

Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Andong Merah (*Cordyline fruticosa* L) pada Fetus Mencit Putih (*Mus musculus*. L)

Teratogenic Effect Test of Ethanol Extract of Red Andong Leaves (*Cordyline fruticosa* L) on Fetus of White Mice (*Mus musculus*. L)

Kris Enjelika T¹, Puspa Dwi Pratiwi ^{*1}, Yuliawati¹, M. Rifqi Efendi¹

¹Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Public Health Sciences, Jambi University, Telanaipura, Telanaipura District, Jambi City, Jambi, Indonesia

Submitted :28 November 2022

Reviewed :5 Desember 2022

Accepted:30 Desember 2022

ABSTRAK

Andong merah memiliki aktivitas farmakologi dan menjadi alternatif wanita hamil dengan gangguan muntah, diare, demam tinggi, nyeri dan pendarahan pada jalan lahir dengan asumsi obat herbal tidak berbahaya terhadap fetus. Perlu dilakukan penelitian lanjut uji teratogenik terhadap ekstrak daun andong merah, untuk mengetahui ekstrak etanol daun andong merah berpengaruh dengan pertumbuhan eksternal dan interna fetus mencit putih. Metode yang digunakan bersifat eksperimental dengan 4 kelompok perlakuan KN (Na CMC), P1 (200 mg/KgBB), P2 (300 mg/KgBB), dan P3 (400 mg/KgBB) pada 4 ekor mencit putih hamil secara Rancangan Acak Lengkap (RAL) pre-test post-test control group design. Hasil dianalisis dengan One Way Anova uji lanjut Duncan. Pemberian ekstrak etanol daun andong pada penelitian menunjukkan adanya efek penurunan jumlah fetus pada dosis 300 mg/kgBB dan mengalami abnormalitas seperti hemoragi dan tubuh kerdil pada dosis 200 mg/kgBB. Namun ekstrak etanol daun andong merah tidak memiliki pengaruh pada penurunan berat dan panjang fetus, tapak resorpsi dan hasil osifikasi pada fetus. Hal tersebut disesuaikan dengan bukti hasil statistic One Way ANOVA yang menghasilkan tidak adanya perbedaan nyata antar kelompok perlakuan dengan control negative dengan hasil $p > 0,05$. Maka dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol daun andong merah tidak berefek teratogenik yang menyebabkan kecacatan pada fetus mencit.

Kata kunci: *Cordyline fruticosa* L, Efek Teratogenik, Fetus mencit

ABSTRACT

Cordyline has various pharmacological activities and is an alternative for pregnant women with vomiting, diarrhea, high fever, pain, and bleeding in the birth canal, assuming the herbal medicines are not harmful to the fetus. It is necessary to conduct further research on teratogenic tests to determine the effect of giving cordyline leaf ethanol extract on the external and internal growth and development of white mice fetuses. The method used is experimental using a completely randomized design (CRD) pre-test post-test control group design with 4 treatment groups KN (Na CMC), P1 (200 mg/KgBB), P2 (300 mg/KgBB), and P3 (400 mg/KgBB) in 4 pregnant white mice. The results were analyzed with Duncan's One Way Anova test. Research shows that the administration of ethanol extract from cordyline leaves can experience abnormalities such as hemorrhage and stunted body at a dose of 200 mg/kgBB and has the effect of reducing the number of fetuses at a dose of 300 mg/kgBB. However, the ethanol extract of cordyline leaves had no effect on the reduction in fetal weight and length, resorption sites, and ossification results in the fetus. The results of the Way ANOVA statistic show that there is no significant difference between the treatment groups compared to the negative control group ($p > 0.05$). So it was concluded that the ethanol extract of cordyline fruticosa leaves did not have a teratogenic effect that caused defects in the mouse fetus.

Keywords: *Cordyline fruticosa* L, teratogenic effect, mice's fetus

Corresponding author:

Puspa Dwi Pratiwi

Universitas Jambi

Email: puspadwipratiwi@unja.ac.id

PENDAHULUAN

Pengobatan menggunakan obat herbal sudah lama diterapkan oleh masyarakat Indonesia yang secara empiris bermanfaat membantu menyembuhkan penyakit (Mulyani et al., 2020). Andong merah yang digunakan masyarakat menjadi salah satu tumbuhan sebagai bahan baku untuk obat herbal. Penelitian kualitatif andong merah menunjukkan ekstrak andong merah mengandung polifenol, flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid dan steroid (Wayan Bogoriani et al., 2020). Penelitian lain dengan metode penelusuran literatur dari berbagai jurnal, didapatkan bahwa andong merah berfungsi sebagai antipiretik, antidiabetes, antioksidan, analgetic, antimalaria, hemostatik, antidiare, antiinflamasi yang merupakan aktivitas farmakologi dari daun andong merah (Haryoto & D.S, 2021), selain itu andong merah juga berperan sebagai agen sitotoksik, luka dapat dipercepat penutupannya, kadar kolesterol diturunkan serta antiobesitas (Sahara et al., 2018). Dari aktivitas farmakologi diatas, daun andong merah dapat menjadi alternatif untuk wanita hamil yang memiliki gangguan seperti muntah dan diare, demam tinggi, nyeri dan pendarahan pada jalan lahir, dimana masyarakat beranggapan bahwa tidak ada efek samping dan bahaya pada fetus jika mengonsumsi obat herbal (Gonçalves et al., 2013). Anggapan tersebut belum berarti benar karena belum adanya informasi mengenai batas aman penggunaan obat herbal. Potensi ketoksikan obat atau ramuan tradisional terkait merupakan awal dari parameter dalam mengevaluasi keamanan suatu obat herbal, untuk memenuhi persyaratan keamanan dan manfaat terstandarisasi dengan tingkat toksisitas yang minimal (Makiyah & Tresnayanti, 2017).

