia atau primata. Keadaan ini nampak dari masa birahi atau estrus pada waktu ovulasi, yang dalam keadaan normal merupakan satu-satunya masa perhatian seksual si betina (Ganong, 1983).

Siklus estrus selesai dalam 4-6 hari. Siklus estrus dapat dibagi menjadi 4 stadium, yaitu estrus, metestrus, diestrus dan proestrus.

1) Estrus

Fase ini merupakan masa yang khas dari kemauan seksual betina ketika siap menerima pejantan atau merupakan periode birahi dan kopulasi dimungkinkan pada saat ini. Kondisi ini ditandai dengan sekresi estrogen

meningkat di bawah FSH (*Folikel Stimulating Hormon*). Menjelang estrus berakhir, di dalam *lumen vagina* terdapat masa seperti keju terdiri dari sel-sel tanduk dengan inti berdegenerasi (Turner & Bagnana, 1988).

2) Metestrus

Periode metestrus mengikuti fase estrus dan terjadi setelah ovulasi. Selama metestrus terjadi pengelupasan sel-sel *lumen* yang dikarakterisasi oleh banyaknya leukosit bersama sedikit sel-sel menanduk (*cornified cells*). Periodenya berakhir 10-14 jam dan pada masa ini tikus betina tidak menerima pejantan atau tidak dimungkinkan adanya perkawinan (Turner & Bagnana, 1988).

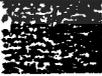
3) Diestrus

Fase ini merupakan fase terpanjang dalam siklus estrus dan dicirikan dengan menipisnya mukosa vagina. Mukosa vagina tipis dan leukosit bermigrasi melintasinya, memberikan preparat apus vagina hampir semata-mata terdiri atas sel-sel itu. Periode ini berlangsung selama 60-70 jam (Turner & Bagnana, 1988).

4) Proestrus

Fase ini menandakan datangnya birahi dan ditandai dengan involusi fungsional korpus luteum serta pembengkakan preovulasi folikel. Cairan terkumpul di dalam uterus dan uteri menjadi kontraktile. Preparat apus vagina didominasi oleh sel-sel epitel berinti yang muncul secara tunggal atau berbentuk lapisan. Fase ini berlangsung selama 12 jam. Pada akhir fase ini tikus betina mulai menerima pejantan (Turner & Bagnana, 1988).

Tabel III. Fase daur estrus (Fox and Laird, 1970)

Fase	Dinding Vagina	Usap Vagina	Durasi(jam)	Perilaku
Estrus			12	Siap menerima tubuh pejantan
Metestrus			21	Tidak bersedia menerima pejantan
Diestrus			37	Tidak bersedia menerima pejantan
Proestrus			12	Di akhir masa ini betina mulai menerima pejantan

4. Teratogenesis

Teratologi adalah studi tentang penyebab, mekanisme dan manifestasi dari perkembangan yang menyimpang dari sifat struktural dan fungsional (Donatus, 1990). Zat kimia yang secara nyata mempengaruhi perkembangan janin menimbulkan efek yang berubah-ubah mulai dari letalitas sampai kelainan bentuk (*malformasi*) dan keterhambatan pertumbuhan.

a. Patogenesis

Meskipun janin di dalam kandungan telah dilindungi terhadap pengaruh luar oleh *plasenta* dan selaput ketuban, tetapi ia tidak terlepas sama sekali dari pengaruh buruk obat yang dimakan oleh ibunya. Kecepatan obat menembus *barier plasenta* tergantung kepada besar molekul, kelarutan dalam lemak dan derajat ionisasinya. Suatu obat dapat menyebabkan perkembangan abnormal janin melalui beberapa mekanisme, tetapi yang terpenting adalah gangguan dalam sintesis protein, baik di tingkat DNA, RNA maupun di tingkat *ribosom*, atau melalui gangguan keseimbangan hormonal, misal hormon seks. Seberapa jauh obat dapat bersifat teratogenik atau *dismorfogenik* tergantung pada beberapa faktor antara lain kepekaan spesies, dosis obat dan yang terpenting adalah periode kritis perkembangan dimana janin dalam fase organogenesis. Pada masa perkembangan kritis ini terjadi antara minggu ke-3 sampai dengan ke-8 pasca konsepsi (Siswosudarmo, 1995).

b. Periode kritis perkembangan janin

Dalam satu minggu pertama setelah konsepsi, pengaruh luar suatu agen teratogenik biasanya bersifat letal, sehingga kehamilan berakhir dengan abortus. Pada periode ini suatu obat lebih bersifat embriotoksik. Periode berikutnya, yaitu periode organogenesis, masa organogenesis ini sangat beragam bergantung hewan uji yang digunakan. Untuk mencit mengalami periode organogenesis pada hari ke 6-15, tikus hari ke 7-17 dan kelinci hari ke 7-18 masa bunting (Donatus, 1990). Dalam periode ini terjadi diferensiasi sel-sel untuk membentuk kelompok khusus yang mempunyai kesamaan fungsi yang disebut organ. Setiap gangguan dalam diferensiasi sel pada periode kritis ini bila tidak melibatkan kematian selalu menghasilkan kelainan bawaan yang berat. Dalam arti yang sempit, suatu obat

disebut teratogenik apabila pengaruhnya terjadi pada periode ini sehingga menghasilkan kelainan bawaan yang berat (Siswosudarmo, 1995).

Periode perkembangan berikutnya disebut periode fetal, dimana organ-organ mengalami perusakan, baik dalam ukuran maupun dalam fungsinya. Pengaruh buruk suatu obat dalam periode ini biasanya hanya menyebabkan kelainan bawaan yang ringan atau hanya suatu kelainan fungsionalnya saja.

c. Mekanisme cacat bawaan

Mekanisme cacat bawaan, cacat bawaan (*anomaly congenital*) adalah kelainan anatomis baik makroskopis maupun mikroskopis yang dibawa sejak lahir (Siswosudarmo, 1995). Perkembangan embrio adalah resultan dari dua faktor yaitu info genetik yang berisi program seluruh fenotip dari bakal anak dan lingkungan yang menyediakan makanan yang diperlukan bagi pertumbuhan dan diferensiasi embrio.

Penyebab kelainan pada perkembangan janin dapat dibagi menjadi 4 :

- (1) kelainan genetik merupakan sebuah cacat pada faktor genetik yang semula dikarenakan adanya mutasi dan kemudian diturunkan pada keturunan selanjutnya.
- (2) penyimpangan *kromosomal*, menggambarkan ketidakseimbangan dalam genom dan sindrom malformasi kompleks meskipun gen induknya normal (hal ini terjadi sebelum, selama atau sesudah konsepsi).
- (3) kelainan karena faktor dari luar (*eksogenus*) gen aslinya normal dan seimbang tapi keturunannya dirusak oleh adanya faktor luar pada tahap perkembangan embrionik dan merupakan efek dismorfogenik, dan
- (4) kelainan karena multifaktor, merupakan kelainan yang diakibatkan karena gabungan dari faktor eksogen dan genetika (Tuchmann & Duplessis, 1976).

Mekanisme penyebab efek samping dari faktor eksogenus pada embrio baru diteliti sebagian dan dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

- (1) mekanisme penyebab umum (*Feto maternal unit*), merupakan aksi langsung maupun tidak langsung pada embrio atau janin (misal terganggunya makanan) atau perubahan metabolisme induk (misal terganggunya metabolisme karbohidrat).



- (2) mekanisme genetik, yang bertanggungjawab akan kerentanan embrio terhadap zat dismorfogenik.
- (3) mekanisme aksi perkembangbiakkan sel embrio, sejumlah zat yang dapat mengganggu pembelahan sel atau membunuh aktivitas pembelahan sel secara khusus (misal obat-obat sitotoksis sinar radiasi), dan
- (4) mekanisme aksi pada aktivitas fisiologi dengan sel, embrio, zat-zat yang mencampuri sintesis protein atau aktivitas enzimatik sel embrio (misal beberapa antibiotik) (Tuchmann & Duplessis, 1976).

d. Wujud, efek dan klasifikasi teratogenik

Efek samping suatu obat terhadap janin dalam kandungan pada dasarnya dibagi dalam 3 kategori yaitu :

- (1) embriotoksik, yang langsung menyebabkan kematian hasil konsepsi dan biasanya berakhir abortus.
- (2) teratogenik atau dismorfogenik, yang langsung menyebabkan kelainan bawaan yang berat, dan
- (3) efek yang lebih ringan, biasanya hanya menimbulkan kelainan morfologis ringan atau kelainan fungsional.

Efek teratogenik terjadi bila obat diminum dalam periode organogenesis yaitu antara minggu ke-3 sampai minggu ke-8 pasca konsepsi (Siswosudarmo, 1995). Cacat struktural yang timbul pada manusia dapat dipisahkan menjadi cacat primer yang tunggal dalam perkembangan serta cacat yang menggambarkan sebuah sindrom malformasi yang kompleks. Cacat yang terjadi pada banyak kasus hanya melibatkan sebuah struktur tunggal, sehingga janin yang terjadi dapat dikatakan normal.

Cacat primer tunggal dapat dibedakan menjadi 3, yaitu :

- (1) malformasi adalah cacat yang timbul dari lokasi terjadinya kesalahan morfogenesis, contoh gangguan pada sekat jantung.
- (2) deformasi, biasa terjadi pada sistem muskuloskeletal, dan
- (3) disrupsi, digunakan pada cacat struktural sebagai akibat dari pemusnahan bagian yang secara hormonal telah terbentuk terlebih dahulu. Faktor genetik

sedikit berperan dalam disrupsi, kebanyakan terjadi pada keluarga yang dikatakan normal (Behrman, 1996).

Berdasarkan sifat teratogeniknya, obat dapat digolongkan dalam 3 golongan besar, yaitu :

- (1) obat dengan sifat teratogenik yang pasti, seperti talidomid, obat antitumor, hormon tertentu, sodium valproat dan isotretinoin.
- (2) obat yang dicurigai bersifat teratogenik, yaitu obat yang dalam penggunaan dalam sebuah atau dua buah laporan yang disahkan telah dihubungkan dengan terjadinya *anomaly congenital*. Contohnya adalah antikonvulsan, tembakau, alkohol dan warfarin, dan
- (3) obat yang diduga bersifat teratogenik, yaitu pembuktian sejumlah obat-obatan yang pembuktian teratogeniknya belum begitu kuat dan beberapa rupanya keliru. Seringkali hanya sebuah laporan yang mengingatkan hubungan ini kadang-kadang atas dasar kasus-kasus terasing (*isolated case*). Contohnya adalah barbiturat, sulfonamid, antimalaria tertentu dan antidiabetika oral (Siswosudarmo, 1995).

5. Uji Teratogenik

Uji teratogenik dilakukan untuk mengetahui apakah suatu obat menyebabkan kelainan atau cacat bawaan pada diri janin yang terkandung oleh hewan bunting, oleh karenanya obat diberikan pada hewan uji pada masa organogenesis (masa pembentukan organ). Percobaan pada binatang pada umumnya menggunakan dosis yang jauh melampaui dosis pengobatan, dan setiap binatang mempunyai kepekaan spesies yang berbeda (Siswosudarmo, 1995).

