

**UJI TERATOGENIK JAMU GENDONG PENAMBAH NAFSU  
MAKAN PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)**



**Diajukan oleh:**

**Dwi Wulan Apriani**

**20144347A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
Agustus 2018**

**UJI TERATOGENIK JAMU GENDONG PENAMBAH NAFSU  
MAKAN PADA FETUS MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)**

*Skripsi*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai*

*Derajat Sarjana Farmasi (S.F)*

*Program Studi Farmasi pada Fakultas Farmasi*

*Universitas Setia Budi*

**Diajukan oleh:**

**Dwi Wulan Apriani**

**20144347A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
Agustus 2018**

## PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

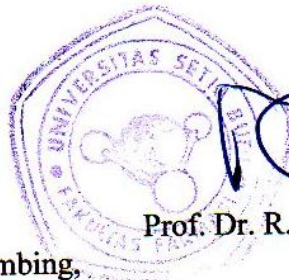
### UJI TERATOGENIK JAMU GENDONG PENAMBAH NAFSU MAKAN PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)

Oleh:

**Dwi Wulan Apriani**  
**20144347 A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 14 Agustus 2018

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., M.M., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt.

Pembimbing pendamping,

Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt.

Penguji:

1. Dr. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt.
2. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt.
3. Anita Nilawati, M.Farm., Apt.
4. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidak benaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi, baik secara akademis maupun secara hukum.

Surakarta,



Dwi Wulan Apriani

## HALAMAN PERSEMBAHAN



*“Allah akan mengangkat orang-orang yang beriman di antara kalian dan orang-orang yang berilmu beberapa derajat” (QS. Al-Mujadilah: 21)*

*“Dan katakanlah: Wahai Rabbku, tambahkanlah ilmu padaku”*

*(QS. Thaha: 114)*

Karya ini kupersembahkan kepada:

- ❖ Allah SWT dan Rasul-Nya, atas rahmat dan ridho-Nya untukku.
- ❖ Ibu dan bapakku yang sangat aku cintai, kalian adalah hidupku.
- ❖ Teman-teman.
- ❖ Almamater, agama, bangsa dan negara.

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“UJI EFEKTIVITAS ANTIINFLAMASI KRIM EKSTRAK ETANOL DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) PADATIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR”**, guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) dalam ilmu kefarmasian di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Shalawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabat

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan motivasi bimbingan berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt. dan Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt. selaku Pembimbing yang telah bersedia memberikan nasehat, bimbingan, dan masukan yang maksimal kepadapenulis demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Tim penguji skripsi, terimakasih telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan masukan kepada peneliti untuk penyempurnaan skripsi ini.
5. Segenap Dosen, Asisten Dosen, Seluruh Staf Perpustakaan, Staf Laboratorium, Karyawan dan Karyawati Universitas Setia Budi, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya.

6. Teman-teman S1 Farmasi dan semua pihak yang membantu dalam penelitian ini.

7. BTS yang telah member motivasi selama penyusunan skripsi

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun untuk memperbaiki skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Surakarta, Agustus 2018

Dwi Wulan Apriani

## DAFTAR ISI

### Halaman

HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	ii
PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Obat Tradisional .....	6
B. Jamu.....	7
C. Jamu Gendong .....	10
D. Temulawak .....	11
E. Adas Pulowaras .....	11
F. Lengkuas .....	12



G. <i>Cyclophosphamide</i> .....	13
H. Mencit Putih .....	14
1. Sistematika hewan uji .....	14
2. Biologi mencit.....	14
3. Reproduksi mencit.....	15
4. Karakteristik mencit .....	15
5. Teknik memegang dan penanganan mencit .....	15
I. Uji Toksisitas.....	15
1. Macam-macam toksisitas.....	16
1.1. Uji toksisitas umum.....	16
1.1.1. Uji toksisitas akut .....	16
1.1.2. Uji toksisitas subkronik .....	17
1.1.3. Uji toksisitas kronik .....	17
1.2. Toksisitas Khusus .....	17
1.2.1. Uji Toksisitas Iritasi dan Sensitisasi Kulit .....	17
1.2.2. Uji Toksisitas Iritasi Mata .....	18
1.2.3. Uji Teratogenik .....	18
1.2.4. Uji Karsinogenik .....	18
J. Uji Toksisitas akut .....	18
K. Uji Teratogenik .....	19
L. Bahan Penyebab Teratogenik .....	21
1. Thalidomide .....	21
2. Accutane .....	22
3. Diethylstilbestrol .....	22
4. Alcohol .....	22
5. Non kimia teratogen.....	23
M. Landas Teori .....	24
N. Hipotesis .....	25
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
A. Populasi dan Sampel.....	27

B. Variabel Penelitian .....	27
1. Identifikasi variable utama .....	27
2. Klasifikasi variable utama .....	27
C. Definisi Operasional .....	28
D. Alat dan Bahan .....	29
1. Alat .....	29
2. Bahan .....	29
E. Jalannya Penelitian .....	29
1. Identifikasi senyawa kimia jamu gendong temulawak .....	29
1.1. Identifikasi senyawa alkaloid .....	29
1.2. Identifikasi senyawa flavonoid .....	30
1.3. Identifikasi senyawa saponin .....	30
1.4. Identifikasi senyawa quinolon .....	30
2. Penetapan dosis .....	30
3. Pemilihan hewan uji .....	30
4. Pengelompokan hewan uji .....	30
5. Pemeriksaan daur uterus .....	30
6. Pengawinan & penetapan masa bunting .....	31
7. Tata cara pemberian dosis sediaan uji .....	31
8. Pemeriksaan dan pengamatan .....	32
8.1. Pembedahan .....	32
8.2. Penimbangan Fetus .....	33
8.3. Fiksasi Fetus .....	33
8.4. Pewarnaan Tulang .....	34
8.4.1. Pembuangan kulit dan organ dalam .....	34

8.4.2. Pewarnaan Kerangka .....	34
8.4.2.1. Penjernihan .....	34
8.4.2.2. Pemutihan .....	34
8.4.2.3. Pewarnaan.....	35
8.4.2.4. Pembersihan akhir .....	35
8.5. Penilaian Kerangka .....	35
9. Analisa Data .....	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	38
A. Uji identifikasi senyawa kimia jamu gendong temulawak .....	38
B. Uji toksisitas akut.....	38
C. Uji teratogenik.....	40
1. Biometrika .....	40
1.1.Pengamatan persen kematian fetus mencit .....	40
1.2.Pengamatan berat fetus mencit .....	41
1.3.Pengamatan berat fetus mencit .....	42
1.4.Pengamatan panjang fetus mencit .....	42
1.5.Angka cacat .....	44
2. Grosmorfologi .....	45
3. Kelainan sketal .....	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	48
A. Kesimpulan .....	48
B. Saran .....	48
Daftar Pustaka .....	49
Lampiran .....	54