Pengujian toksisitas pada obat herbal dibagi menjadi uji toksisitas khusus dan umum. Salah satu pengujian toksisitas khusus yang dilakukan yaitu uji toksisitas teratogenik (Mulyani et al., 2020). Pada penelitian oleh (Tri & Pasae, 2021), hasil pengujian toksisitas akut ekstrak etanol daun andong diperoleh Nilai LD50 sebesar 899,5 dan menimbulkan gejala toksik berupa penurunan kondisi fisik, aktivitas motorik, ataksia dan diare, termasuk kategori toksisitas ringan pada dosis 900 dan 2.700 mg/kgBB. Sedangkan pada penelitian yang diteliti oleh (Naher et al., 2019) menunjukkan hasil bahwa daun andong merah memiliki aktivitas analgesik, anti-inflamasi dan anti-piretik dengan ekstrak daun andong merah dalam dosis 200, 400 dan 800 mg/kgBB. Dari hasil penelitian tersebut daun andong merah masih dapat dimanfaatkan untuk aktivitas farmakologinya meskipun bersifat toksik ringan, hal ini dikarenakan dosis yang menimbulkan gejala toksik ringan lebih tinggi dibandingkan dengan dosis terapinya. Hanya saja untuk pengaplikasiannya tidak dapat melebihi dosis yang menimbulkan gejala toksik. Terkait dengan keamanan obat herbal pada wanita hamil, dimana obat melewati plasenta yang memberi paparan pada pertumbuhan embrio dan janin (Hilmarni et al., 2017). Pemaparan pada saat waktu kritis pertumbuhan organ tubuh akan berefek pada 4 minggu dan 7 minggu masa kehamilan. Obat dapat mengganggu nutrisi dan asupan oksigen yang melalui plasenta hingga dapat berpengaruh terhadap janin (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006). Hal tersebut dapat menyebabkan kelainan anatomis, seperti palatochizis, phocomelia, atau anencephaly oleh obat yang bersifat dismorfogenik atau teratogenik (Kaspul, 2020). Maka dari itu, perlu dilakukan uji teratogenik terhadap ekstrak daun andong merah sebagai penelitian lebih lanjut.

Perkembangan tidak normal, cacat bawaan atau kelainan pada embrio yang terjadi waktu lahir seperti kelainan bentuk (malformasi) merupakan efek teratogenik, umumnya disebabkan oleh obat-obatan yang digunakan pada masa kehamilan (Hilmarni et al., 2017). Berdasarkan penelitian oleh (Ifora et al., 2017) penelitian ekstrak daun sirsak pada dosis 250, 500 dan 1000 mg/kgBB menimbulkan efek teratogen dengan ditemukannya kelainan tulang rangka, malformasi terjadi seperti ekor curlyng dan tapak resorpsi serta terjadi pertumbuhan lambat. Selain itu ada berbagai penelitian tanaman yang bersifat teratogenik antara lain tanaman buah kuning (Muna, 2010), tanaman mahkota dewa (Hanif, 2021), ekstrak etanol daun wungu (Hilmarni et al., 2017), daun jambu biji (Sari, 2021) dan sebagainya. Berdasarkan hal tersebut, untuk mengembangkan penggunaan dari daun andong merah dapat dilakukan uji teratogenik ekstrak daun andong merah pada fetus mencit.

METODE PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

Alat-alat pada penelitian adalah grinder, oven, rotary evaporator, botol maserasi, gelas ukur, gelas beker, Erlenmeyer, corong, batang pengaduk, dan peralatan tambahan seperti cawan porselen, lumpang dan alu, timbangan analitik, Box kendang, tempat makan dan botol minum hewan uji, wadah perendaman fetus, pinset, penggaris, alat bedah, papan bedah, jarum oral, kamera, tisu dan kertas millimeter blok. Sampel yang digunakan yaitu daun andong merah (*Cordyline Fruticosa* L.). Sampel daun andong merah tersebut didapat pada pemukiman warga yang berada di Kecamatan Bangko Kabupaten Merangin Provinsi Jambi, etanol destilasi 70%, etil asetat, n-heksan, aquadest, alkohol 95%, Larutan Allizarin red, larutan Bouin's, KOH 1%, gliserin dan hewan uji, pakan dan minum mencit, dan Na CMC.

2. Metode

Berupa penelitian eksperimental, yang akan dilaksanakan dalam beberapa tahapan. Tahapan penelitian meliputi pengambilan sampel daun andong merah, determinasi tanaman, ekstraksi daun andong merah, perencanaan dosis, pengujian terhadap efek teratogenik ekstrak etanol daun andong merah terhadap fetus mencit putih.

Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih betina yang sehat dengan berat badan rata-rata 20 gram sebanyak 16 ekor dan berumur 1 bulan. Perlakuan yang akan diberikan adalah pemberian secara oral ekstrak etanol daun andong merah dengan dosis yang berbeda (P1, P2, P3), sebagai kontrol normal (KN) diberikan NaCMC.

Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel daun andong merah sebanyak 4,9 kg, dimbilnya bagian daun yang cukup tua dengan warna merah agak tua. Tanaman dilakukan determinasi di Laboratorium Taksonomi Universitas Padjajaran.

Pembuatan Simplisia

sampel daun andong merah yang cukup tua dengan warna merah agak tua sebanyak 4,9 kg dicuci dan dipotong untuk pisah dari batangnya hingga diperoleh sampel daun segar untuk disortir dengan cara pemisahan daun tidak utuh atau rusak yang diakibatkan oleh serangga dengan daun utuh. Setelah itu untuk mempermudah proses pengeringan daun dipotong menjadi beberapa bagian kecil. Daun dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C hingga berat yang diperoleh tetap. Selanjutnya daun diproses untuk menjadi bubuk kering (simplisia) dengan cara dihaluskan. Dimana nantinya dapat diperoleh persentase bobot (b/b) antara rendemen dengan bobot serbuk simplisia dengan perhitungan penimbangan sebagai berikut :

$$\text{Rendemen simplisia (\%)} = \frac{\text{Berat yang diperoleh (g)}}{\text{Berat sampel awal (g)}} \times 100\%$$

Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak diawali dengan memasukan ke dalam botol maserasi, serbuk kering daun andong sebanyak 500 gram kemudian ditambahkan pelarut sebanyak 5 liter etanol destilat 70%. Setelah itu direndam dan sesekali dikocok dalam 24 jam. Maserat yang didapat, dipisahkan menggunakan corong biasa yang dilapisi kertas saring. Selanjutnya dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali dengan pelarut yang sama yakni etanol destilat 70% sebanyak 2,5 liter setiap pengulangan sekali. Setelah itu, maserat ditampung dan diuapkan dengan rotary evaporator hingga di peroleh ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh dihitung rendemennya dengan menggunakan rumus :

$$\text{Rendemen Ekstrak (\%)} = \frac{\text{Berat ekstrak yang diperoleh (g)}}{\text{Berat serbuk yang diekstraksi (g)}} \times 100\%$$

Penentuan Dosis

Dosis ekstrak daun andong yang digunakan untuk uji teratogenik 4 kelompok perlakuan mencit dengan masing-masing kelompok terdiri dari 4 mencit diberikan secara oral dengan dosis yang berbeda yaitu NaCMC, 200, 300, 400 mg/KgBB.

Pemberian Larutan Uji

Penelitian menggunakan 16 ekor mencit yang telah terbukti hamil dengan terbentuknya sumbat vagina kemudian dikelompokkan menjadi 4 kelompok (K, P1, P2, P3) terdiri dari 4 mencit. Dosis ekstrak daun andong diberikan secara per oral agar larutan senyawa uji lebih mudah masuk ke dalam tubuh mencit sehingga dapat melalui saluran pencernaan. Sebelum pengerjaan perlakuan, mencit ditimbang terlebih dahulu untuk mengetahui bobot awal (W0). Pemberian ekstrak dilakukan pada hari ke-6 sampai hari ke-15 kehamilan sebanyak satu kali sehari.

Laparaktomi

Pada hari ke-18 kehamilan dilakukan laparaktomi pada bagian abdomen kearah atas sampai terlihat uterus mencit yang berisi fetus. Fetus-fetus tersebut dibersihkan dari selaput plasenta, darah dan cairan lendir yang menyelimutinya dengan tisu kemudian dilakukan pengamatan

Persiapan Larutan Fiksasi dan Pewarnaan Kerangka Fetus

Fetus mencit diamati secara visual yang selanjutnya akan dibagi sepertinganya dari jumlah fetus dari setiap indukan (satu persatu induk) untuk difiksasi dengan larutan bouins selama 2 minggu hingga fetus menjadi warna kuning dan keras. Lalu fetus dikeringkan dengan tisu untuk diamati bagian luar fetus seperti telinga, mata, kaki, dan ekor. Sedangkan untuk objek pengamatan abnormalitas internal yang diamati yaitu sistem skeleton fetus mencit (bentuk tulang dan hasil proses penulangan). Pengamatan bentuk skeleton fetus mencit diperlukan pembuatan preparat sediaan Wholemout dengan metode pewarnaan (Larutan alizarine red). Pembuatan preparate tersebut dilakukan dengan cara: Fetus direndam dengan etanol 95% untuk persiapan pewarnaan selama 24 jam. Pada hari berikutnya Fetus dicuci dengan menggunakan aquades. Lalu fetus direndam kembali dengan KOH 1% hingga tubuh fetus menjadi bening selama 24 jam. Kemudian siapkan larutan Alizarin Red S dan rendam fetus selama 24 jam. Larutan diganti dengan larutan KOH 1% dan gliserin dengan perbandingan 3:1 Setelah 24 jam, kemudian larutan KOH dengan gliserin dengan perbandingan 1:1, dan yang terakhir dalam larutan KOH 1% dan gliserin dengan perbandingan 1:3 dengan lama perendaman masingmasing yaitu 24 jam. Didapatkan hasil kulit fetus menjadi transparan dan berwarna merah, dimana merupakan jaringan tulang keras sedangkan yang tidak terwarnai merupakan jaringan tulang rawan. Rangka fetus kemudian disimpan dalam larutan gliserin murni untuk diamati