Bukti adanya efek teratogenik suatu obat pada manusia biasanya didasarkan atas studi kasus kontrol (*case control study*) yang menggambarkan besarnya resiko relatif insidensi cacat bawaan dan spesifitas cacat bawaan. Hasil-hasil yang konsisten dari suatu peneliti ke peneliti yang lain memberi dugaan kuat adanya hubungan kausal antara obat dengan cacat bawaan (Siswosudarmo, 1995).

a. Gross morfologi

Gross morfologi merupakan pengamatan adanya cacat bentuk luar tubuh janin. Pengamatannya meliputi kelengkapan tangan dan kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, kongesti dan kekerdilan.

(1) kelengkapan tangan dan kaki

(2) ekor

Ekor dari tikus hanya beberapa rambut menyebar yang disebarkan antara skala epidermal asal seperti binatang melata (Anonim, 2005). Pada tikus muda, tubuh relatif lebih panjang daripada ekor (Baker, 1979; 1980).

(3) telinga

Telinga terdiri dari tiga bagian : telinga luar, telinga tengah, dan telinga dalam. Telinga luar, dirancang untuk menampung suara, terdiri dari daun telinga (*auricula pinna*), dan saluran auditori luar. Telinga tengah terdiri dari selaput gendang (*membrana tympanica*), ruang timpani dan tiga tulang pendengaran (*ossicula auditus*) berikut otot serta ligamen. Berhubungan dengan nasofarings melalui buluh auditoria (*tuba auditiva*). Rongga telinga tengah ini berisi udara dan tulang pendengaran secara primer untuk pengantar suara. Telinga dalam terdiri dari labirin berselaput (*labyrinthus membranaceus*) terkandung dalam *os petrosa*, yang dirancang baik untuk pendengaran maupun keseimbangan (Dellmann & Brown, 1992).

(4) mata

Bola mata terlindung dalam rongga mata (*orbitad*) tengkorak, ditunjang oleh otot ekstraokular, *ligamen*, jaringan lemak, pembuluh darah, saraf dan kelenjar. *Apparatus lakrimalis*, kelopak mata, dan kelopak mata ketiga, menjamin perlindungan pada mata. Bola mata membalut beberapa kompartemen yang mengandung media refraksi. Kompartemen anterior berisi cairan bening (*humor akuous*) yang terletak antara kornea dan lensa. Kompartemen posterior (*camera vitrea bulbi*) mata, terletak antara lensa mata dan retina, berisi cairan agak kental disebut *corpus vitreum* (Dellmann & Brown, 1992).

(5) bibir

Tempat hubungan antara *integumentum* dan sistem pencernaan terdapat pada bibir. Bagian luar bibir dibalut oleh kulit dan bagian dalam oleh selaput lendir. Di daerah pertemuan antara kulit dan selaput lendir, kulit bebas dari folikel rambut, dan epidermis lebih tebal membentuk interdigitasi dan membentuk papil-papil mikroskopik (Dellmann & Brown, 1992).

(6) celah langit

Palatum durum (hard palate) atau langit-langit keras merupakan bagian *rostral* rongga mulut, dibalut oleh selaput lendir yang langsung melekat pada tulang. Mukosa terdiri dari epitel pipih banyak lapis bertanduk *Palatum molle (soft palate)* atau langit-langit lunak, berupa lipatan selaput lendir rongga mulut dan rongga hidung yang mengandung otot kerangka. Permukaan oral dibalut oleh epitel pipih banyak lapis, sedangkan permukaan nasal dibalut oleh epitel silinder banyak baris bersilia (Dellmann & Brown, 1992).

(7) kongesti

Kongesti (*congestion*) merupakan akumulasi darah yang abnormal dalam suatu bagian (Kumala *et al.*, 1998), dan

(8) kekerdilan

Kekerdilan (*cretinisme*) adalah tertahannya pertumbuhan fisik dan mental dengan distrofi tulang dan jaringan lunak, dan metabolisme basal yang rendah. Kretinisme merupakan bentuk kongenital dari defisiensi ini, akibat tidak adanya sekresi tiroid secara kongenital. *Athyreotic cretinisme* merupakan akibat aplasia tiroid atau destruksi tiroid fetus di uterus (Kumala *et al.*, 1998).

b. Histopatologi

Histologi adalah ilmu yang mempelajari tentang bentuk atau arsitektur lapisan seluler dengan menggunakan mikroskop. Termasuk didalamnya untuk kedua spesies yaitu tanaman dan hewan. Histopatologi, dengan penambahan kata *pato* memberikan pengertian yaitu ilmu yang mempelajari tentang penyakit-penyakit yang terdapat dalam lapisan tipis sel. Dalam bentuk klinik laboratorium,

histopatologi merupakan bentuk yang lebih benar untuk digunakan sejak kita ingin mengetahui dan mengklasifikasi jenis penyakit yang terdapat pada lapisan tipis sel. Pada prakteknya, histopatologi paling umum digunakan untuk kanker (Anonim, 2006).

Di dalam kehidupan fetal dan dewasa, pertumbuhan jaringan tergantung pada keseimbangan antara peningkatan jumlah sel, yang disebabkan proliferasi sel, dengan pengurangan jumlah sel, dan karena kematian sel. Dalam kehidupan fetal, pertumbuhan terjadi dengan cepat dan semua jenis sel mengalami proliferasi atau pembesaran sel. Pengurangan ukuran (atrofi) suatu organ atau sel karena mengecilnya ukuran sel dan atau berkurangnya jumlah sel sering dikarenakan oleh mekanisme yang ikut serta pada apoptosis. Apoptosis merupakan suatu bentuk yang normal atau patologik dari kematian sel yang ditandai dengan pengaktifan endonuklease endogen. Meningkatnya apoptosis membuat sel-sel hilang secara berlebihan. Jika pengaruh berbahaya pada sebuah sel cukup hebat atau berlangsung cukup lama, maka sel akan mencapai titik dimana sel tidak dapat lagi melangsungkan metabolisme atau disebut juga dengan nekrosis sel. Untuk mengetahui gambaran sel organ-organ yang diamati, maka perlu dilakukan pembuatan slide dari organ-organ yang akan diamati tersebut. Adapun teknik pembuatan slide adalah sebagai berikut :

(1). *trimming*

Trimming adalah tahapan yang dilakukan setelah proses fiksasi dengan melakukan pemotongan tipis jaringan setebal kurang lebih 4 mm dengan orientasi sesuai dengan organ yang akan dipotong. Pisau yang digunakan adalah pisau skalpel no.22-24. jumlah potongan jaringan yang dapat dimuat dalam *embedding cassette* berkisar antara 1-5 buah disesuaikan dengan ukuran organ.

(2). *dehidrasi*

Dehidrasi jaringan yang dilakukan setelah *trimming* menggunakan *tissue processor*, dimaksudkan untuk mengeluarkan air yang terkandung dalam jaringan, dengan menggunakan cairan dehidran seperti etanol atau isopropil alkohol. Cairan dehidran ini kemudian dibersihkan dari dalam jaringan dengan menggunakan reagen pembersih (*clearing agent*) seperti xylene atau toluene. Reagen pembersih

ini akan diganti dengan paraffin dengan cara penetrasi ke dalam jaringan, proses ini disebut *impregnasi*. Paraffin yang digunakan adalah yang mempunyai titik cair 56-58°C. Cairan dalam *tissue processor* sebaiknya diganti tiap 1-2 minggu sekali tergantung banyak sedikitnya jaringan yang telah didehidrasi.

(3). *embedding*

Setelah melalui proses dehidrasi, maka jaringan yang berada dalam *embedding cassette* dipindahkan ke dalam *base mold*, kemudian dilekatkan pada balok kayu ukuran 3 x 3 cm atau pada *embedding cassette*. Jaringan yang sudah dilekatkan pada balok kayu atau *cassette* disebut blok. Fungsi dari balok kayu atau *cassette* adalah untuk pemegang pada saat blok dipotong pada mikrotom.

(4). *cutting*

Cutting adalah pemotongan jaringan yang sudah didehidrasi dengan menggunakan mikrotom. Kualitas hasil *cutting* sangat tergantung pada keterampilan dan pengalaman petugas serta pengetahuan yang mendalam tentang peralatan yang akan dipakai dan karakteristik jaringan yang akan dipotong. Pisau yang tajam akan menghasilkan preparat histologis yang baik, yang secara mikroskopis ditandai dengan tidak adanya artefak berupa goresan vertikal maupun horizontal.

(5). *staining/Pewarnaan*

Untuk pemeriksaan rutin, dipergunakan teknik pewarnaan H & E.

(6). *mounting*

Setelah jaringan pada slide diwarnai, dilakukan *mounting* dengan cara meneteskan bahan *mounting* (DPX, Entelan, Canada balsam) sesuai kebutuhan dan ditutup dengan *coverglass*, cegah jangan sampai terbentuk gelembung udara.

(7). *pembacaan slide dengan mikroskop*

Slide diperiksa di bawah mikroskop sinar. Semua lesi pada berbagai organ tubuh dicatat dan selanjutnya diinterpretasikan (Anonim, 1999).

6. Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.)DC)

Tanaman tersebut banyak sekali tumbuh di sekitar kita, bahkan sering kali tumbuh secara liar di pekarangan. Sebagai tanaman obat, daun dewa juga

berkhasiat mengobati beberapa penyakit selain kanker. Untuk pengobatan, daun dewa dapat diminum tanpa campuran bahan-bahan lain atau diramu dengan bahan lain, seperti temulawak, benalu teh, dan daun deruju sesuai dengan tujuan pengobatan. Disamping dikonsumsi dalam bentuk ramuan, daun dewa bisa dikonsumsi dalam bentuk makanan atau minuman, misalnya untuk lalapan atau dibuat urap-urap. Namun harus diperhatikan, jika mengonsumsi dalam bentuk makanan, jumlahnya harus sesuai dengan kebutuhan, apalagi bagi orang yang tidak menderita penyakit, karena daun dewa adalah tumbuhan yang berkhasiat obat (Maryani & Suharmiati, 2003).

a. Nama daerah

Beluntas cina (Sumatra) (Maryani & Suharmiati, 2003) , daun dewa (melayu). Jawa : tigel kio (dalimartha, 1999). Samsit, (wijayakusuma dkk, 1992 ; aliadi dkk, 1996).

b. Deskripsi tanaman

Daun dewa merupakan tumbuhan semak semusim, dengan tinggi antara 30-50 cm, berbatang lunak dengan penampang bulat, berwarna ungu kehijauan, dan akar membentuk umbi. Berdaun tunggal, bentuk daun variatif dari yang lonjong sampai lanset memanjang, tersebar mengelilingi batang, tangkai pendek, berwarna hijau, dan tepi bertoreh. Panjang daun bisa mencapai 30 cm dan lebar mencapai 10 cm. Daun berdaging, berbulu halus dan lebat, ujung tumpul dan pangkal meruncing, pertulangan menyirip, serta permukaan atas berwarna hijau dan permukaan bawah berwarna hijau atau ungu. Bunga majemuk berbentuk bongkol, berbulu, panjang tangkai bunga antara 20-30 cm, serta kelopak berwarna hijau dan berbentuk cawan. Panjang mahkota bunga antara 1-1,5 cm dan benang sari berbentuk jarum berwarna kuning. Berbuah kecil berwarna coklat. Biji berbentuk jarum berwarna coklat dengan panjang sekitar 0,5 cm, dan berakar serabut (Maryani & Suharmiati, 2003).

c. Klasifikasi tanaman

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Compositae/asteraceae
Marga	: Gynura
Jenis	: <i>Gynura pseudochina</i> (Lour.) DC
Nama umum	: Daun dewa (Maryani & Suharmiati, 2003).

d. Kandungan kimia

Tanaman daun dewa mempunyai kandungan kimia yang bermanfaat bagi manusia. Berbagai kandungan yang diketahui diantaranya saponin dan flavonoida (berupa asam klorogenat, asam kafeat, asam p-kumarat, asam p-hidroksibenzoat, dan asam vanilat). Disamping kandungan tersebut, daun dewa mengandung alkaloida (Maryani & Suharmiati, 2003).

e. Khasiat dan kegunaan

Daun dewa bersifat manis, tawar, dingin, dan sedikit toksik. Rasa manis mempunyai sifat menguatkan (tonik) dan menyejukkan. Tawar atau tanpa rasa bersifat sebagai peluruh kencing atau diuretik. Sifat dingin dipakai untuk pengobatan pada sindroma panas, misalnya demam, rasa haus, lidah berwarna merah, atau air seni atau air kencing berwarna kuning tua. Bersifat sedikit toksik (racun), sehingga pemakaiannya sebaiknya tidak berlebihan.