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kelainan Malformasi yang biasa Terjadi pada teratogenik .....	20
2. Kelainan sketal yang biasa Terjadi pada teratogenik .....	21
3. Defisi Operasional.....	27
4. Hasil uji kandungan kimia jamu gendong temulawak .....	38
5. Pengamatan gejala uji toksisitas akut .....	38
6. Kematian uji toksisitas akut .....	39
7. Persen kematian fetus .....	41
8. Berat fetus .....	42
9. Panjang fetus .....	44
10. Angka cacat.....	45
11. Kelengkapan organ fetus.....	46
12. Kelainan sketal.....	47

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Skema Kerangka Pikir Peneliti .....	26
2. Skema Metode Peneliatian .....	37
3. Grafik persen kematian fetus .....	41
4. Grafik rata-rata berat fetus mencit .....	42
5. Grafik rata-rata panjang fetus.....	43
6. Grafik angka cacat fetus.....	44
7. Grafik persen kelengkapan organ fetus .....	45
8. Grafik kelainan sketal .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat hewan .....	55
2. Ethical clearance .....	56
3. Jamu gendong dan cyclofosfamid .....	57
4. Hasil identifikasi senyawa .....	58
5. Daur estrus .....	59
6. Sumbatan vagina dan mencit bunting .....	60
7. Pembedahan dan pewarnaan .....	61
8. Perbandingan fetus mencit .....	62
9. Larutan stok .....	63
10. Perhitungan dosis .....	64
11. Data pengamatan uji toksisitas akut .....	66
12. Data pengamatan fetus mencit .....	67
13. Hasil uji teratogenik .....	70
14. Uji statistik .....	71

## INTISARI

**Apriani D.W., 2018, UJI TERATOGENIK JAMU GENDONG PENAMBAH NAFSU MAKAN PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*), SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Jamu gendong temulawak adalah jamu yang paling sering dikonsumsi masyarakat Indonesia. Survei Sosial Ekonomi Nasional (Susenas) tahun 2001 terjadi peningkatan pemanfaatan pengobatan tradisional dari tahun 2000 sebesar 15,6% menjadi 30,2% pada tahun 2001. Walaupun demikian, keberhasilan pengobatan tradisional sebagai upaya pelayanan kesehatan masih perlu dibuktikan efektivitas dan diperhatikan efek sampingnya, khususnya jika pemanfaatannya digunakan oleh ibu yang sedang hamil. Hal ini perlu dipertimbangkan sebab kejadian mortalitas maupun morbiditasnya cukup tinggi dan efek dari pemberian obat pada janin jauh melebihi risiko jangka pendek maupun jangka panjang terhadap ibu dan janin.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit putih (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok pertama diberikan injeksi intravena *cyclofosamid* 50 mg/kg BB mencit, kelompok kedua diberikan aquadest digunakan sebagai kelompok kontrol sehat. Kelompok perlakuan I, II, dan III di berikan jamu gendong temulawak 0,26, 0,52 dan 1,04 ml/ kg BB mencit. Jamu gendong temulawak diberikan selama masa organogenesis, pada hari ke-18 mencit dilakukan laparaktomi untuk pengambilan fetus mencit. Pengamatan biometrika, grossmorfologi dan kelainan sketal dilakukan untuk melihat efek jamu gendong temulawak.

Hasil penelitian didapat jamu gendong temulawak tidak menyebabkan teratogenik. Jamu gendong temulawak yang dapat menyebabkan terotogenik lebih dari 1,04 ml.

---

**Kata kunci:** Obat tradisional, Jamu gendong temulawak, uji teratogenik

## ABSTRACT

**Apriani D.W., 2018, TERATOGENIC TESTS FOR JAMU GENDONG ADDITION TO EATING FEED IN WHITE MENCIT (*Mus musculus*), SKRIPSI, FAKULTAS PHARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA**

Jamu gendong temulawak is the most commonly consumed herbal medicine by the people of Indonesia. The 2001 National Socio-Economic Survey (Susenas) increased the use of traditional medicine in 2000 from 15.6% to 30.2% in 2001. Nevertheless, the success of traditional medicine as an effort to provide health services still needs to be proven effective and considered side effects, especially if the use is used by pregnant women. This needs to be considered because the incidence of mortality and morbidity is quite high and the effects of drug administration on the fetus far exceed both the short and long term risks to the mother and fetus.

This study used 25 white mice (*Mus musculus*) which were divided into 5 groups. The first group was given intravenous cyclophosphamide injection of 50 mg / kg BW mice, the second group was given aquadest used as a healthy control group. Treatment groups III, IV, and V were given jamu gendong temulawak 0.26, 0.52 and 1.04 ml / kg BW mice. Jamu gendong temulawak was given during the period of organogenesis. On the 18th day the mice were performed laparactomically for retrieving the fetus of the mouse. Biometrics observation, gross morphology and scetal abnormalities were carried out to see the effect of jamu gendong temulawak .

The results of research on jamu gendong temulawak do not cause teratogenic. Jamu gendong temulawak which can cause teratogenic is more than 1.04 ml.

---

**Key words:** Traditional medicine, jamu gendong temulawak, teratogenic test



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Saat ini kecenderungan masyarakat untuk lebih memilih menggunakan pengobatan berdasarkan pada “*back to nature*” (kembali ke alam) dikarenakan asumsi masyarakat yang berpendapat bahwa pengobatan yang memanfaatkan bahan-bahan alam apabila digunakan secara tepat akan memberikan efek samping yang relatif lebih kecil dibandingkan pengobatan dengan obat modern/kimia, bahan baku yang mudah ditemukan serta harga yang terjangkau. Hal inilah yang menyebabkan semakin meningkatnya perkembangan obat tradisional (Sholichah 2012).

Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat berdasar pada pengalaman dan keterampilan yang secara turun temurun telah diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Selain itu, obat tradisional telah diterima secara luas di hampir seluruh negara di dunia (Sari 2006).

Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2010 menunjukkan bahwa 59,12% penduduk Indonesia yang terdapat pada semua kelompok umur, laki-laki dan perempuan, baik di pedesaan maupun perkotaan pernah mengkonsumsi jamu untuk menjaga kesehatan maupun untuk pengobatan karena sakit. Bentuk sediaan jamu yang paling banyak disukai penduduk adalah cairan (55%), diikuti seduhan/serbuk (44%), rebusan/rajan (20,5%) dan bentuk kapsul/pil/tablet (11,5%) (Depkes RI 2010).

Jamu adalah obat tradisional berupa bahan atau ramuan bahan dari bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (UU RI 2009). Jamu yang dimaksud dalam Saintifikasi Jamu adalah jamu yang bahan bakunya tumbuh dan diproduksi di Indonesia (Permenkes 2010).

Berdasarkan Survei Global WHO tahun 1994, tantangan yang dihadapi dalam pemanfaatan obat tradisional yaitu kurangnya data penelitian, kurangnya mekanisme kontrol yang tepat, kurangnya pendidikan dan pelatihan, serta kurangnya keahlian. Jamu gendong yang merupakan salah satu produk *home industry*, proses pembuatannya seringkali kurang memperhatikan sanitasi dan higiene. Faktor tersebut dapat mempengaruhi terjadinya kontaminasi bakteri pada produk hasil olahannya. Hal ini didukung oleh pengetahuan dari pembuat atau penjual jamu gendong yang relatif rendah dan selama ini belum terjangkau oleh pembinaan dan pengawasan dari instansi terkait.

Pengobatan tradisional semakin ditingkatkan dan dikembangkan dengan mengutamakan sumber daya yang ada di Indonesia mulai dari pengkajian, penelitian, dan pengujian berbagai jenis pengobatan tradisional. Berdasarkan data Survei Sosial Ekonomi Nasional (Susenas) tahun 2001 terjadi peningkatan pemanfaatan pengobatan tradisional dari tahun 2000 sebesar 15,6% menjadi 30,2% pada tahun 2001. Walaupun demikian, keberhasilan pengobatan tradisional sebagai upaya pelayanan kesehatan masih perlu dibuktikan efektivitas dan diperhatikan efek sampingnya, khususnya jika pemanfaatannya digunakan oleh ibu yang sedang hamil (Rai KRN 1995). Hal ini perlu dipertimbangkan sebab kejadian mortalitas maupun morbiditasnya cukup tinggi dan efek dari pemberian obat pada janin jauh melebihi risiko jangka pendek maupun jangka panjang terhadap ibu dan janin (Katno SP 2006).

Saat ini ibu hamil dan menyusui yang menggunakan obat-obatan atau suplemen untuk menjaga kesehatan kandungannya (Setiawan C 2009). Penelitian tentang konsumsi obat tradisional dan efeknya terhadap janin memang belum dibuktikan secara klinis, namun dari penelitian yang dilakukan pada hewan percobaan menunjukkan beberapa tanaman obat yang digunakan sebagai jamu untuk ibu hamil bersifat oksitosik (merangsang uterus), mengakibatkan perdarahan uterus dan usus, kematian janin, dan pertumbuhan janin tidak normal (lambat) oleh karena itu, penggunaan obat tradisional oleh ibu hamil harus diwaspadai (Katno 2008). Perlu dilakukannya uji keamanan penggunaan jamu terhadap ibu hamil karena rentannya janin terhadap bahan dari luar.

Salah satu jamu yang masih sering dikonsumsi oleh ibu hamil adalah jamu yang disebut temulawak oleh pembuat jamu. Bahan utama dari jamu temu kawa adalah temu lawak dan bahan lainnya berupa loas danan adas pulowaras, jamu temulawak sendiri dipercaya dapat meningkatkan nafsu makan dan menghangatkan badan.

Temulawak khususnya pada bagian rimpang mengandung berbagai komponen kimia seperti zat warna kuning (kurkumin), desmetoksi kurkumin, glukosa, kalium oksalat, protein, serat, pati, dan minyak atsiri (Wijayakusuma 2007). Pemberian 40  $\mu$ M kurkumin pada mencit menyebabkan penurunan maturasi oosit dan kerusakan perkembangan embrio (Chen & Chan 2016).

Temulawak mengandung kurkumin dalam penelitian sebelumnya disebutkan bahwa 40  $\mu$ M kurkumin diduga dapat menimbulkan penurunan maturasi oosit dan kerusakan perkembangan embrio pada mencit, hal ini juga dapat terjadi pada temulawak karena mengandung kurkumin.

Uji praklinik temulawak dapat dipergunakan sebagai obat antioksidan, hepatoproteksi, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, antimikroba, antihiperlipidemia, anti kolera, antibakteri (Fatmawati 2008).

Salah satu uji toksisitas yang dapat digunakan untuk mengetahui keamanan suatu bahan pada jaringan normal yang sedang berkembang adalah uji teratogenik. Zat teratogenik adalah zat kimia yang secara nyata akan mempengaruhi perkembangan janin sehingga menimbulkan efek yang berubah-ubah mulai dari letalis sampai kelainan bentuk (malformasi) dan keterhambatan pertumbuhan yang disebut zat embriotoksik. Malformasi janin disebut terata dan zat kimia yang menimbulkan terata disebut zat teratogen atau zat teratogenik (Loomis 1978).

Suatu zat dikatakan memiliki efek teratogen jika dapat mempengaruhi 4 hal yaitu perkembangan skeleton, penampilan reproduksi, gambaran morfometri, dan gambaran histopatologi. Hal tersebut merupakan parameter untuk menilai efek teratogen, untuk itu perlu dilakukan sebuah penelitian mengenai gambaran morfometri fetus.

Sebelumnya dilakukan penelitian oleh Sri *et all.* (2011), pada ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak dengan kombinasi jati belanda 40 mg/kg bb dan temulawak 20 mg/kg bb, kombinasi jati belada 240 mg/kg bb dan temulawak 120 mg/kg bb, serta kombinasi 700 mg/kg bb dan temulawak 350 mg/kg bb, tidak menyebabkan adanya kecacatan fetus, tetapi menyebabkan resopsi sehingga menyebabkan fetus tidak tumbuh pada fetus tikus galur wistar .

Meskipun demikian, bukti ilmiah tentang penggunaan jamu gendong temulawak pada wanita hamil belum banyak dilakukan, maka uji teratogenik sangat besar manfaatnya. Hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi batas keamanan dan resiko penggunaan jamu gendong temulawak oleh ibu hamil yang erat kaitannya dengan cacat bawaan pada janin yang dikandung.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti merumuskan masalah yaitu:

Pertama apakah jamu gendong temulawak dapat menyebabkan efek teratogenik pada perkembangan fetus mencit?