3. Analisis Data

Untuk melihat normalitas data digunakan uji normalitas Shapiro wilk lalu dilanjutkan uji homogenitas. Jika data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) dilanjutkan dengan uji parametrik statistik One Way ANOVA (Analysis of varians) untuk melihat pengaruh pemberian fraski etil asetat dengan berbagai dosis, diamati berupa berat badan fetus, panjang badan fetus, berat badan induk, litter size. Dilakukan uji lanjut Duncan jika terdapat hasil yang dignifikasn untuk mengamati pengujian perbedaan diantara semua pasangan perlakuan tanpa memperhatikan jumlah perlakuan yang ada dari percobaan tersebut. Untuk mempertahankan tingkat nyata yang telah ditetapkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, Hasil dari proses identifikasi menyatakan bahwa tanaman yang digunakan pada penelitian berasal dari family Asparagaceae dan spesies *Cordyline fruticosa* (L.) A.Chev. Diperoleh persentase rendemen simplisia daun andong merah sebanyak 20,2 % dan rendemen ekstrak sebesar 21,35 %, untuk karakteristik non spesifik didapatkan hasil kadar air 27 % dan kadar abu total 9 %. Skrining fitokimia ekstrak etanol daun andong merah didapatkan hasil ekstrak etanol daun andong merah mengandung senyawa alkaloid, fenolik, flavonoid, saponin, tannin, dan triterpenoid.

Pengamatan Efek teratogenic ekstrak daun andong merah

a. Penetapan Masa Kehamilan

Uji teratogenik pada penelitian ini menggunakan 16 ekor mencit betina dikawinkan dengan 8 mencit jantan dengan perbandingan 1:3 (1 mencit jantan dikawinkan dengan 3 mencit betina), setelah proses pengawinan berhasil yang ditandai dengan terbentuknya vagina plug, mencit jantan dipisahkan dari mencit betina. Digunakan mencit sebagai hewan uji teratogenic dikarenakan singkatnya masa kehamilan mencit selama 21 hari, serta banyaknya jumlah janin dengan pemeliharaan yang mudah dan murah.

b. Pemberian Larutan Uji Pada Masa Organogenesis

Setelah kawin mencit dikelompokkan pada kandang individual dengan kelompok perlakuan yang berbeda. Perlakuan yang diberikan adalah kelompok normal untuk larutan suspense NaCMC, kelompok dosis ekstrak etanol daun andong merah dengan dosis 200,300 dan 400 mg/kgBB. Untuk mencit yang belum terbukti hamil dilakukan perkawinan Kembali dengan metode serupa secara berulang dengan mencit jantan hingga seluruh mencit untuk perlakuan terbukti hamil. Pada fase organogenesis mencit dapat diberikan perlakuan larutan uji secara peroral ekstrak etanol daun andong merah dalam fase kritis hari ke 6 – ke 15 pada masa kehamilan. Pada fase organogenesis terjadinya pembentukan organ dan sel yang mengalami proses diferensiasi. Setelah hari ke 15 masa kehamilan mencit tidak diberikan larutan uji ekstrak etanol daun andong merah Kembali hingga hari ke 18 kehamilan. Namun tetap diberi makan dan minum seperti biasa hingga akhirnya dilakukan laparaktomi terhadap induk mencit untuk diamati.

Senyawa teratogen tidak dapat mengakibatkan cacat morfologis pada hari ke 16 pada masa kehamilan namun dapat mendatangkan kelainan fungsional segera setelah kelahiran yang tidak bisa dideteksi. Bobot badan induk mencit penting untuk diketahui setiap harinya pada masa organogenesis, agar ditemukan status gizi pada waktu kehamilan. Terjadinya proses differensiasi sel yang sangat intensif pada periode kritis di masa kehamilan mencit untuk pembentukan organ dan jaringan, yang menyebabkan kerentanan pada zat teratogenic di masa organogenesis (Hanif, 2021).

c. Pengamatan Berat Badan Induk selama masa organogenesis

Peningkatan bobot badan induk masa kehamilan merupakan data untuk pengamatan yang dapat mengetahui keadaan Kesehatan dan nutrisi induk. Penimbangan bobot badan dimulai saat periode kehamilan dengan pemberian larutan uji hingga pembedahan laparotomi untuk memeriksa adanya pengaruh ekstrak pada induk mencit (Dillasamola et al., 2018). Adanya kenaikan pada pengamatan bobot badan induk selama masa kehamilan dapat disebabkan oleh penambahan volume carian plasenta, serta amnion (Mitra, 2020). Hasil pengamatan berat badan induk dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran Bobot Badan Induk

Kelompok Perlakuan	BBI ± SEM
KN	27.37 ± 0,79
P1	26.35 ± 0,41
P2	28.70 ± 1,05
P3	28.57 ± 1,03

Keterangan:KN: Kontrol Normal; P1: Perlakuan Satu; P2: Perlakuan Dua; P3: Perlakuan Tiga BBI: Berat Badan Induk; BBF; SEM: Standard errors of mean

Dari data diatas didapatkan hasil bobot badan induk semasa kehamilan dari awal pemberian sediaan uji yaitu hari ke-6 hingga 15 kehamilan serta berat badan induk 3 hari sebelum dibedah. Pada uji One Way ANOVA didapatkan tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok negatif dengan kelompok perlakuan dosis 200, 300 dan 400 mg/kgBB dengan nilai signifikansi ($P>0,05$).