Akhir-akhir ini, tanaman ini banyak dimanfaatkan untuk mengontrol penyakit kencing manis dan *hiperlipidemia* atau kadar kolesterol tinggi. Berdasarkan pengalaman, daun dewa ternyata dapat mengatasi beberapa jenis penyakit dan gangguan kesehatan sebagai berikut :

- (1) kanker dan tumor
- (2) prostat
- (3) hipertensi atau tekanan darah tinggi
- (4) kencing manis, dan

(5) penyakit lain diantaranya, masuk angin, luka bakar dan luka teriris, bisul, koreng, kutil, cantengan, serta akibat digigit binatang berbisa (Maryani & Suharmiati, 2003).

7. Penelitian terdahulu

Bagian daun dari daun dewa dapat digunakan untuk mengatasi demam. Ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa pemberian infusa daun dewa sebanyak 8 ml/kg BB dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15% b/v per oral pada marmut yang dibuat demam dapat memberikan pengaruh sebagai antipiretik. Dalam penelitian ini digunakan pembanding parasetamol. Sebagai pemurun kadar gula darah (kencing manis), telah dilakukan penelitian yang hasilnya adalah pemberian sari daun dewa dengan dosis setara 100 mg daun/100 gram berat badan (BB) tikus dapat menurunkan kadar glukosa darah 1 jam setelah perlakuan (Maryani & Suharmiati, 2003).

Telah dilakukan penelitian tentang khasiat daun dewa yang dapat memberikan efek analgesik (mengatasi rasa nyeri) lebih baik dibandingkan dengan asetosal. Penelitian dilakukan dengan cara memberikan sari daun dewa segar kepada mencit dengan dosis 0,01 ml/10 g BB yang diberikan secara oral (diminum) (Maryani & Suharmiati, 2003).

Dengan volume pemberian sebanyak 2,32 mg/0,2 ml dan 4,64 mg/0,2 ml dari ekstrak heksan daun dewa yang diberikan secara intraneoplasma pada mencit yang diinduksi dengan zat yang bersifat karsinogen, yakni benzopiren, mampu menghambat pertumbuhan kanker. Hal ini juga didukung dengan data histopatologi yang menunjukkan adanya nekrosis dari sel-sel kanker (Maryani & Suharmiati, 2003). Sebagai data pendukung dilakukan pula uji antimutagenesis terhadap *Salmonella typhimurium* JCM 6977. Hasil yang diperoleh adalah ekstrak etanol *Gynura pseudochina* (Lour.) DC memiliki efek penghambatan pertumbuhan tumor paru oleh benzopiren, terbukti dengan lebih sedikitnya jumlah nodul dalam kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sementara itu, beberapa penelitian eksperimental pada spesies *Gynura* yang lain



di laboratorium menunjukkan bahwa ekstrak *Gynura procumbens* (Lour.) Merr mampu menghambat pertumbuhan tumor pada mencit dan tikus karena benzopiren. Metode yang digunakan adalah metode *new born mice* (Maryani & Suharmiati, 2003). Penelitian tentang khasiat *Gynura procumbens* (Lour.) Merr untuk mengendalikan tekanan darah yang dilakukan antara lain uji efek hipotensif *Gynura procumbens* (Lour.) Merr pada tikus jantan dan *Significant suppressive effect of Gynura procumbens (Lour.) Merr on hypertension in hypertensive rats* (Anonim, 2004).

8. Infusa dan metode ekstraksi

Infusa adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit (Anonim, 1995). Simplisia merupakan bahan alam (tanaman, hewan maupun mineral) yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga, kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia nabati adalah simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman dan eksudat tanaman (isi yang spontan keluar dari tanaman atau isi sel yang telah dikeluarkan dari selnya dengan cara tertentu atau zat yang dipisahkan dari tanamannya dengan cara tertentu yang masih belum berupa zat kimia murni) (Anonim, 1979). Pembuatan : campur simplisia dengan derajat halus yang sesuai dalam panci dengan air secukupnya, dipanaskan dengan tangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90°C sambil sesekali diaduk. Serkai selagi panas melalui kain flannel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infusa yang diketahui.

Infusa daun sena dan infusa simplisia lain yang mengandung minyak atsiri, diserkai selagi dingin. Infusa daun sena, infusa asam jawa, dan infusa simplisia lain yang mengandung lendir tidak boleh diperas. Asam jawa sebelum dibuat infusa dibuang bijinya dan diremas dengan air sehingga diperoleh masa seperti bubur, buah adas manis dan buah adas harus dipecah dahulu. Pada pembuatan infusa kulit kina ditambahkan larutan natrium karbonat P 10% dari bobot simplisia. Kecuali dinyatakan lain, dan kecuali untuk simplisia yang tertera

dibawah, infus yang mengandung bukan bahan berkhasiat, keras, dibuat dengan menggunakan 10% simplisia (Anonim, 1995).

Biasanya metode ekstraksi dipilih berdasarkan atas beberapa faktor seperti sifat dari bahan baku dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak. Sifat dari bahan baku merupakan faktor utama yang harus dipertimbangkan dalam memilih ekstraksi (Ansel, 1989).

B. Keterangan empiris

Penelitian ini bersifat eksploratif untuk mendapat jawaban apakah infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.)DC), dapat menyebabkan efek teratogenik dilihat dari pengamatan gross morfologi janin dan histopatologi organ ovarium dan uterus induk serta organ-organ vital janin bila diberikan pada tikus bunting pada masa organogenesis.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan-bahan penelitian

a. Bahan uji

Infusa dibuat dari daun dewa (*Gymura Pseudochina* (Lour.) DC) yang diperoleh dari perkebunan petani di daerah jalan Magelang, dusun Kutowates, Yogyakarta.

b. Hewan uji

Tikus betina putih galur Wistar berumur antara 3-4 bulan, sehat, perawan, berat badan awal 150-300 gram sebanyak 32 ekor. Beberapa tikus pejantan dari galur yang sama (galur Wistar) digunakan untuk mengawini tikus betina. Semua hewan uji dan pakan diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP), Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

c. Bahan kimia yang digunakan

Bahan kimia yang digunakan adalah formalin teknis (E. Merck Jerman), eter produksi Kimia Farma Indonesia, larutan natrium klorida 0,9 % diproduksi oleh Otsuka, Jepang, dan aquadest produksi Laboratorium Teknologi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

2. Alat-alat penelitian

a. Mesin grinder

b. Ayakan 30 mesh

c. Seperangkat alat bedah (gunting, pinset)

d. S spuit injeksi

e. Jarum oral

f. Kaca pembesar

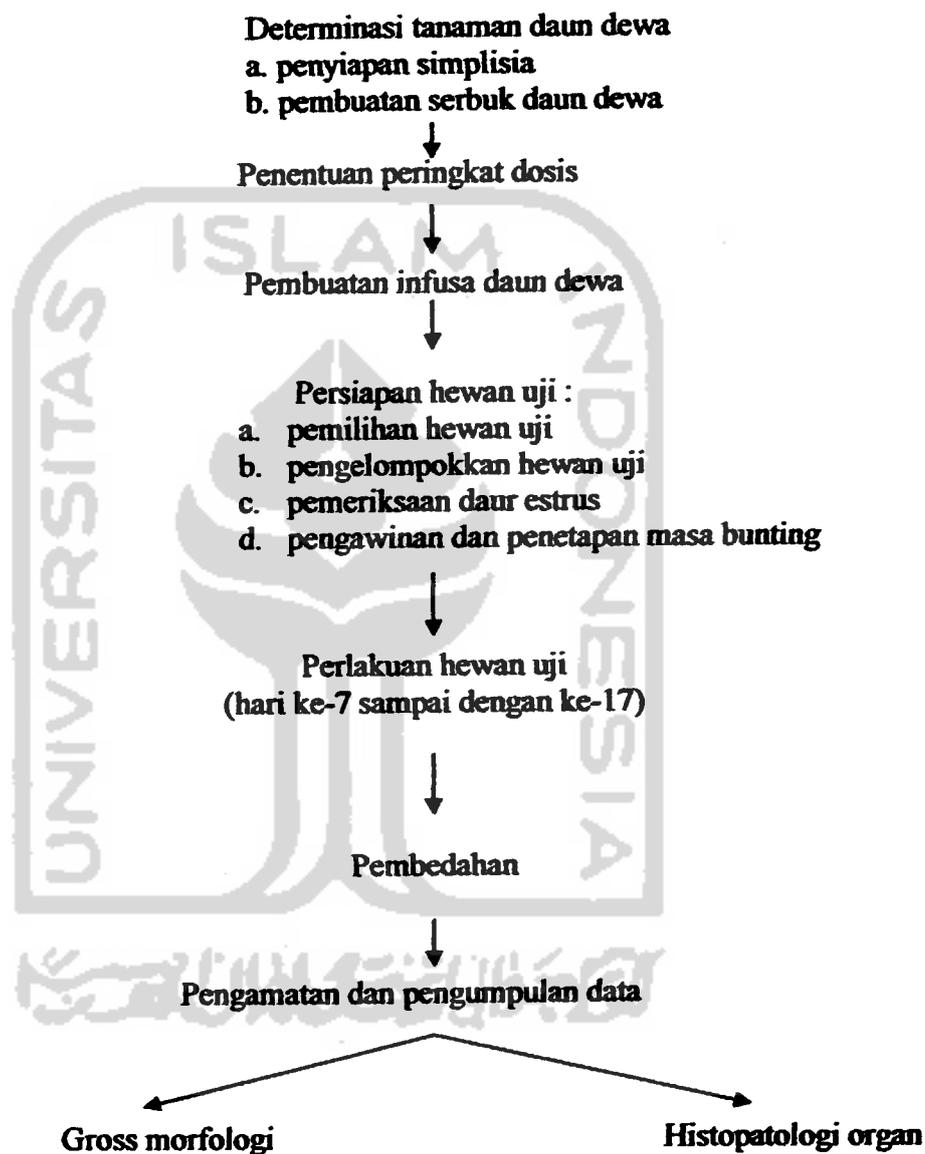
g. Neraca gram

h. Neraca milligram

i. Mikroskop

B. Cara Penelitian

Cara penelitian secara garis besar dapat digambarkan dengan skema seperti pada gambar 1.