Kedua berapa dosis dari jamu gendong temulawak yang menimbulkan efek teratogenik pada perkembangan fetus mencit?

### **C. Tujuan Penelitian**

Pertama untuk mengetahui efek teratogenik jamu gendong temulawak pada fetus mencit.

Kedua mengetahui dosis dari jamu gendong temulawak yang menimbulkan efek teratogenik terhadap fetus mencit.

### **D. Manfaat Penelitian**

Pertama dari penelitian ini dapat memberikan informasi tentang efek teratogenik jamu gendong temulawak yang digunakan oleh ibu hamil sebagai alternatif pengobatan tradisional.

Kedua untuk mengetahui berapa dosis aman yang dapat diberikan agar tidak timbul efek teratogenik pada fetus.

Ketiga memberikan informasi umum kepada masyarakat luas dan sumbangan yang berarti dalam ilmu pengetahuan serta dunia farmasi dalam pengembangan pembuatan obat dalam industri farmasi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obat Tradisional**

Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (Permenkes RI 2012).

Pemanfaatan obat tradisional lebih sering digunakan untuk tujuan pencegahan (preventif) dalam upaya peningkatan kesehatan. Obat tradisional juga digunakan dalam usaha perawatan kecantikan maupun kosmetik (Sugihardjo 2002). Dengan semakin berkembangnya obat tradisional dan minat masyarakat untuk kembali ke alam (*back to nature*) menyebabkan popularitas obat tradisional semakin meningkat (Santoso 2000).

Obat tradisional yang beredar dikelompokkan berdasarkan cara pembuatan, jenis klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiatnya dikelompokkan menjadi 3 yaitu jamu, obat herbal terstandar (OHT), dan fitofarmaka (BPOM 2004). Ketiga obat tradisional tersebut harus memenuhi kriteria keamanan sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan serta memenuhi persyaratan mutu yang berlaku. Jamu, OHT, dan fitofarmaka memiliki perbedaan dalam tingkat pembuktian keamanan, khasiat serta standarisasi bahan baku dan produk. Jamu merupakan ramuan yang terbuat dari bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman dan klaim khasiat dibuktikan berdasarkan data empiris yang ada. OHT adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi. Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik pada hewan percobaan dan uji klinik pada manusia serta bahan baku dan produk

jadinya telah distandarisasi (BPOM 2005). Obat tradisional tidak boleh mengandung :

Bahan kimia obat yang merupakan hasil isolasi atau sintetik bekhasiat obat, narkotika maupun psikotropika atau bahan lain yang berdasarkan pertimbangan kesehatan dan berdasarkan penelitian dapat membahayakan kesehatan, hewan atau tumbuhan yang dilindungi sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku (Permenkes 2012).

Pada kenyataannya bahan obat alam yang berasal dari tumbuhan porsinya lebih besar dibandingkan yang berasal dari hewan atau mineral, sehingga sebutan obat tradisional hampir selalu identik dengan tanaman obat karena sebagian besar obat tradisional berasal dari tanaman obat. Obat tradisional ini (baik berupa jamu maupun tanaman obat) masih banyak digunakan oleh masyarakat, terutama dari kalangan menengah ke bawah.

Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern. Namun hal tersebut tentu saja harus disertai dengan cara penggunaannya yang tepat untuk menjamin manfaat dan keamanannya (Sari 2006).

## **B. Jamu**

Jamu adalah obat tradisional yang merupakan hasil budaya masyarakat yang dikenal masyarakat Jawa sejak jaman dulu. Mereka mempunyai pengetahuan tua tentang obat-obatan tradisional yang sangat menonjol. Hampir semua orang tua dapat memberikan resep untuk penyakit apapun dengan ramuan tertentu dari daun-daunan, akar-akaran, ataupun buah tanaman yang terdapat di kebun setiap rumah (Geertz 1983).

Jamu dinilai bermanfaat bagi pemeliharaan kesehatan. Jamu merupakan ramuan yang muncul sebagai akibat adanya masalah yang dihadapi masyarakat pada jaman dulu, yaitu bagaimana merawat tubuh dan mengobati berbagai macam penyakit, dimana pada saat itu belum mengenal ilmu kedokteran modern. Mereka hanya mengenal adanya orang-orang “pintar” dan ramuan-ramuan tertentu yang

diperoleh menurut pengalaman dan perkiraan pribadi. Begitu pula dengan ramuan khusus untuk wanita, yang muncul sebagai akibat adanya masalah kewanitaan, misalnya: keputihan, ingin awet muda, mempertahankan kondisi tubuh pada saat hamil, untuk menjaga janin yang ada dalam kandungan, untuk menjaga kemesraan pasangan suami-istri, dan lain-lain (Pali 1994).

Masyarakat Indonesia terbiasa minum jamu untuk melancarkan sistem pembuluh darah serta menjaga tubuh senantiasa sehat bugar. Masyarakat percaya akan khasiat jamu yang menyembuhkan, sehingga hampir seluruh lapisan masyarakat mengkonsumsinya. Kebanyakan konsumen mempercayai khasiat jamu berdasarkan kepercayaan turun-temurun yang mengakar kuat dalam masyarakat. Seiring dengan berjalannya waktu, masyarakat semakin percaya bahwa ramuan jamu dapat mengobati dan turut menjaga kesehatan tubuh mereka. Masyarakat tetap memegang kepercayaan kepada pengobatan ramuan herbal kuno yang memberikan efek baik bahkan untuk masyarakat modern. Saat ini banyak sekali peminat makanan dan obat-obatan organik, baik dari dalam negeri maupun di luar negeri. Bahkan, kini para profesi medis juga mulai meneliti dan membuktikan keefektifan ramuan tradisional.

Jamu merupakan obat yang berasal dari bahan tumbuh-tumbuhan, hewan dan mineral atau kombinasi dari ketiganya. Konotasi tradisional selalu melekat pada jamu karena memang telah dikenal sebelum farmalogi modern masuk ke Indonesia. Tidak ada yang dapat memastikan sejak kapan tradisi meracik dan meminum jamu ini muncul, namun diyakini tradisi ini telah berjalan ratusan bahkan ribuan tahun. Sehingga dapat disimpulkan bahwa jamu merupakan obat hasil ramuan tumbuh-tumbuhan asli alam yang tidak menggunakan bahan kimia sebagai aditif (Supriadi 2001).