d. Pengamatan jumlah fetus mencit

Hari ke-19 kehamilan, laparotomi pada induk dilakukan. Hal tersebut dilakukan untuk menghindari kecendrungan induk yang dapat memakan langsung fetus yang terlahir cacat atau mati. (Hanif, 2021). Laparotomi dengan cara potongan bagian abdomen ke atas hingga uterus yang berisi fetus terlihat. Fetus lalu diambil untuk diamati adanya tapak resorpsi (gumpalan darah) pada rahim. Hasil pemeriksaan jumlah fetus hidup, mati dan resorpsi bisa dilihat pada Tabel 2

Tabel 2. Jumlah fetus hidup, mati dan resorpsi

Kelompok uji	Jumlah induk (ekor)	Jumlah fetus (persentase)			Rata-rata jumlah fetus \pm SD
		Hidup	Mati	Resorpsi	
NaCMC	4	32 (100 %)	0	0	$8 \pm 2,58$
200 mg/kgBB	4	26 (100 %)	0	0	$6,5 \pm 3,11$
300 mg/kgBB	4	31 (86,1 %)	5 (13,8%)	0	$9 \pm 1,63$
400 mg/kgBB	4	23 (100 %)	0	0	$5,75 \pm 2,22$

Keterangan : SD = Standar deviasi

Dengan hasil tabel diatas dilanjutkan uji One way Anova dihasilkan tidak ada perbedaan signifikan pada jumlah fetus setiap kelompok dengan nilai $p > 0,05$. Namun untuk kematian fetus yang terjadi pada tingkatan dosis 300 mg/kgBB dengan persentase sebesar 13,8 % menjadi kematian yang cukup tinggi. Kematian pada fetus menunjukkan adanya kemampuan yang berbeda dari setiap induk dalam memetabolisir senyawa yang masuk kedalam tubuh induk mencit. Dapat dikatakan terjadi ketidakmampuan sel induk melakukan perbaikan merubah sel-sel rusak dengan normal.

Kematian sel pada tahap akhir polifrerasi dapat menyebabkan kematian fetus dimana beberapa sel diperbaiki pada proses resorpsi tidak tuntas dan fetus mati dengan kondisi cacat (Busman et al., 2021). Fetus yang masih bertahan hidup melakukan perbaikan sel cacat mati dengan sel baru yang paling tahan terhadap zat asing (Widyastuti et al., 2006). Kematian intrauterus seumpama resorpsi dan fetus mati kemungkinan bisa pula disebabkan oleh adanya kontraksi otot uterus ketika fase organogenesis akibat pemberian ekstrak etanol daun andong merah. Kemudian adanya senyawa alkaloid dan saponin pada daun andong merah, senyawa tersebut bisa dikatakan sebagai alasan terjadinya kematian fetus. Dimana pada pemeriksaan widiana dan sumarmin (2016), ekstrak brotowali mengakibatkan kematian fetus yang cukup tinggi dikarenakan adanya kandungan alkaloid dan saponin yang bersifat antiproliferasi, embritoksik dan teratogenic (Sari, 2021).

e. Pengamatan Berat Badan dan Panjang Fetus Mencit

Parameter penting untuk mengetahui pengaruh senyawa asing terhadap fetus salah satunya adalah bobot badan fetus dimana dapat memperlihatkan variasi ukuran anakan. Dimana pada pertumbuhan fetus jika terjadi penurunan bobot badan menjadi bentuk minimal dari efek teratogenic dan parameter sensitive dari uji teratogenic (Hanif, 2021). Menurut (Widyastuti et al., 2006), parameter bobot dan Panjang fetus dipengaruhi oleh hormone perkembangan yang diatur oleh kelenjar hipotalamus yaitu Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) dan Growth Hormone-Inhibiting Hormone (GHIH). Hasil rata-rata bobot fetus dan panjang fetus bisa dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Rata-rata berat fetus dan panjang fetus

Kelompok uji	Jumlah induk (ekor)	Berat Badan Fetus (gram) rerata \pm SD	Panjang Fetus (cm) rerata \pm SD
NaCMC	4	$1,06 \pm 0,14$	$2,45 \pm 0,05$
200 mg/kgBB	4	$1,02 \pm 0,24$	$2,25 \pm 0,06$
300 mg/kgBB	4	$0,75 \pm 0,29$	$2,13 \pm 0,23$
400 mg/kgBB	4	$1,08 \pm 0,17$	$2,37 \pm 0,24$

Keterangan : SD = Standar deviasi

Berdasarkan analisis data yang telah dilakukan, uji normalitas untuk Panjang fetus menghasilkan data tidak terdistribusi normal dan homogen. Maka dari itu dilanjutkan dengan uji Kruskal-wallis (lempiran 1.10) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan panjang fetus pada setiap kelompok perlakuan ditandai dengan $p > 0,05$. Untuk analisis data berat fetus menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan berat fetus pada setiap perlakuan. Ditandai dengan hasil uji One way Anova bernilai $p > 0,05$. Maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak andong merah tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap berat dan Panjang fetus.

f. Pengamatan Morfologi Fetus Mencit

Morfologi merupakan parameter pengamatan untuk melihat adanya kelainan pada luar tubuh fetus, yang terdiri dari kelengkapan tangan, kaki, ekor, telinga, mata, hemoragi, tubuh bungkuk dan kekerdilan. Dapat dilakukan secara makroskopis, morfologi fetus merupakan bagian terpenting dalam pengamatan efek teratogenik. Fetus direndam dalam larutan Bouin's untuk mengamati keadaan morfologinya dimana fetus akan mengeras dan berwarna kuning. Perbandingan morfologi fetus yang direndam dalam larutan Bouin's disajikan pada Gambar 1.