Gambar 1. Skema tata cara penelitian Pengaruh Infusa Daun Dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) terhadap Gross Morfologi Janin dan Histopatologi organ pada Tikus Betina Putih Galur Wistar

1. Determinasi tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi UII dengan pedoman buku *Flora Of Java* (Backer dan Van Den Brink, 1965).

a. Penyiapan simplisia

Simplisia daun dewa dikumpulkan, disortir, dicuci bersih dengan air mengalir, lalu ditiriskan, kemudian dikeringkan dengan pengeringan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 2 hari. Sampel dianggap kering bila daun dewa yang telah kering tersebut apabila diremas menjadi hancur.

b. Pembuatan serbuk daun dewa

Daun dewa yang telah dikeringkan, kemudian digrinder sampai didapat serbuk daun dewa yang halus. Hasil yang diperoleh kemudian diayak dengan pengayak nomor 30 mesh sampai diperoleh serbuk yang lewat ayakan 30 mesh.

2. Penentuan peringkat dosis

Penetapan dosis untuk 3 kelompok peringkat dosis ditetapkan berdasar hasil orientasi. Dosis tertinggi harus menyebabkan gejala keracunan pada beberapa induk atau janin. Dosis terendah yang digunakan adalah dosis terapi yang setara dengan dosis terapi yang biasa digunakan pada manusia setelah dikonversi pada tikus. Pemakaian sehari-hari daun dewa sebagai obat pada manusia dalam rebusan = 30 gram daun dewa segar yaitu setara dengan 3 gram daun dewa kering. Setelah dikonversikan ke tikus maka diketahui dosis I yaitu 0,135 g/Kg BB, dosis II adalah 0,27 g/Kg BB dan dosis III adalah 0,54 g/Kg BB.

3. Pembuatan infusa

Pembuatan infusa daun dewa dilakukan menurut Farmakope Indonesia (Anonim, 1995) yaitu dibuat dengan mencampur daun dewa dengan 100 ml air ditambah air serapan sebanyak 5x (untuk daun) hal ini dilakukan untuk mengantisipasi kekurangan volume karena penguapan, lalu dimasukkan ke dalam panci infus dan dipanaskan selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90°C, infusa yang diperoleh kemudian disaring dengan corong buchner sehingga diperoleh larutan infusa yang jernih.

4. Persiapan hewan uji

a. Pemilihan hewan uji

Dalam pemilihan hewan uji yang perlu diperhatikan adalah umur, berat badan, keperawanan, keteraturan daur estrus, dan jumlah anak. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar yang sehat, berumur 3 – 4 bulan, mempunyai berat badan 150 – 300 gram, masih perawan dan memiliki daur estrus teratur.

b. Pengelompokkan hewan uji

Sebelum dikelompokkan hewan uji diadaptasikan dengan suasana kandang, kemudian diambil secara acak dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 8 ekor tikus, dimana 3 kelompok untuk perlakuan dan 1 kelompok untuk kontrol.

c. Pemeriksaan daur estrus

Pemeriksaan ini dilakukan dengan apus vagina, yaitu dipilih tikus yang dewasa, kemudian disiapkan larutan fisiologis (NaCl 0,9%) dalam pipet tetes, lalu tikus dipegang dengan tangan kiri sedemikian rupa sehingga posisi punggung di bawah, pipet tetes yang telah diisi dengan larutan fisiologis dimasukkan ke dalam liang vagina dengan hati-hati, kemudian karet pipet ditekan agar larutan fisiologis masuk ke dalam liang vagina. Didiamkan beberapa menit selanjutnya tekanan dilepas, larutan fisiologis tersebut agak keruh (cairan apus vagina), selanjutnya cairan diteteskan di objek gelas dan diperiksa di bawah mikroskop. Untuk mengetahui keteraturan daur estrus, pemeriksaan daur estrus dilakukan beberapa kali dalam satu siklusnya yang meliputi 4 fase yaitu estrus, metestrus, diestrus dan proestrus.

d. Pengawinan dan penetapan masa bunting

Pengawinan sebaiknya dilakukan pada sore hari dalam keadaan tenang. Tikus betina yang sudah siap kawin dimasukkan satu kandang dengan tikus jantan yang telah dewasa dan berumur sama. Pada pagi harinya tikus betina dipisahkan dari tikus jantan dan diperiksa dengan apus vagina. Setelah itu diperiksa dibawah mikroskop, bila ditemukan sperma berarti telah terjadi kebuntingan hari ke nol, masa bunting hewan uji dihitung sejak ditemukan dalam apus vagina. Selanjutnya

masa organogenesis dan masa kelahiran normal dapat ditetapkan yaitu pada hari ke - 7 sampai hari ke - 17 kehamilan untuk masa organogenesis dan masa kelahiran normal pada hari ke - 21.

5. Perlakuan hewan uji

Sediaan infusa daun dewa diberikan pada tikus melalui jalur oral dengan memakai spuit injeksi dan jarum oral (ujungnya tumpul). Sebelum diberi perlakuan, tikus ditimbang berat badannya untuk menentukan volume infusa daun dewa yang akan diberikan sesuai peringkat dosis selama masa organogenesis, yaitu pada hari ke - 7 sampai hari ke - 17 masa bunting dengan frekuensi 1 kali sehari.

6. Pembedahan

Masa pengamatan dimulai sejak diakhirinya masa bunting hewan uji yakni 12 - 14 jam sebelum waktu kelahiran normal melalui bedah seisar pada hari ke - 21. Sebelum dibedah, tikus ditimbang berat badannya, lalu dianastesi dengan eter bila sudah tidak sadar atau pingsan, tikus dipindahkan ke kotak operasi. Kulit perut bagian bawah dan daging perut digunting ke arah samping atas sampai bagian perutnya terbuka semua. Korpus lutea dan uterus dikeluarkan dan keduanya dipisah. 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. Organ bagian luar janin diamati dan dicatat, bila ada yang cacat. Organ dalam induk (uterus dan korpora lutea), plasenta dan organ dalam janin (hati, ginjal, jantung dan paru-paru) diambil secara acak, dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% untuk pembuatan preparat histopatologi organ.

7. Pengamatan dan pengumpulan data

Pengamatan yang dilakukan meliputi pengamatan gross morfologi janin dan histopatologi organ.

a. Pemeriksaan gross morfologi

Gross morfologi merupakan pengamatan adanya cacat bentuk luar tubuh janin. Pengamatannya meliputi kelengkapan tangan dan kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, kongesti dan kekerdilan.

b. Pemeriksaan histopatologi organ

Pengamatan terhadap adanya cacat mikroskopis (seluler) pada aneka jaringan dan organ janin. Untuk itu secara rambang beberapa janin masing-masing induk diambil cuplikan organnya yaitu jantung, hati, ginjal, dan paru-paru, sedangkan untuk organ induk yang diambil adalah plasenta, ovarium dan uterus. Organ-organ diamati terlebih dahulu secara makroskopis, meliputi bentuk, tekstur permukaan, warna, serta adanya kelainan pada organ, setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kemudian tiap organ dicuci dengan aquadest, masukkan dalam formalin 10% untuk kemudian diamati histopatologinya. Untuk pembuatan slide preparat dilakukan di BBVet (Balai Besar Veteriner) di Jalan Raya Wates km.27 PO Box 18 Wates Yogyakarta untuk meminimalisir kesalahan dan mendapatkan hasil preparat yang maksimal. Kemudian slide yang sudah jadi dibaca dengan menggunakan mikroskop di Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan UGM sehingga dapat dilihat kelainan-kelainan apa saja yang terdapat pada masing-masing organ.

8. Analisis hasil

Data hasil pemeriksaan gross morfologi dan histopatologi organ dianalisis secara kualitatif dan dibandingkan terhadap kelompok kontrol.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) dapat menyebabkan kelainan atau cacat bawaan pada diri janin yang terkandung oleh hewan bunting. Oleh karenanya sediaan infusa diberikan pada hewan uji pada masa organogenesis.

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih bunting galur Wistar. Masa pengamatan dimulai sejak diakhirinya masa bunting hewan uji, yakni 12-14 jam sebelum waktu kelahiran normal (hari ke-21) melalui bedah seisar. Data yang diamati dan dikumpulkan dalam uji ini meliputi tolak ukur kualitatif yaitu gross morfologi dan histopatologi organ induk dan janin.

A. Hasil Determinasi Tanaman

Sebagai langkah awal dalam penelitian ini perlu dilakukan determinasi terhadap tanaman yang akan diteliti untuk mendapatkan kebenaran identitas dari tanaman tersebut dan menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan utama penelitian. Adapun hasil determinasi tanaman daun dewa dengan menggunakan literatur *Flora of Java* (Backer and Van den Brink, 1965) adalah sebagai berikut :

1b - 2b - 3b - 4b - 6b - 7b - 9b - 10b - 11b - 12b - 13b - 14b - 15b - 109b - 119b - 120b - 128b - 129b - 135b - 136b - 139b - 140b - 142b - 143b - 146b - 154a
Compositae

1b - 2b - 3b - 4b - 12b - 14b - 17b - 18b - 19b - 20b - 21b - 22b - 23a - 799a - 16b
– *Asteraceae* - 86 *Gymura* - 1a *Gymura pseudochina* (Lour.) DC (Backer and Van den Brink, 1965).

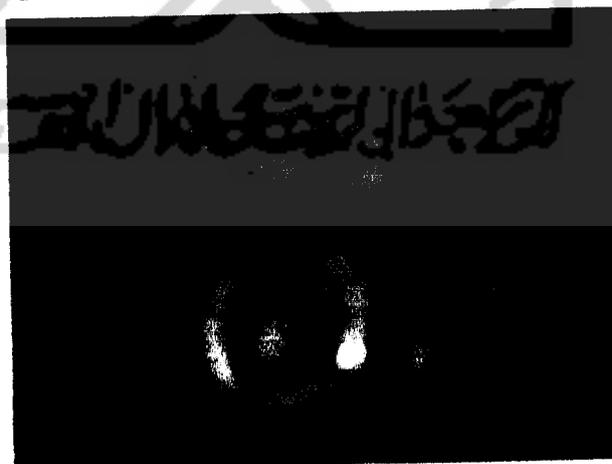
Dari hasil determinasi dan acuan pustaka maka dapat diindikasikan bahwa bahan untuk penelitian ini benar-benar daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) (Backer and Van den Brink, 1965).