Popularitas dan perkembangan obat tradisional semakin meningkat dengan slogan kembali ke alam. Hal ini dibuktikan oleh semakin banyaknya industri jamu dan industri farmasi yang memproduksi obat tradisional. Industri-industri tersebut berlomba-lomba memproduksi obat tradisional secara modern. Namun, masih banyak industri rumah tangga yang membuat obat tradisional secara sederhana.



Mereka menerapkan resep-resep kuno yang dipercaya bermanfaat untuk kesehatan (Suharmiati 2005).

Menurut Supriadi, secara garis besar tujuan pemakaian obat tradisional dibagi dalam empat kelompok, yaitu: untuk memelihara kesehatan dan menjaga kebugaran jasmani (*promotif*), untuk mencegah penyakit (*preventif*), sebagai upaya pengobatan penyakit (*kuratif*), baik untuk pengobatan sendiri maupun untuk mengobati orang lain, sebagai pengganti atau pendamping penggunaan obat jadi, untuk memulihkan kesehatan (*rehabilitatif*).

Bahan-bahan baku obat tradisional dapat dikembangkan di dalam negeri, baik dengan teknologi sederhana maupun dengan teknologi canggih. Pengembangan obat tradisional dalam jangka panjang akan mempunyai arti yang cukup potensial karena dapat mengurangi impor bahan baku sintesa kimia yang harus dibeli dengan devisa.

Berdasarkan cara pembuatan, jamu dibedakan menjadi jamu pipis, seduhan, infus, serbuk, pil, kapsul, dan sirup. Selain itu ada juga jamu parem, pilis, lulur, dan mangir. Jamu pipis dan seduhan merupakan jamu yang paling tradisional, paling dikenal masyarakat luas, dan bertahan sampai kini. Jamu ini pula yang selalu dijajakan penjual jamu keliling ke kampung-kampung. Semuanya berfungsi sama, untuk menyembuhkan, merawat, dan mencegah penyakit. Sementara parem, pilis, lulur, dan mangir lebih banyak diasosiasikan sebagai jamu perawatan kecantikan.

Di Indonesia, jamu umumnya dijual dengan cara yang sangat tradisional, yaitu dijajakan oleh kaum ibu dan remaja putri. Jamu tersebut dijajakan dengan cara memasukkan ramuan jamu tersebut ke dalam botol-botol yang berbeda, disatukan dalam sebuah bakul, lalu digendong dan dijajakan dari rumah ke rumah atau di tempat tertentu seperti terminal, emperan toko, dan lain-lain. Oleh karena itu, masyarakat mengenalnya dengan sebutan “jamu gendong”. Ciri khas lainnya berupa penampilan para penjual dengan berkebaya, berjalan kaki menjajakan jamu hasil racikan masing-masing.

Jamu gendong terdiri dari bermacam-macam ramuan yang memiliki manfaat yang berbeda pula. Beberapa jenis jamu gendong, yaitu: beras kencur, cabe

lempuyang, kunyit asam, temulawak, dan lainnya. Ramuan ini terbuat dari bermacam-macam bahan baku seperti beras, kencur, temu giring, temulawak, temu ireng, jahe, kunyit, kayu manis, cabe jawa, gula jawa, asam jawa, madu, dan lainnya. Bahan-bahan ini lalu diramu secara manual menjadi jamu (Syukur & Hernani 2002).

### **C. Jamu Gendong**

Jamu gendong merupakan salah satu obat tradisional berbentuk cair yang tidak diawetkan dan diedarkan tanpa penandaan. Jamu gendong sangat diminati masyarakat karena harganya terjangkau dan mudah diperoleh. Jamu gendong biasanya dibuat perorangan atau dalam lingkup industri rumah tangga yang dibuat dan diolah dengan peralatan sederhana, proses pembuatan yang cukup mudah serta bahan baku yang mudah didapatkan karena tersedia dipasar-pasar maupun di toko bahan baku jamu (Suharmiati & Handayani 2005).

Jamu gendong biasanya dibuat dalam jumlah kecil untuk memenuhi kebutuhan sendiri atau kepentingan keluarga. Namun tidak tertutup kemungkinan jamu gendong dibuat dalam jumlah besar, misalnya untuk dijual atau yang dibuat berdasarkan pesanan. Pembuatan jamu gendong secara umum dibedakan menjadi dua macam, yakni dengan cara merebus seluruh bahan atau mengambil (memeras sari) yang terkandung di dalam bahan baku, kemudian dicampurkan dengan air matang. Beberapa bahan ramuan yang akan direbus dan diperas biasanya diiris-iris atau dihancurkan lebih dulu (Suharmiati 2003).

Ramuan yang dibuat tanpa direbus, harus dicampur dan dimasukkan ke dalam air bersih yang telah masak. Ramuan ini digunakan dalam keadaan segar dan jika dalam waktu 12 jam belum digunakan, sebaiknya dibuang karena bisa saja ramuan sudah terkontaminasi. Ramuan yang dibuat dengan cara direbus, digunakan air mentah yang bersih. Ramuan ini boleh disimpan 24 jam (sehari semalam) dan setelah melampaui waktu tersebut sebaiknya dibuang (Suharmiati 2005).

Jamu gendong yang sering dikonsumsi oleh ibu hamil adalah temulawak yang dipercaya dapat meningkatkan nafsu makan dan menghangatkan badan.

Dalam 1 botol jamu gendong mengandung  $\frac{1}{2}$  kg temulawak, 1 sendok teh adas pulowaras, dan  $\frac{1}{2}$  ons laos.

Cara pembuatan dari jamu temulawak adalah dicuci bersih semua bahan dan temulawak direbus. Laos, adas pulowaras, disangrai. Rimpang temulawak yang sudah direbus, laos, adas, dan pulowaras yang telah disangrai, diblender hingga halus. Air hasil rebusan rimpang temulawak dimasukkan ke dalam bahan yang sudah diblender. Saring dan dinginkan

#### **D. Temulawak**

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* ROXB.) banyak ditemukan di hutan-hutan daerah tropis yang merupakan tanaman asli Indonesia yang tumbuh liar di bawah tegakan jati, namun sekarang sudah mulai dibudidayakan secara terbatas dan diantara populasi tersebut potensi produksi dan mutunya beragam, namun apabila berkembang di tanah gembur, maka buah rimpangnya mudah berkembang menjadi besar (Sudaryanto 2010).

Temulawak memiliki kandungan kimia seperti zat warna kuning (kurkumin), desmetoksi kurkumin, glukosa, kalium oksalat, protein, serat, pati, dan minyak atsiri (Wijayakusuma 2007).