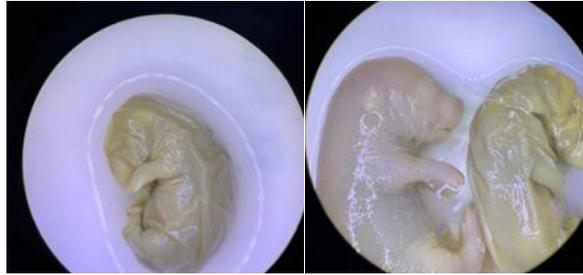


Gambar 1. Perbandingan Morfologi Fetus Antar Kelompok. (1) Kontrol normal, (2) 200 mg/kgBB, (3) 300 mg/kgBB, (4) 400 mg/kgBB.

Pengamatan dilakukan secara visual dengan membandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Pengamatan secara morfologis berdasarkan hasil fiksasi fetus dengan larutan Bouin's menunjukkan bahwa tidak terdapatnya perbedaan morfologi maupun kecacatan yang terjadi antara rata-rata fetus pada setiap kelompok perlakuan. Namun pada kelompok dosis 300 mg/kgBB terdapat 1 indukan yang memiliki 5 fetus yang mengalami kematian dan kecacatan dari 11 fetus yang terbentuk pada indukan. Dimana terdapat kecacatan seperti telinga yang belum terbentuk sempurna, jari-jari kaki dan organ lainnya yang mengalami kelainan.



Gambar 2. Fetus yang mengalami kelainan (1) fetus normal; (2) Fetus P2 yang mengalami kematian dan kecacatan



Gambar 3. Fetus yang mengalami kematian dan kecacatan secara mikroskopis

Terjadinya kecacatan organ diduga pemberian ekstrak daun andong merah mempengaruhi pembentukan organ pada fetus mencit atau berpotensi teratogenik pada dosis 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB. Hal ini ditunjukkan dengan adanya abnormalitas morfologi fetus pada dosis 200 mg/kgBB, serta kematian fetus dan fetus yang mengalami kecacatan pada dosis 300 mg/kgBB. Alkaloid dan saponin yang terkandung dalam ekstrak etanol daun andong merah dapat menyebabkan hal tersebut.

Dimana pada penelitian (Busman et al., 2021) terjadi gangguan janin oleh kontraksi otot polos uterus yang dipengaruhi alkaloid saponin dan polifenol dalam ekstrak suruhan pada tahap praimplantasi berpengaruh pada presentase resorpsi kehamilan mencit.

Namun kerentanan antar spesies berbeda dari induk yang sama, potensi teratogenik ekstrak daun andong belum dipastikan. Cacat bawaan juga di sebabkan faktor lain seperti lingkungan atau infeksi tertentu atau factor genetik (Hilmarni et al., 2017).

g. Pengamatan Abnormalitas Eksterna Fetus Mencit

Pengamatan kelainan abnormalitas yang diamati yaitu hemoragi, tubuh kerdil, tubuh bongkok dan ekor melingkar (kinkey). Hasil pengamatan abnormalitas eksterna fetus disajikan pada Tabel 4.

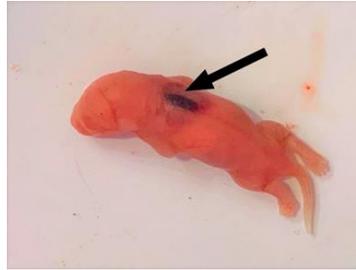
Tabel 4. Pengamatan Abnormalitas Eksterna pada Fetus

Perlakuan	Jumlah fetus	% Abnormalitas Eksterna			
		Kinkey	Hemoragi	Tubuh Kerdil	Bongkok
KN	32	0	0	0	0
P1	26	0	1 (3,84)	1 (3,84)	0
P2	36	0	0	0	0
P3	23	0	0	0	0

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun andong merah masa organogenesis dapat menyebabkan hemoragi dan kecacatan seperti tubuh kerdil.

h. Efek Hemoragi pada fetus

Suatu kasus yang terjadi dengan darah sistem kardiovaskular yang keluar dengan penimbunan jaringan tubuh pada tekanan viskositas cairan yang berbeda pada plasma dan kapiler dinamakan hemoragi (Hanif, 2021). Hemoragi dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah trombosit dalam darah dan dapat ditemukan di sejumlah lokasi pada tubuh fetus antara lain di daerah kepala, abdomen, dada, punggung, maupun tungkai dan caudal (pangkal ekor) pada berbagai pemeriksaan (Mitra, 2020).



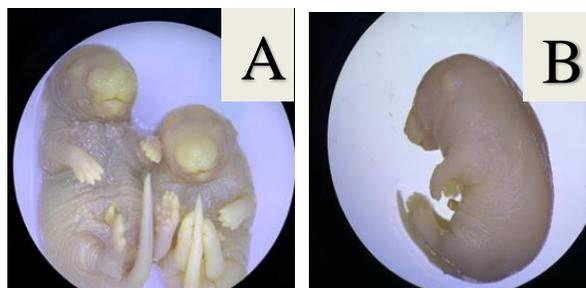
Gambar 4. Fetus hemoragi pada bagian punggung

Terjadinya tekanan darah tinggi pada sistem kardiovaskuler menggumpal pada bagian tertentu menyebabkan hemoragi. Fetus pada kelompok dosis 200 mg/kgBB mengalami hemoragi. Menurut (Setyawati & Sudatri, 2016) hemoragi disebabkan oleh vasokonstriksi yang membuat tekanan darah tinggi dan pembuluh darah pecah (pendarahan), kontraksi otot polos pada uterus yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi tersebut. Dimana kontraksi otot yang terjadi dapat diduga akibat adanya senyawa aktif berupa alkaloid dan flavonoid yang terkandung pada ekstrak etanol daun andong merah. Hal ini sesuai dengan teori pada penelitian Dina Evita (2021) dimana senyawa alkaloid dan flavonoid yang terdapat pada daun jambu biji yang mana senyawa ini dapat meningkatkan aktivitas otot uterus.