Dari hasil determinasi dan acuan pustaka maka dapat diindikasikan bahwa bahan untuk penelitian ini benar-benar daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) (Backer and Van den Brink, 1965).

B. Gross Morfologi

Pengamatan gross morfologi meliputi pengamatan terhadap kelengkapan tangan dan kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, kongesti dan kekerdilan. Pada gross morfologi ini pengamatan yang dilakukan secara makroskopis dan dibantu dengan menggunakan lup (kaca pembesar). Dari pengamatan pada kelompok kontrol tidak terlihat adanya kelainan atau cacat bentuk luar tubuh janin. Baik kelengkapan tangan dan kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, terlihat normal. Pada janin juga tidak ditemukan kongesti dan kekerdilan.

Hasil pengamatan pada kelompok dosis I, terdapat air ketuban yang berwarna keruh dan plasenta kecil pada salah satu induk, air yang keruh tersebut kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor seperti mal nutrisi, faktor genetik ataupun adanya suatu virus atau penyakit yang diderita oleh induk. Hal yang sama juga terdapat pada kelompok dosis II, air ketuban berwarna keruh dan plasenta kecil, kemungkinan disebabkan oleh faktor yang sama seperti yang tersebut diatas. Pada kelompok dosis III terjadi kelainan yang berupa janin belum terbentuk sempurna dimana tubuh janin menyerupai kacang hijau yang melekat pada plasentanya yang normal (Gambar 2).



Gambar 2. Hasil pengamatan janin pada dosis 0,545 g/kg BB.
a. Janin, b. Plasenta

Tabel IV. Data janin setelah pemberian sediaan infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) selama masa organogenesis

kelompok	perlakuan	Σ induk	Σ janin normal	Σ janin cacat
Kontrol	Aquadest	8	63	0
Dosis I	Sediaan uji dosis 0,135 g/kg BB	8	55	0
Dosis II	Sediaan uji dosis 0,27 g/kg BB	8	55	0
Dosis III	Sediaan uji dosis 0,54 g/kg BB	8	0	0

Dari data tabel IV dapat diketahui bahwa pada perlakuan kelompok kontrol, dosis I, dan dosis II keseluruhan janin normal dan tidak terdapat kecacatan makroskopis pada janin, sedangkan pada kelompok dosis III janin tidak terbentuk sehingga tidak dapat diamati kelengkapan tangan, kaki, ekor, telinga, mata, bibir dan celah langit. Pemberian infusa dengan dosis yang tinggi pada periode kritis perkembangan dimana janin dalam fase organogenesis menyebabkan terjadinya malformasi pada janin pada kelompok perlakuan dosis III.

C. Histopatologi

Organ yang dipreparasi untuk memperoleh data histopatologi meliputi hati, ginjal, jantung, paru-paru dan plasenta pada janin, serta ovarium dan uterus induk. Pengamatan yang meliputi cacat seluler pada ke tujuh organ tersebut dilakukan untuk melihat kemungkinan terjadinya kerusakan pada jaringan organ induk dan janin akibat pemberian sediaan infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) selama masa organogenesis. Hasil histopatologi dapat dilihat pada tabel V.

Tabel V. Hasil pemeriksaan histopatologi organ janin dan induk setelah pemberian sediaan infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) pada induk selama masa organogenesis

No.	Kelompok perlakuan	No.	Organ janin				Organ induk		
			H	G	J	Pp	O	U	Pl
1	Kontrol aquadest	1	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		2	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		3	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		4	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		5	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		6	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		7	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		8	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
2	Sediaan uji dosis 0,135 g/Kg BB	1	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		2	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		3	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		4	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		5	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		6	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		7	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		8	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
3	Sediaan uji dosis 0,27 g/Kg BB	1	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		2	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		3	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		4	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		5	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		6	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		7	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
		8	tap	tap	tap	tap	tap	tap	tap
4	Sediaan uji dosis 0,54 g/Kg BB	1	-	-	-	-	tap	tap	tap
		2	-	-	-	-	tap	tap	tap
		3	-	-	-	-	tap	tap	tap
		4	-	-	-	-	tap	tap	tap
		5	-	-	-	-	tap	tap	tap
		6	-	-	-	-	tap	tap	tap
		7	-	-	-	-	tap	tap	tap
		8	-	-	-	-	tap	tap	tap

Ket : t.a.p = tidak ada perubahan

Keterangan :

O = Ovarium

Pl = Plasenta

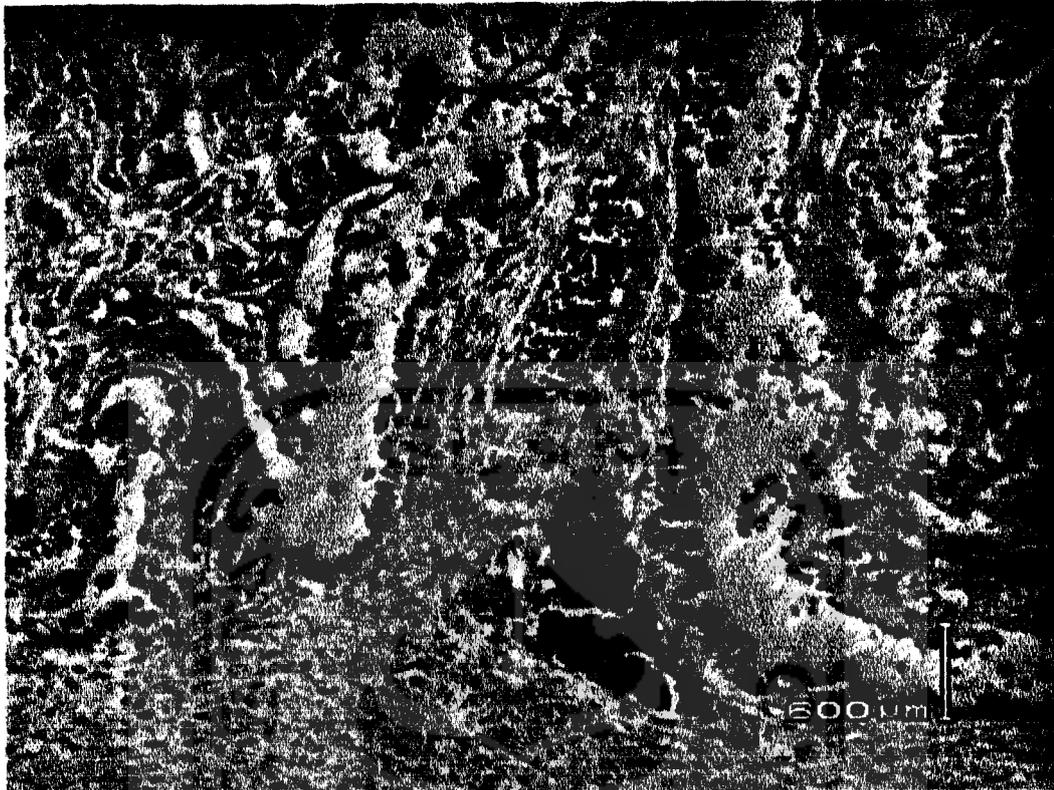
H = Hati

G = Ginjal

J = Jantung

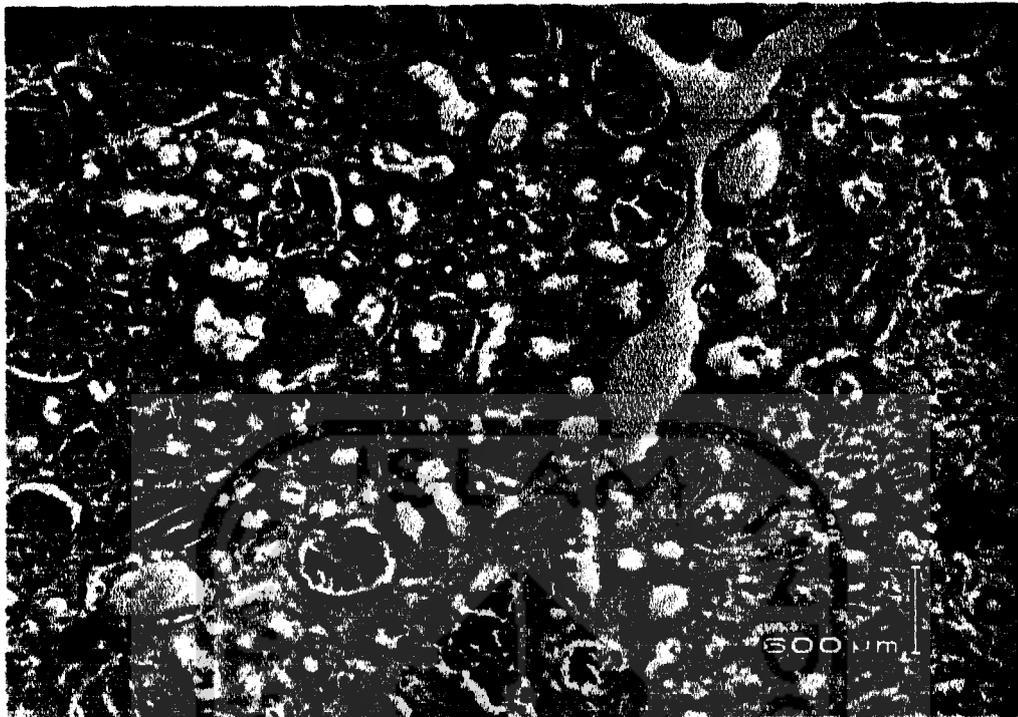
Pp = Paru-paru

U = Uterus



Gambar 3. Hasil pengamatan histopatologi organ plasenta normal pada perlakuan kontrol. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20

Salah satu fungsi plasenta sebagai tempat melekatnya janin pada uterus serta mengabsorpsi makanan bagi janin. Kerusakan sel-sel pada plasenta mungkin akan berpengaruh terhadap pemenuhan nutrisi bagi janin serta gangguan selama proses nidasi. Bagian dari sel-sel yang normal ditandai dengan adanya daerah hubungan korio-endometrialis meningkat kira-kira tiga kali oleh lipatan melingkar primer dan sekunder, disebut *plika*, yang bersifat permanen pada sisi maternal, dan tidak permanen pada sisi fetus. Lipatan mikroskopik, yang meningkatkan daerah pertukaran sekitar empat kali, membentuk *rugae* yang tidak teratur dipisah oleh *fosa* pada tahap awal placentasi dan bersifat permanen pada kedua sisi maternal dan fetus (Dellmann & Brown, 1992). Dari sayatan memanjang plasenta janin baik kelompok kontrol, dosis I, dosis II maupun dosis III, terlihat lipatan primer, *rugae*, *alantokorion*, endometrium dengan kelenjar, dan ruang *alantois* yang dengan pemeriksaan histopatologi organ dinyatakan normal atau tidak ada perubahan yang spesifik (Gambar 3).