Temulawak bermanfaat untuk mencegah sariawan, penambah nafsu makan, mencegah penyakit hati dan ginjal. Dari uji praklinik temulawak dapat dipergunakan sebagai obat antioksidan, hepatoproteksi, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, antimikroba, antihiperlipidemia, anti kolera, anti bakteri (Fatmawati 2008). Bahan utama dari jamu gendong temulawak adalah rimpang temulawak, adas, dan pulowaras, ditambah pula dengan laos, serta dibutuhkan sedikit garam.

#### **E. Adas Pulowaras**

Adas (*Foeniculum vulgare*) merupakan tanaman herba tahunan. Di Indonesia, tanaman ini banyak dimanfaatkan sebagai bumbu masak, lalapan, obat herbal tradisional, dan juga sebagai bahan obat gosok untuk masuk angin, karena aromanya yang wangi dan minyak atsirinya terasa hangat. Adas banyak tumbuh di

dataran tinggi, baik dibudidayakan maupun tumbuh liar atau hanya ditanam di pinggiran/bedengan sebagai tanaman pelengkap dengan tidak memerlukan pemeliharaan yang intensif, karena mempunyai daya adaptasi yang cukup baik. Adas mengandung minyak atsiri sekitar 6%. Minyak atsirinya mengandung bahan utama anethol (50-80%), limonene (5%), fenchone (5%), dan bahan lainnya seperti estragol (methyl chavicol), safrol, alpha pinene, camphene, beta pinene, dan beta myrcene (Rusmin dan Melati 2007).

Buah adas bermanfaat untuk obat sakit perut, sakit kuning, perangsang nafsu makan, sesak nafas, batuk berdahak, nyeri haid, haid tidak teratur, menambah ASI, mengatasi susah tidur, pembengkakan saluran sperma, penimbunan cairan dalam kantung buah zakar, rematik gout, keracunan tumbuhan obat dan jamur (Dalimartha 2000).

#### **F. Lengkuas**

Lengkuas (*Alpinia galanga* L.) merupakan anggota familia Zingiberaceae. Ekstrak etanol lengkuas mengandung alkaloid, saponin, steroid/triterpenoid, kuinon dan minyak atsiri (Gholib dan Darmono 2008).

Rimpang lengkuas mudah diperoleh di Indonesia dan manjur sebagai obat gosok untuk penyakit jamur kulit (panu) sebelum obat-obatan modern berkembang seperti sekarang. Rimpang lengkuas juga digunakan sebagai salah satu bumbu masak selama bertahun-tahun dan tidak pernah menimbulkan masalah. Manfaat rimpang lengkuas telah dipelajari oleh para ilmuwan sejak dulu. Rimpang lengkuas memiliki berbagai khasiat di antaranya sebagai antijamur dan antibakteri. Penelitian Yuharmen dkk. (2002) menunjukkan adanya aktifitas penghambatan pertumbuhan mikrobial oleh minyak atsiri dan fraksi metanol rimpang lengkuas pada beberapa spesies bakteri dan jamur. Penelitian Sundari dan Winarno (2000) menunjukkan bahwa infus ekstrak etanol rimpang lengkuas yang berisi minyak atsiri dapat menghambat pertumbuhan beberapa spesies jamur patogen, yaitu: *Tricophyton*, *Mycrosporium gypseum*, dan *Epidermo floccasum*. Namun penelitian dan penggunaan ekstrak rimpang lengkuas untuk menghambat pertumbuhan jamur filamentus agaknya belum pernah dilakukan.

### **G. Cyclophosphamide**

*Cyclophosphamide* disebut juga *cytophosphane*, merupakan *alkylating agent* dari golongan *nitrogen mustard* dalam kelompok *oxazophorin*. *Alkylating antineoplastic agent* adalah *alkylating agent* yang dapat berikatan dengan kelompok alkil pada DNA. Zat ini menyebabkan kematian sel dan menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara *cross-link* baik *interstrand* maupun *intrastrand* di basa *guanin* posisi N-7 pada DNA *double helix*, ikatan ini menyebabkan DNA akan terpisah atau pecah, sehingga sel gagal membelah dan mati (Skeel & Kleif 2007).

Efek utama dari *cyclophosphamide* adalah pada metabolitnya yaitu *phosphoramidate mustard* dan produk toksik yang lain yaitu *acrolein*. *Acrolein* dalam jumlah besar dapat mengiritasi buli dan menyebabkan terjadinya sistitis hemoragik. *Cyclophosphamide* di metabolisme di hepar. Metabolit ini terjadi hanya pada sel-sel yang mengandung sedikit *aldehyde dehidrogenase (ALDH)* (Nguyen *et all.* 2007).

Penggunaan *cyclophosphamide* yang utama adalah untuk penyakit keganasan. *Cyclophosphamide* merupakan salah satu agen kemoterapi spektrum luas yang aktif terhadap beberapa macam kanker (Kuttan dkk 2010). Berdasarkan cara kerjanya, *cyclophosphamide* termasuk dalam siklus sel spesifik Skeel dan Kleif 2007).

Ketika digunakan sebagai obat kemoterapi kanker, dosis yang digunakan sebesar 40-50mg / kg BB intravena atau 1-5 mg/kgBB peroral per hari. Apabila diberikan sebagai terapi kombinasi, maka dosis tersebut dapat dikurangi. Pada pengobatan sindroma nefrotik pada anak, dosis yang diberikan sebesar 2,5-3 mg/kgBB perhari selama 60-90 hari. Pemberian dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan pansitopenia dan sistitis (Baretta G 1991).

Dosis *cyclophosphamide* yang digunakan pada tikus untuk menimbulkan efek mielosupresi adalah 50-100 mg/kgBB perhari intravena atau intraperitoneal. Pada penelitian, pemberian dosis 50 mg/kgBB belum menghasilkan efek mielosupresi yang adekuat (penurunan ANC hanya mencapai  $2 \times 10^3$  sel/mm<sup>3</sup>), sedangkan pemberian dosis sebesar 100 mg/kgBB menyebabkan penurunan ANC hingga

0,06 x 10<sup>3</sup> sel/mm<sup>3</sup>, akan tetapi lima dari enam tikus mati pada saat fase netropeni (Khoo KS 1995).

Pemberian *cyclophosphamide* 75 mg/ kgBB sudah diteliti menghasilkan efek mielosupresi yang adekuat. Neutropeni terjadi mulai hari ke-4 dan mencapai titik nadir hari ke-7, setelah itu terjadi perbaikan. Jumlah trombosit juga mengalami penurunan, terjadi mulai hari ke-4 dan mencapai titik nadir pada hari ke-7 (Khoo KS 1995).