Peningkatan aktivitas otot uterus menyebabkan terjadinya gangguan proses penyaluran zat-zat gizi penting pada fetus melalui plasenta. Plasenta berperan sebagai pelindung bagi fetus terhadap zat-zat yang berbahaya. Pada perkembangan fetus terdapat zat-zat asing yang tidak dibutuhkan namun masih dapat disalurkan dari tubuh induk jika memiliki karakteristik tertentu seperti molekul dengan ukuran yang kecil, tidak bermuatan, komponen yang bersifat lipofilik, dan memiliki konsentrasi yang tinggi pada tubuh maternal. Adanya perbedaan fetus yang mengalami hemoragi dapat disebabkan karena setiap individu memiliki kerentanan yang berbeda (Sari, 2021).

i. Abnormalitas Tubuh Kerdil

Tubuh kerdil merupakan suatu kelainan bentuk tubuh yang mana fetus tersebut memiliki ukuran tubuh relatif lebih kecil dari kontrol. Tubuh kerdil disebabkan oleh terhambatnya sekresi hormon pertumbuhan sehingga mengakibatkan pertumbuhan tulang menjadi terhambat dan tubuh menjadi kerdil/cebol.



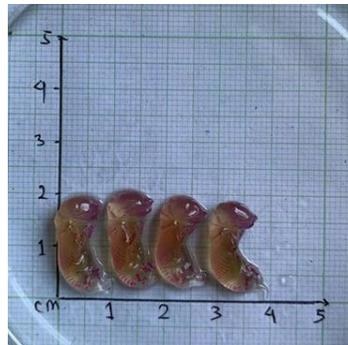
Gambar 5. A= Perbandingan Fetus normal dan Fetus kerdil; B=Fetus dengan tubuh kerdil

Kelainan tubuh kerdil disebabkan karena terganggunya pembelahan sel baik dalam sintesis asam nukleat dan protein serta sel yang tidak mampu memperbaiki sel-sel yang rusak sehingga pertumbuhan dan perkembangan sel-sel tubuh menjadi terhambat. Terhambatnya pembelahan sel menyebabkan ukuran tubuh fetus menjadi lebih kecil daripada fetus normal. Agen dapat mempengaruhi perkembangan sel, interaksi sel atau biosintesis yang berhubungan dengan penghambatan sintesis asam nukleat, protein dan mukopolisakarida sehingga terjadi keterlambatan pertumbuhan (Mitra, 2020).

j. Pengamatan Hasil Alizarine

Pada pengamatan secara morfologi berdasarkan hasil fiksasi fetus mencit dengan larutan Alizarin merah terhadap kelompok KN, P1, P2 dan P3 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol andong

merah tidak menyebabkan terjadinya kelainan bentuk tulang pada masing-masing kelompok uji. Hal ini dilihat dari pengamatan pada setiap kelompok setelah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelainan bentuk tulang biasanya ditandai dengan tidak sempurnanya pembentukan tulang. Perbandingan hasil pewarnaan fetus menggunakan larutan Allizarin merah . disajikan pada Gambar 6.



Gambar 6. Hasil Pewarnaan Kerangka Fetus

Untuk mempertahankan morfologi jaringan yang bertujuan melihat sediaan skeletal sesuai dengan kondisi awal, fetus direndam dalam larutan alcohol 95 % dalam waktu 7 hari. Selanjutnya fetus akan melewati perendaman KOH 1% selama 12 jam yang bertujuan untuk membuat struktur tulang tampak lebih jelas. Kemudian fetus direndam Kembali dengan larutan alizarin red selama 24 jam untuk memberikan warna pada skeletal. Untuk pembersihan pewarna yang tertinggal pada jaringan otot fetus direndam lagi pada larutan KOH 2 % dalam waktu 12 jam. Tahap terakhir fetus dimasukkan ke dalam larutan penjernih yang mengandung gliserin dalam waktu 24 jam untuk mendapatkan tampilan skeletal menjadi transparan dan mudah diamati (Hanif, 2021).

Terjadinya gangguan pada perkembangan tulang terutama osifikasi bisa terjadi akibat penyerapan kalsium oleh osteoblast terhambat. Sel osteoprogenitor yang sangat aktif membelah membentuk osteoblast pada osifikasi. Menurut Nogrady (1992) dan Katzung (1997) induksi flavonoid menghambat replikasi sel , mitosis, mengakibatkan kromosom pecah, menyebar atau mengelompok akibat sel mati (Hanif, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun andong merah berpotensi memiliki efek teratogenik terhadap fetus mencit ditandai dengan adanya fetus yang mengalami abnormalitas seperti hemoragi dan tubuh kerdil pada dosis 200 mg/kgBB dan memiliki efek pengurangan jumlah fetus pada dosis 300 mg/kgBB. Akan tetapi ekstrak etanol daun andong merah tidak memiliki pengaruh pada penurunan berat dan panjang fetus, tapak resorpsi dan hasil osifikasi pada fetus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak laboratorium animal dan biomedik serta perpustakaan yang telah banyak membantu dalam penelitian dan penyediaan pustaka.