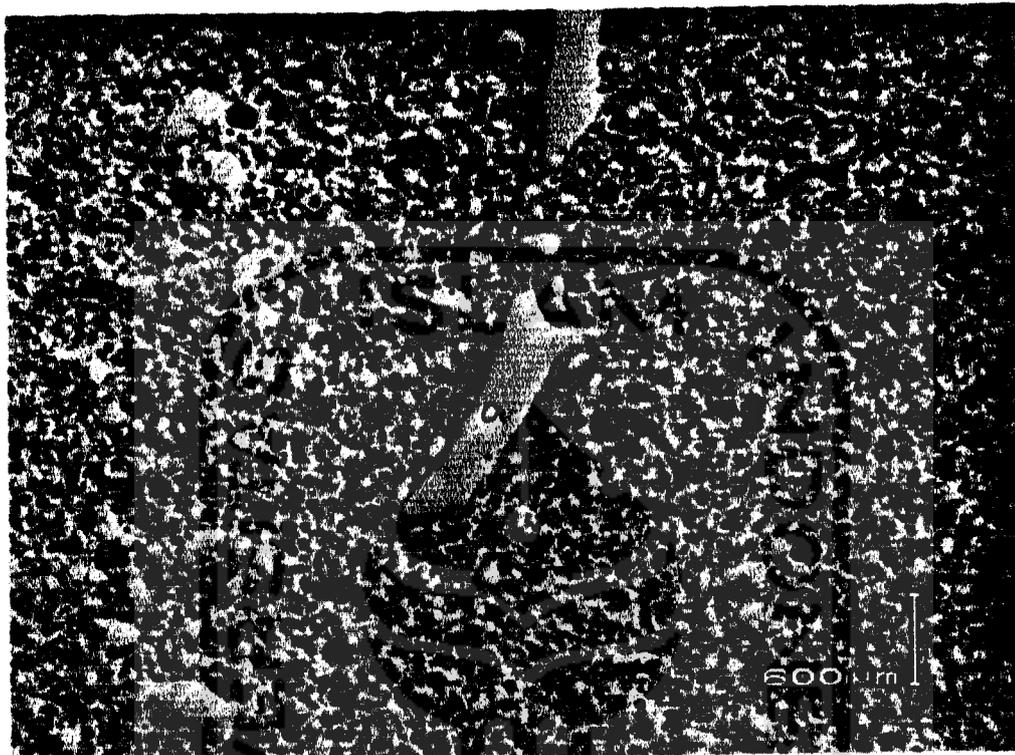


Gambar 4. Hasil pengamatan histopatologi organ ginjal janin normal pada perlakuan dosis II. Pengecatan HE. Perbesaran 10 x 20.
a. Glomerulus, b. Tubulus

Ginjal adalah organ yang berfungsi sebagai tempat ekskresi. Adanya kerusakan pada ginjal dapat berpengaruh pada perkembangan janin. Lokasi kapiler *glomerulus* antara dua *arteriola* merupakan susunan yang unik dan menjamin mekanisme efisiensi untuk menghasilkan sejumlah ultrafiltrat dari darah. *Tubuli konvoluti proksimalis* menyerap kembali sekitar 85% natrium dan air ke dalam darah, sedangkan *tubuli konvoluti distalis* mengeluarkan natrium dan air yang dibuktikan dengan lipatan basal serta interdigitasi membran plasma sel (Dellmann & Brown, 1992). Bagian-bagian organ ginjal terlihat normal atau tidak ada perubahan bermakna, setelah dilakukan pemeriksaan histopatologi organ ginjal pada kelompok perlakuan kontrol, dosis I dan dosis II (Gambar 4). Pada dosis III organ ginjal tidak dapat diamati karena tidak terbentuknya janin.

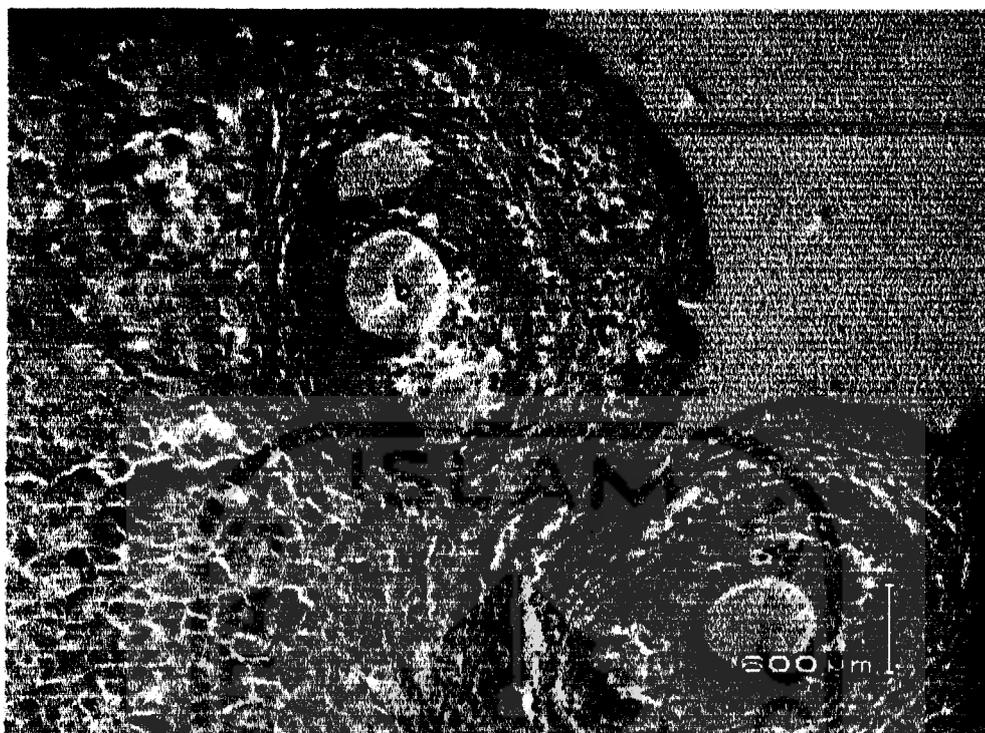
Organ hepar merupakan tempat metabolisme obat kemungkinan obat serta metabolitnya terakumulasi pada hepar sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan relatif besar. Darah dari saluran portal mencapai *vena sentralis*, melalui

saluran berdinding tipis yang disebut *sinusoid*. Oleh sebab itu, darah dari cabang *arteria hepatica* dan *vena porta* selanjutnya bercampur dalam sinusoid.



Gambar 5 . Hasil pengamatan histopatologi organ hati janin normal pada perlakuan dosis I Pengecatan HE. Perbesaran 10x20. a. Vena central

Sel hati (hepatosit) yang berbentuk polihedral, intinya bulat dan terletak di tengah, *nukleolus* dapat satu atau lebih dengan *kromatin* yang menyebar. Sitoplasma hepatosit agak berbutir, tetapi dapat tergantung pada perubahan nutrisi serta fungsi selular. Pada sediaan histologis biasa (seperti pemeriksaan histopatologi organ ini), glikogen tampak sebagai rongga-rongga yang tidak teratur, sedangkan rongga yang ditempati oleh lemak tampak kosong dan bulat, sebab glikogen dan lemak larut dalam silol serta air yang dipakai pada metode pewarnaan biasa (H &E) (Dellmann & Brown, 1992). Dari gambaran preparat organ hati dengan perbesaran 10x20, tidak ditemukan kelainan ataupun cacat pada perlakuan kontrol, dosis I dan dosis II (Gambar 5). Pada dosis III tidak terbentuknya janin menyebabkan organ hati tidak dapat diamati secara mikroskopis.

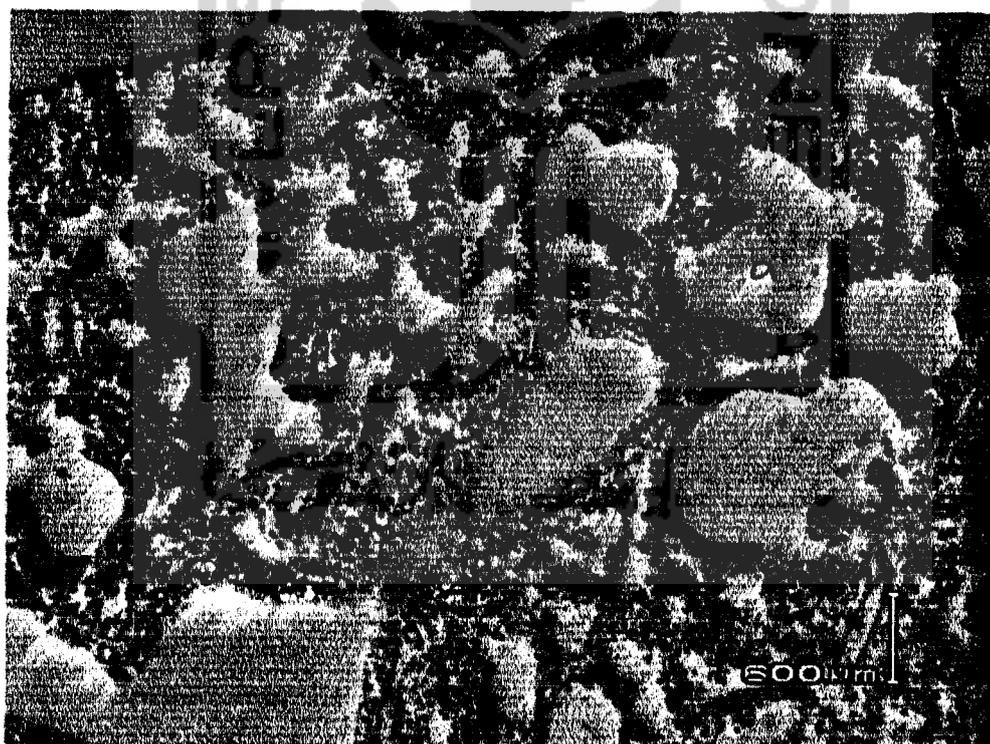


Gambar 6 .Hasil pengamatan histopatologi organ ovarium normal pada perlakuan dosis III. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20. a. Folikel masak, b. Calon / bakal anak

Pemeriksaan ovarium khususnya sel pada korpus luteum perlu dilakukan untuk melihat kerusakan pada sel-selnya yang dapat berpengaruh pada fertilitas atau kehamilan selanjutnya. Ovarium, bentuknya lonjong dan pada sayatan memanjang tampak adanya bagian *korteks* dan *medula*. *Korteks* merupakan daerah tepi yang lebar, mengandung folikel dan korpus luteum (*corpora lutea*), dan dibalut oleh epitel permukaan berbentuk kubus rendah. Korpus luteum merupakan masa glandular kuning di dalam ovarium dibentuk oleh sebuah folikel ovarium yang telah masak dan mengeluarkan ovumnya. Bila ovum tersebut dibuahi maka korpus luteum bertambah besar dan menetap selama beberapa bulan. Bila kehamilan tidak terjadi maka korpus luteum berdegenerasi dan menciut. Korpus luteum berfungsi mensekresi progesteron. Progesteron berfungsi mempersiapkan uterus menerima dan mengembangkan sel telur yang telah dibuahi serta menjaga lingkungan intrauterin yang optimal untuk mempertahankan kehamilan. Medula merupakan bagian dalam yang mengandung saraf, banyak pembuluh darah dengan bentuk mengulir dan pembuluh limfe, terdiri dari jaringan ikat longgar dengan jalur otot polos, berlanjut dengan otot

polos *mesovarium* (Dellmann & Brown, 1992). Berdasarkan pemeriksaan histopatologi organ ovarium, untuk kelompok kontrol, dosis I, dosis II dan dosis III tidak terjadi perubahan yang bermakna (Gambar 6).