## H. Mencit Putih

### 1. Sistematika hewan uji

Sistematika tikus putih adalah sebagai berikut :

Filium	: Chordata
Sub filium	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub classis	: Placentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

Nenek moyang mencit berasal dari mencit liar yang mempunyai warna bulu agouti (abu-abu), sedangkan pada mencit laboratorium lainnya berwarna putih. Mencit hidup dalam daerah yang cukup luas penyebarannya, mulai dari iklim dingin, sedang, maupun panas dan dapat hidup terus menerus dalam kandang atau secara bebas sebagai hewan liar (Malole & Pramono 1989).

### 2. Biologi mencit

Banyak peneliti yang menggunakan mencit sebagai hewan percobaan. Hewan yang dibutuhkan untuk penelitian di laboratorium ataupun sebagai hewan piaraan adalah hewan yang mempunyai karakteristik produksi cepat, mudah dipelihara dengan biaya murah dan dengan cara penanganan yang mudah. Mencit

putih (*Mus musculus*) adalah salah satu hewan yang banyak digunakan di laboratorium karena memiliki anatomi yang mirip dengan mamalia dan beberapa keunggulan antara lain mudah dalam penanganan, siklus hidup pendek, pengadaan hewan ini tidak sulit dan dapat dipelihara dalam kandang yang terbuat dari bahan yang relative lebih murah, meskipun hewan ini lebih rentan terhadap penyakit yang disebabkan oleh virus, kuman, jamur, dan cacingan (Malole & Pramono 1989).

### **3. Reproduksi mencit**

Lama bunting 19-21 hari, umur disapih 21 hari, umur dewasa 35 hari. Umur dikawinkan delapan minggu, berat dewasa jantan 20-40 gram, betina 18-35 gram, berat lahir 0,5-1,0 gram, berat sapih 18-20 gram, jumlah anak rata-rata enam, dapat 15 ekor. Kecepatan tumbuh 1 g/hari. Siklus estrus 4-5 hari, perkawinan pada waktu estrus, fertilitas dua jam setelah kawin, aktivitas nocturnal (malam) (Smith & Mangkoewidjojo 1988).

### **4. Karakteristik mencit**

Mencit termasuk ke dalam golongan hewan omnivora, sehingga mencit dapat memakan semua jenis makanan. Mencit juga termasuk hewan nocturnal, yaitu aktivitas hidup mencit seperti aktivitas makan dan minum lebih banyak terjadi pada sore dan malam hari (Inggris 1980).

### **5. Teknik memegang dan penanganannya**

Mencit dapat diangkat melalui ekornya (tepatnya setengah bagian dari pangkal ekor) dengan tangan kanan, sementara kaki depan dibiarkan menjangkau kawat kandang, kemudian dengan tangan kiri kulit tengkuk dijepit diantara jari telunjuk dengan ibu jari sedang ekornya dijepitkan diantara jari manis dan kelingking. Pada posisi demikian dapat dengan leluasa memberikan obat secara oral atau menyuntik secara intra muscular atau intra peritoneal (Smith & Mangkoewidjojo 1998).

## I. Uji Toksisitas

Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari tentang racun dan pengaruhnya terhadap makhluk hidup. Toksikologi menitik beratkan pada pengaruh agensia toksik baik berupa efek senyawa kimiawi, bunyi, cahaya, gelombang elektromagnetik, dan mikroorganisme terhadap perkembangan terutama perkembangan embrio (Hutahean 2002).

Zat kimia dapat dikatakan beracun (toksik) apabila zat tersebut berpotensi memberikan efek berbahaya terhadap organisme. Sifat toksik dari suatu zat ditentukan oleh konsentrasi atau dosis, sifat zat, kondisi bioorganisme, paparan terhadap organisme, dan efek yang ditimbulkan. Apabila menggunakan istilah toksik atau toksisitas, maka perlu dilakukan identifikasi dimana timbulnya efek berbahaya tersebut (Wirasuta & Suadarmana 2007).

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM 2014).

Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan/sediaan pada manusia, namun dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan membantu identifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia (BPOM 2014).

Faktor-faktor yang menentukan hasil uji toksisitas secara *in vivo* dapat dipercaya adalah: pemilihan spesies hewan uji, galur dan jumlah hewan, cara pemberian sediaan uji, pemilihan dosis uji, fek samping sediaan uj, teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan (BPOM 2014).



## **1. Macam-macam uji toksisitas**

### **1.1. Uji toksisitas umum**

Uji toksisitas umum bertujuan untuk mengevaluasi keseluruhan efek umum suatu zat. Uji toksisitas umum di bagi menjadi 3 yaitu :

**1.1.1. Uji toksisitas akut.** Metode uji toksisitas akut digunakan untuk mengukur efek samping yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberian satu dosis zat uji. Pengujiannya dilakukan terutama pada hewan pengerat dan biasanya dilakukan pada awal pengembangan bahan kimia atau produk baru untuk memberikan informasi tentang potensi toksisitasnya (John & Sons 2004). Waktu yang digunakan untuk uji toksisitas akut adalah 24 jam (BPOM 2014).

**1.1.2. Uji toksisitas subkronik.** Uji subkronis adalah uji toksisitas yang disebabkan oleh dosis berulang selama periode yang panjang, namun tidak begitu lama sehingga merupakan bagian yang signifikan dari rentang umur spesies yang diharapkan yang diuji. Lama waktu pengujian bila pemberian senyawa melalui oral adalah 28 atau 90 hari pada tikus atau anjing yang merupakan hewan uji dari uji subkronik, lama uji bila pemberian senyawa melalui dermal adalah 21 sampai 28 hari atau apabila pemberian dengan cara dihirup 28 sampai 90 hari (John & Sons 2004).

**1.1.3. Uji toksisitas kronik.** Tes kronis dilakukan pada bagian yang signifikan selama rentang hidup hewan percobaan. Durasi penelitian uji toksisitas kronis umumnya satu tahun atau lebih. Hewan uji yang digunakan tikus dan anjing. Uji toksisitas kronis dirancang untuk menemukan seberapa besar efek toksik dan untuk menentukan batasan keamanan yang akan digunakan dalam pengaturan bahan kimia (John & Sons 2004).