DAFTAR PUSTAKA

- Busman, H., Nurcahyani, N., Dwi Saputra, Y., Farisi, S., & Salsabila, Q. (2021). Mortalitas dan resorpsi fetus mencit (*Mus musculus* l.) Setelah pemberian ekstrak etanol tanaman suruhan (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth.). *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 12(2), 194–202. <https://doi.org/10.34035/jk.v12i2.715>
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2006). *Pedoman Pelayanan Farmasi Untuk Ibu Hamil dan Menyusui*. 1–67.
- Dillasamola, D., A, A., Desri, A., & Diliarosta, S. (2018). Uji Efek Teratogenik dari Yoghurt Terhadap Fetus Mencit Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(1), 28. <https://doi.org/10.25077/jsfk.5.1.28-32.2018>

- Kaspul, M. S. (2020). *Embriologi-Teratologi teori dan praktik* (Anwar (ed.); I). Ieuitikaprio.
- Gonçalves, C. A., Máximo Siqueira, J., Alexandre Carollo, C., De Oliveira Mauro, M., De Davi, N., Luiza Cunha-Laura, A., Duenhas Monreal, A. C., Hortencia Castro, A., Fernandes, L., Russo Chagas, R., Alves Auharek, S., & Juliano Oliveira, R. (2013). Gestational exposure to *Byrsonima verbascifolia*: Teratogenicity, mutagenicity and immunomodulation evaluation in female Swiss mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(3), 843–850. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.012>
- Hanif, M. Q. (2021). *Uji Toksisitas Subkronik Dan Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl.)*.
- Haryoto, & D.S, A. (2021). Aktivitas Farmakologi dan Kadar senyawa Fenolik Total dari Tanaman Andong Merah (*Cordyline fruticosa*L. A. Chev.). *Jurnal Urecol*, 1(1), 743–752.
- Hilmarni, H., Rahmawati, U., & Ranova, R. (2017). Uji Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) Pada Mencit Putih. *Scientia : Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 7(2), 151. <https://doi.org/10.36434/scientia.v7i2.131>
- Ifora, Suharti, & Yolanda, S. (2017). Uji Efek Teratogen Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Fetus Mencit Putih. *Jurnal Farmasi Higea*, 8(1), 32–38. <http://jurnalfarmasihigea.org/index.php/higea/article/view/135/131>
- Makiyah, A., & Tresnayanti, S. (2017). Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD50 Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl.) pada Tikus Putih Strain Wistar. *Majalah Kedokteran Bandung*, 49(3), 145–155. <https://doi.org/10.15395/mkb.v49n3.1130>
- Mitra, A. D. W. I. (2020). *Uji Efek Teratogenik Fraksi Etil Asetat Mesocarpium Kulit Buah Durian (Durio zibethinus Linn.) Terhadap fetus mencit putih (Mus musculus). Skripsi*.
- Mulyani, T., Ida Julianti, C., & Sihombing, R. (2020). Tinjauan Pustaka : Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik Pada Obat Herbal. *Jurnal Farmasi Udayana*, 9(1), 31. <https://doi.org/10.24843/jfu.2020.v09.i01.p05>
- Muna, L. (2010). *Varietas Buah Kuning Terhadap Perkembangan Embrio Tikus Putih (Rattus norvegicus) TESIS Oleh : Lintal Muna NIM : S 900908007 Program Pasca Sarjana Varietas Buah Kuning Terhadap Perkembangan Embrio Tikus Putih (Rattus norvegicus) Tesis Oleh Lintal Muna*.
- Naher, S., Akter, M. I., Rahman, S. M. M., Sajon, S. R., & Aziz, M. A. (2019). Analgesic, anti-inflammatory and anti-pyretic activities of methanolic extract of *Cordyline fruticosa* (L.) A. Chev. Leaves. *Journal of Research in Pharmacy*, 23(2), 198–207. <https://doi.org/10.12991/jrp.2019.125>
- Sahara, S. A., Hazar, S., & Fitrianiingsih, S. P. (2018). *Kajian Pustaka Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Andong Merah (Cordyline fruticosa [L.] A . Cheval)*.
- Sari, D. . (2021). *Uji Teratogenik Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium guajava L .) Terhadap Fetus Mencit (Mus musculus L .)*.
- Setyawati, I., & Sudatri, N. W. (2016). Uji Teratogenik Ekstrak Minyak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) pada Mencit (*Mus musculus* l.) Bunting. *Jurnal Riau Biologia*, 1(15), 95–101.
- Tri, M., & Pasae, P. (2021). *(Cordyline fruticosa L) Pada Fungsi Hati Mencit Putih (Mus musculus) Betina*.
- Wayan Bogorani, N., Made Suaniti, N., Agung Bawa Putra, A., Dwi Pradnya Lestari, K., & Eka Heltiyani, W. (2020). The Effect of *Cordyline terminalis*'s Leaf Extract on Lipid Profile, Obesity and Liver Function in Obese Induced Rats. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11), 1080–1086.
- Widyastuti, N., Widiyani, T., & Listyawati, S. (2006). Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Winstar. *Bioteknologi*, 3(2), 56–62. <https://doi.org/10.13057/biotek/c030204>