Paru-paru dan jantung merupakan organ vital pada makhluk hidup. Organ tersebut belum berkembang secara sempurna terutama pada janin. Kerusakan sel-sel pada organ tersebut akan mempengaruhi fungsi kehidupan dari janin. Unit dasar untuk pertukaran gas pada parenkim paru-paru adalah *alveolus*. *Alveolus* berbentuk rongga bulat yang bermuara dalam *sakus alveolaris*, *duktus alveolaris*, atau pada *lumen* dari *bronkiolus respiratori*. *Bronkiolus*, dimana sayatan melintangnya berbentuk bulat kasar, secara histologis dapat dibedakan dengan *bronkus*. Secara umum *bronkiolus* terdiri dari epitel, otot polos dan sedikit jaringan ikat, tanpa adanya kelenjar dan tulang rawan (Dellmann & Brown, 1992).



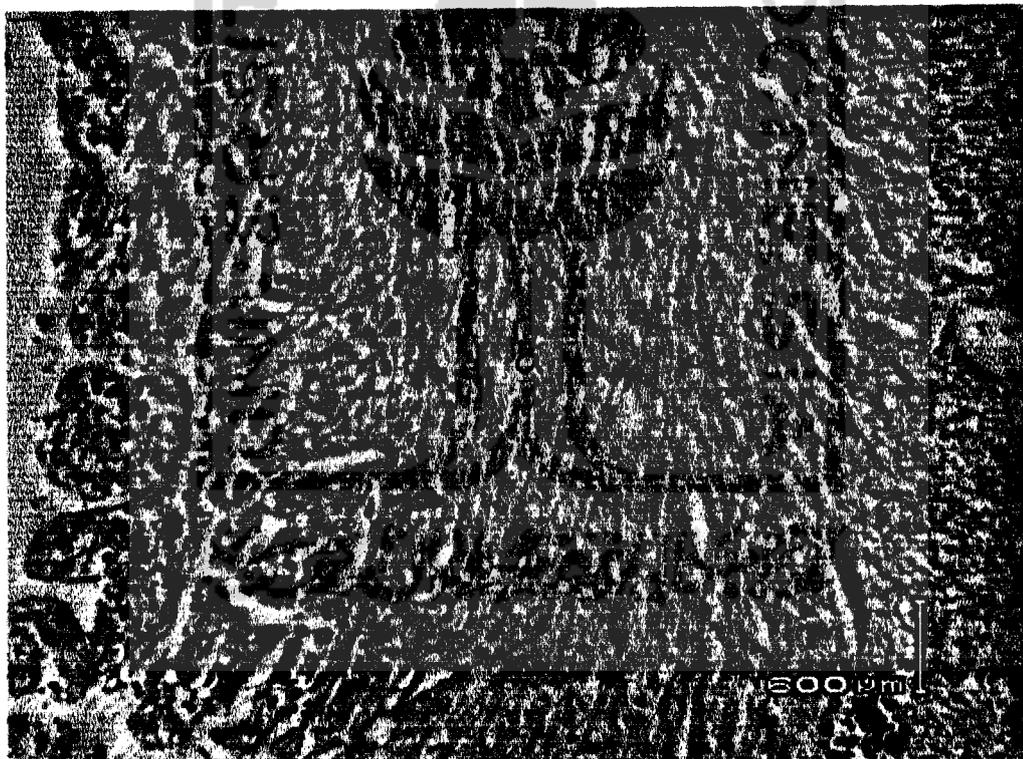
Gambar 7. Hasil pengamatan histopatologi organ paru-paru janin normal pada perlakuan dosis I. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20.

a. Alveoli

"

Dengan pengecatan HE dan perbesaran 10x20 diperoleh gambaran seperti yang terlihat pada gambar 7. Pada kelompok kontrol, dosis I dan dosis II organ paru-paru janin normal atau tidak ada perubahan yang bermakna. Pada dosis III organ paru-paru janin tidak dapat diamati karena tidak terbentuknya janin.

Struktur *nodus atrioventrikularis* mirip dengan *nodus sinoatrialis*, karena terdiri dari sel-sel nodus kecil yang bercabang-cabang, tersusun tidak teratur dan berhubungan dengan serabut *miokardium* dari *atrium* dan serabut penyalur jantung (*serabut purkinje*) pada berkas *atrioventrikularis*. Serabut penyalur jantung pada berkas *atrioventrikularis* dari *subendokardium* dapat dikenali dari diameternya yang besar, inti bulat dan terletak di tengah, *miofibril* jarang dan terletak perifer dari serabut biasa, dan terdapat pusat yang kaya akan glikogen (Dellmann & Brown, 1992).



Gambar 8. Hasil pengamatan histopatologi organ jantung janin normal pada perlakuan dosis II. Pengecatan HE. Perbesaran 10x20. a. Serabut otot jantung

Pada sayatan organ jantung janin kelompok kontrol, dosis I dan dosis II tidak ditemukan perubahan yang signifikan (Gambar 8). Pada dosis III tidak dapat diamati karena tidak terbentuknya janin.

Pengamatan organ uterus dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh infusa daun dawa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) terhadap organ uterus karena pada organ ini merupakan tempat berkembangnya janin serta mungkin akan berpengaruh pada kehamilan berikutnya. Epitel, permukaannya berbentuk silinder sebaris atau banyak baris. Pada daerah terbatas, epitel kadang-kadang tampak berbentuk kubus. Bangun serta tinggi sel-sel epitel berkaitan dengan sekresi hormon ovarium sepanjang daur. *Tunika muskularis* terdiri dari lapis dalam melingkar dan lapis luar yang memanjang. *Tunika mukosa* memiliki epitel pipih banyak lapis (Dellmann & Brown, 1992). Tidak terdapat kelainan-kelainan pada organ uterus induk di tiap kelompok baik kontrol, dosis I, dosis II, maupun dosis III (Gambar 9).



Gambar 9. Hasil pengamatan histopatologi organ uterus normal pada perlakuan dosis III. Pengecatan HE. Perbesaran 10 x 20. a. tunika mukosa, b. epitel uterus, c. glandula uterina, d. lumen uterus, e. tunika muskularis.

Seluruh hasil pemeriksaan histopatologi organ, kecuali organ-organ vital janin pada dosis III adalah normal. Oleh karenanya pengambilan gambar tersebut diatas dianggap telah mewakili keseluruhan gambaran mikroskopik dari sel-sel organ yang diamati. Dari hasil pemeriksaan histopatologi organ, baik kelompok

kontrol, kelompok perlakuan dosis I, II dan III tidak dijumpai adanya perubahan atau kelainan yang spesifik. Hal ini dimungkinkan karena infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) yang diabsorpsi oleh janin melalui plasenta pada dosis 0,135 g/kg BB dan 0,27 g/kg BB tidak menimbulkan efek teratogenik, maka tidak mengakibatkan perubahan atau kelainan pada organ-organ vital janin dan organ reproduksi induk. Pada kelompok dosis III, organ-organ vital janin tidak dapat diamati secara mikroskopik karena janin tidak terbentuk, sedangkan pada organ reproduksi induk dan plasenta janin tidak ditemukan adanya perubahan atau kelainan yang spesifik. Hal ini dimungkinkan infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) yang terabsorpsi lewat plasenta pada dosis 0,54 g/kg BB menyebabkan janin tidak terbentuk dimungkinkan karena proses penghambatan enzim DNA dan RNA polimerase. Enzim DNA polimerase membantu proses sintesis DNA. Enzim DNA polimerase tidak dapat memulai sintesis untai baru tanpa adanya suatu primer. Primer merupakan oligonukleotida RNA yang disintesis oleh suatu RNA polimerase. Apabila enzim DNA dan RNA polimerase dihambat maka tidak akan terjadi sintesis DNA dan transkripsi (sintesis RNA dari cetakan DNA) sehingga pada akhirnya tidak dapat membentuk protein yang merupakan salah satu unsur pembentukan sel.

Pada organ-organ yang diperiksa baik kontrol, kelompok dosis I, II dan III tidak ditemukan tanda-tanda edema. Hal ini menandakan bahwa pemberian infusa daun dewa tidak menimbulkan peningkatan cairan ekstraseluler dan ekstraseluler dalam sela-sela jaringan dan rongga serosa yang merupakan faktor penyebab terjadinya edema.

Pada seluruh organ-organ yang diperiksa tidak terdapat suatu keadaan cedera yang memacu terjadinya kondisi peradangan. Pemberian infusa daun dewa pada kelompok kontrol, dosis I, II dan III tidak menimbulkan nekrosis maupun nekrosis fetus, hal ini terlihat pada tidak adanya tanda nekrosis pada gambaran organ yang diperiksa.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Pemberian infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) secara oral selama masa organogenesis pada kontrol, dosis I dan II tidak menunjukkan adanya cacat bentuk luar tubuh janin, yang meliputi kelengkapan tangan dan kaki, ekor, telinga, mata, bibir, celah langit, kongesti dan kekerdilan, sedangkan pada dosis III menyebabkan tidak terbentuknya janin.
2. Pemberian infusa daun dewa (*Gymura pseudochina* (Lour.) DC) secara oral pada tikus putih galur Wistar bunting selama masa organogenesis tidak menyebabkan kecacatan seluler pada seluruh organ baik dari induk (ovarium dan uterus) maupun organ-organ pada fetus (jantung, hati, ginjal, paru-paru dan plasenta) pada kelompok kontrol, dosis I dan II. Pada dosis III organ fetus tidak dapat diamati karena tidak terbentuknya janin sedangkan organ induk (ovarium dan uterus) dan plasenta normal.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap keteratogenikan sediaan daun dewa dalam bentuk sediaan lain dengan menggunakan hewan uji lebih dari 32 ekor untuk menegaskan pengamatan terhadap efek teratogenik.
2. Perlu dilakukan penelitian terhadap keteratogenikan pada spesies *Gymura* yang lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Achadiat, C.M., 2003, *Amankah Mengkonsumsi Obat Saat Hamil*, Kompas Cyber Media.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1994, *Kodifikasi Peraturan Perundang-undangan Obat Tradisional Jilid I*, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1996, *Kumpulan Perundang-undangan Bidang Sediaan Farmasi, Makanan, Alat kesehatan dan Bahan Berbahaya (Umum)* Direktorat Jenderal POM. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Anonim, 1999, *Manual Standar Metoda Diagnosa Laboratorium Kesehatan Hewan*, Direktorat Bina Kesehatan Hewan, Direktorat Jenderal Peternakan, Departemen Pertanian, Yogyakarta.
- Anonim, 2004, *Gynura procumbens (Lour.) Merr.* <http://www.kompas.co.id/kompas-cetak/0408/06/ilpeng/1191362.htm> (diakses 6 Agustus 2004).
- Anonim, 2005^a, *Daun Dewa*, http://www.changjaya-abadi.com/alternatif_08.htm. (diakses 21 September 2005).
- Anonim, 2005^b, *Rat Skeleton*, <http://anatomyrat.senerats.com/> (diakses 8 Desember 2005).
- Anonim, 2006, *Definition of Histology Related Terms*, <http://medlab.histology.com/> (diakses 7 Maret 2006).
- Backer H J, Lindsey J R & Weisbroth S H (eds) 1979; 1980 *The Laboratory Rat*. Volume : I. Research Application. Academic Press, New York.
- Behrman, R.E., Kliegman, R.M., Arvin, A.M., 1996, *Text Book of Pediatrics*, 15th Edition, W.B., Saundery Company, Philadelphia.
- Dalimartha, S, 1999, *Atlas Tumbuhan Obat*, jilid 1, Trubus Agriwidya, Jakarta.

- Damajanti, V., 1973, *Susunan Kerangka & Otot*, dalam Himawan, S, (Editor) Patologi, Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Dellmann, H.D., and Brown, E.M., 1992, Dalam Hartono, R., Juwono, S.S., *Buku Teks Histologi Veteriner II*, Edisi Ketiga, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Ganong, W.F, 1995, *Fisiologi Kedokteran*, diterjemahkan oleh Adji Darma, Edisi 12, EGC Press, Jakarta.
- Hafez, E.S.E., 1970, *Female Reproductive Organs*, In Hafez, E.S.E., *Reproduction & Breeding Techniques for Laboratory Animal*, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Hargono, D., 1996, *Efek Samping Obat dari Bahan Alami Lebih Kecil dari Efek Samping Obat Kimia Murni*, Cermin Dunia Farmasi, Jakarta.
- Kumala, P., dkk, 1998, Dalam Nuswantari, D (Copy Editor)., *Kamus Saku Kedokteran Dorland*, Edisi 25, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Maryani, H.Dra., & Suharmiati., 2003, *Khasiat & Manfaat Daun Dewa & Sambung Nyawa*, Agromedia Pustaka, Jakarta.
- Santosa, H.O, 1992, *Perspektif Pengembangan Obat Tradisional di Indonesia*, Bagian Farmasi, Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Sediatono, Dyatmiko.W, 1986, *Profil Obat Tradisional Indonesia dan Arah Pengembangan untuk Pelayanan Kesehatan Masyarakat*, Simposium Penelitian Tanaman Obat V dan Expo Jamu 1986, Surabaya.
- Siswosudarmo, R., 1995, *Perkembangan Janin*, Dalam Sri Suryawati (Penyunting). Pusat Studi Farmakoklinik dan Kebijakan Obat, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Tuchman-Duplessis, H., 1976, *Embryonic Clinical Pharmacology, Drug Treatment Principle and Practice Of Clinical Pharmacology and Therapeutik 2nd Ed* Adis Press, Sydney.
- Turner, C. D and Bagnana. G.T., 1988, *Endokrinologi Umum*, diterjemahkan Harsono, Airlangga University Press, Surabaya.
- Winarto, 2004, *Daun Dewa, Budi Daya Pemanfaatan Untuk Obat*, PT. Penebar Swadaya, Jakarta.



Lampiran

**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JURUSAN FARMASI FMIPA UII
BAGIAN BIOLOGI FARMASI**

Alamat : Jl.Kaliurang Km 14,4 Yogyakarta
Telpon : (0274) 895920 Ext. 3033

SURAT KETERANGAN

Nomor:97/ UII/Jur Far/ det/VI/2006

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biologi Farmasi Jurusan Farmasi FMIPA UII menerangkan bahwa:

Nama : Nidya Maylani
NIM : 02613165
Pada Tanggal : 12 Desember 2005

Telah mendeterminasi 1 (satu) species tanaman dengan bimbingan Dra. Iyok Budiarti, di Laboratorium Biologi Farmasi FMIPA UII.

Tanaman tersebut: *Gynura pseudochina*, (Lour) DC (daun dewa)

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Yogyakarta, 10 Juni 2006
Bagian Biologi Farmasi
Kepala


Asih Triastuti, S.F., Apt
NIP. 03.469/MP

Lampiran 1. Gambar daun dewa



Gambar 10. Daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour). DC)



Gambar 11. Daun dewa yang telah disortir dan dicuci bersih dengan air



Gambar 12. Daun dewa yang telah dikeringkan



Gambar 13. Daun dewa yang telah diserbuk dan diayak

Lampiran 2. Perhitungan dosis daun dewa pada tikus bunting.

a. Dosis terapi untuk manusia = 30 g daun dewa basah = 3 g daun dewa kering

$$\begin{aligned} \text{Tikus } 200 \text{ g} &= 0,018 \times 3 \text{ g} = 0,054 \text{ g}/200 \text{ g tikus} \\ &= 0,27 \text{ g}/\text{kg BB (dosis tengah untuk tikus)} \end{aligned}$$

$$\text{Volume oral } 1 \text{ ml} = \frac{0,018 \times 3 \text{ g}}{1 \text{ ml}} = 0,054 \text{ g}/1 \text{ ml}$$

Kadar = $0,018 \times 3 \text{ g} = 0,054 \text{ g}$, volume yang diinginkan sebanyak 100 ml
maka $5,4 \text{ g}/100 \text{ ml} = 5,4 \% \text{ b/v}$

Dalam pembuatan infusa, diambil serbuk sebanyak 5,4 mg + 100 ml aquadest + air serapan (5x untuk daun).

b. Nilai dosis terendah merupakan setengah dari dosis terapi = $0,018 \times (1/2) 3 \text{ g}$
= $0,027 \text{ g}/200 \text{ g tikus}$
= $0,135 \text{ g}/\text{kg BB}$

$$\text{Volume oral } 1 \text{ ml} = \frac{0,018 \times (1/2) 3 \text{ g}}{1 \text{ ml}} = 0,027 \text{ g}/1 \text{ ml}$$

Kadar = $0,018 \times (1/2) 3 \text{ g} = 0,027 \text{ g}$, volume yang diinginkan sebanyak 100 ml
maka $2,7 \text{ g}/100 \text{ ml} = 2,7 \% \text{ b/v}$

Dalam pembuatan infusa, diambil serbuk sebanyak 2,7 mg + 100 ml aquadest + air serapan (5x untuk daun).

c. Nilai dosis tertinggi adalah dua kali dari dosis terapi = $0,018 \times (2) 3 \text{ g}$
= $0,108 \text{ g}/200 \text{ g tikus}$
= $0,54 \text{ g}/\text{kg BB}$

$$\text{Volume oral } 1 \text{ ml} = \frac{0,018 \times (2) 3 \text{ g}}{1 \text{ ml}} = 0,108 \text{ g}/1 \text{ ml}$$

Kadar = $0,018 \times (2) 3 \text{ g} = 0,108 \text{ g}$, volume yang diinginkan sebanyak 100 ml
maka $10,8 \text{ g}/100 \text{ ml} = 10,8 \% \text{ b/v}$

Dalam pembuatan infusa, diambil serbuk sebanyak 10,8 mg + 100 ml aquadest + air serapan (5x untuk daun).

Faktor penentuan peringkat dosis berdasarkan kelipatan dan 4x dosis terendah.

yaitu = 1x, 2x,

Peringkat dosis yang dipejankan pada tikus :

- I. Kontrol larutan aquadest
- II. Sediaan uji dosis 0,135 g/kg BB dengan infusa 2,7 % b/v
- III. Sediaan uji dosis 0,27 g/kg BB dengan infusa 5,4 % b/v
- IV. Sediaan uji dosis 0,54 g/kg BB dengan infusa 10,8 % b/v





UNIVERSITAS GADJAH MADA
LABORATORIUM PENELITIAN DAN PENGUJIAN TERPADU
(LPPT – UGM)
 Bidang Layanan Penelitian Pra – Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan
 Jl. Agro Karang Malang Kampus UGM
 Telp. (0274) 7497705, FAX. (0274) 546868, e-mail: lppt_info@mail.ugm.ac.id

SURAT KETERANGAN
NO : 032/LP3HP/VIII/2006

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dra. Mulyati S, M.Si.
 NIP : 131453920
 Jabatan : Kabid Pra Klinik – LPPT UGM.

Menerangkan bahwa ;

	Nama	NIM	Instansi
1.	Fina Aprianisari	02613167	FMIPA Jur. Farmasi UII Yogyakarta.
2.	Nidya Maylani	02613165	FMIPA Jur. Farmasi UII Yogyakarta.

Pada bulan Desember 2005 - April 2006 membeli Tikus betina bunting Galur Wistar umur 3 - 4 bulan sejumlah 50 ekor dari LP3HP – LPPT Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Demikian surat keterangan ini di buat, semoga dapat dipergunakan sebagaimana mestinya. dan atas kerjasama yang baik di ucapkan terima kasih.

Yogyakarta, 7 Juli 2006

Kabid Pra Klinik

Dra. Mulyati S, M.Si.
 NIP. 131453920

Lampiran 3. Tabel VI. Data kelengkapan anggota badan janin setelah pemberian infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC dan pembedahan secara seisar

Kelompok	Perlakuan	Σ janin normal	Σ janin cacat	Kelengkapan										
				Tangan	Kaki	Ekor	Telinga	Mata	Bibir	Celah langit	kongesti	kekerdilan		
Kontrol	Aquadest	63	0	L	L	L	IL	L	L	L	L	L	ta	ta
Dosis I	Sediaan uji dosis 0,105 g/kg BB	55	0	L	L	L	IL	L	L	L	L	L	ta	ta
Dosis II	Sediaan uji dosis 0,27 g/kg BB	55	0	L	L	L	IL	L	L	L	L	L	ta	ta
Dosis III	Sediaan uji dosis 0,54 g/kg BB	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan

L : lengkap

ita : tidak ada



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
LABORATORIUM PATOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS GADJAH MADA

Jl. Agro, Karangmalang, Yogyakarta 55281, Telp. (0274) 9061103, 9061107, 560862

No. : 40/ IX/PADL/ 2006
Hal : Hasil pemeriksaan hispatologi

Tgl kirim : Juli 2006

Nama Pemilik : Nidya Maylani
Alamat : Fakultas MIPA, Jurusan Farmasi – Universitas Islam Indonesia,
Yogyakarta

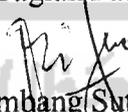
Anamnesa :

Telah dilakukan pemeriksaan histopatologi ovarium, plasenta, jantung, hati , paru-paru dan ginjal dari tikus dengan perlakuan Pengaruh Infusa daun dewa terhadap gross morfologi dan histopatologi hepar organ pada tikus betina putih galur wistar.

Hasil Pemeriksaan histopatologi :

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dari organ ovarium, plasenta, jantung, hati , paru-paru dan ginjal dari tikus tersebut dari keempat perlakuan tidak terlihat adanya perubahan patologi yang spesifik.

Yogyakarta, 14 Juli 2006
Kepala Bagian Patologi FKH – UGM


Drh. Bambang Sutrisno, MP.
NIP. 132 061 183