### **1.2. Toksikologi khusus**

Uji toksisitas khusus bertujuan untuk mengevaluasi dengan rinci tipe toksisitas spesifik. Uji toksisitas khusus di bagi menjadi beberapa kelompok di antaranya

**1.2.1. Uji toksisitas iritasi dan Sensitisasi Kulit.** Uji untuk toksisitas iritasi kulit yang disebabkan oleh penggunaan bahan kimia topikal. Uji ini termasuk

dalam empat kategori umum: iritasi primer, sensitisasi kutaneous, fototoksistas, dan fotosensitisasi. Karena banyak bahan kimia asing bersentuhan langsung dengan kulit, termasuk kosmetik, deterjen, pemutih, dan banyak lainnya, tes ini dianggap penting untuk pengaturan produk yang tepat. Secara umum, efek dermal dapat disebabkan oleh toksistas sistemik (John & Sons 2004).

**1.2.2. Uji toksistas iritasi mata.** Karena prospek kebutaan permanen, toksistas okular telah lama menjadi subyek minat dan perhatian. Meski semua wilayah di mata tergantung toksistas sistemik, Biasanya kronis tapi kadang akut, Tes yang menjadi perhatian dalam bagian ini adalah tes untuk mengiritasi senyawa yang dioleskan secara topikal ke mata. Tes yang digunakan adalah semua variasi tes Draize, dan hewan percobaan yang di gunakan adalah kelinci albino (John & Sons 2004).

**1.2.3. Uji Teratogenik.** Toksistas perkembangan adalah perubahan morfologis atau fungsional yang disebabkan oleh paparan kimiawi atau fisik yang mengganggu pertumbuhan normal, homeostasis, perkembangan, diferensiasi, dan/atau perilaku. Teratologi adalah bidang khusus embriologi. Teratologi adalah ilmu tentang etiologi perkembangan abnormal (studi tentang cacat lahir). Oleh karena itu, teratogen adalah xenobiotik dan faktor lainnya yang menyebabkan malformasi dalam perkembangan embrio. Contoh senyawa teratogen : senyawa farmasi, penyalahgunaan zat, hormon yang ditemukan pada kontrasepsi, komponen rokok, dan logam berat. Juga termasuk dalam kategori ini adalah virus, keadaan metabolik yang berubah disebabkan oleh stres, dan kekurangan nutrisi (misalnya, defisiensi asam folat) (John & Sons 2004).

**1.2.4. Uji Karsinogenik.** Uji karsinogenik memiliki kesamaan dengan uji toksistas kronik. Uji karsinogenisitas memiliki beberapa persyaratan (fasilitas fisik, diet, dll.) yang sama dengan uji toksistas kronis dan subkronik seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Karena jumlah dan waktu yang diperlukan, tes ini biasanya menggunakan tikus dan /atau mencit, namun dalam beberapa kasus bukan binatang pengerat bisa digunakan. Bahan kimia yang diuji bisa diberikan dalam makanan, di air minum, melalui aplikasi kulit, oleh gavage, atau dengan menghirup, dua metode pertama adalah yang paling umum. Karena potensi bahan

kimia onkogenik bervariasi melalui batas ekstrim, kemurnian bahan kimia uji sangat diperhatikan (John & Sons 2004).

#### **J. Uji Toksisitas Akut**

Uji toksisitas akut dengan menggunakan hewan percobaan diperlukan untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian suatu zat dalam dosis tunggal atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu tidak lebih dari 24 jam; apabila pemberian dilakukan secara berulang, maka interval waktu tidak kurang dari 3 jam (BPOM 2014).

Prinsip toksisitas akut yaitu pemberian secara oral suatu zat dalam beberapa tingkatan dosis kepada beberapa kelompok hewan uji. Penilaian toksisitas akut ditentukan dari kematian hewan uji sebagai parameter akhir. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas dan selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ (BPOM 2014).

Pengamatan dilakukan tiap hari selama sekurang-kurangnya 14 hari terhadap sistem kardiovaskuler, pernafasan, somatomotor, kulit dan bulu, mukosa, mata dsb. Perhatian khusus diberikan akan adanya tremor, kejang, salivasi, diare, letargi, lemah, tidur dan koma. Pengamatan meliputi waktu timbul dan hilangnya gejala toksik serta saat terjadinya kematian. Hewan uji yang sekarat dikorbankan dan dimasukkan dalam perhitungan sebagai hewan yang mati. Hewan ditimbang sedikitnya 2 kali dalam 1 minggu (BPOM 2014).

#### **K. Uji Teratogenik**

Tujuan pengujian uji teratogenik adalah untuk menguji potensi suatu senyawa untuk mengganggu kemampuan suatu organisme untuk bereproduksi. Ini termasuk pengujian untuk menilai risiko reproduksi terhadap orang dewasa dan juga individu yang sedang berkembang pada berbagai tahap kehidupan, dari janin hingga kematangan seksual. Penelitian dengan hewan secara umum telah dilakukan di tiga "segmen": (I) pada orang dewasa, pengobatan selama periode

pra-kawin dan secara opsional merupakan kelanjutan bagi wanita melalui implantasi atau menyusui; (II) pada hewan hamil selama periode utama organogenesis; dan (III) pengobatan hewan hamil / menyusui dari selesainya organogenesis sampai menyusui (studi peri dan paska lahir) (John & Sons 2004).

Dalam pengujian teratogenik, paparan bahan kimia uji mungkin berasal dari implantasi sampai partus, meskipun juga telah dibatasi pada periode organogenesis utama, periode paling sensitif untuk menginduksi malformasi struktural. Titik akhir yang diamati dari uji teratogenik adalah bentuk morfologis (perubahan struktural dan malformasi), meskipun angka kematian embrio janin juga digunakan sebagai parameter uji (John & Sons 2004).

Uji teratogenik dilakukan pada dua spesies, spesies hewan pengerat (biasanya tikus) dan spesies lain seperti kelinci (jarang pada anjing atau primata). Cukup betina digunakan, dengan kesuburan normal untuk melahirkan keturunan, diperlukan 20 betina hamil di setiap kelompok dosis. Secara umum, waktu pemberian senyawa teratogen adalah selama periode organogenesis utama, yaitu hari ke 6 sampai 15 masa gestasi pada tikus atau mencit dan hari ke 6 sampai 18 untuk kelinci (John & Sons 2004).

Dalam pemilihan hewan uji ini, yang perlu diperhatikan adalah umur, berat badan, keteraturan daur estrus, dan kerentanan hewan uji terhadap teratogen (Donatus 2005). Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam uji ini adalah peringkat dosis, frekuensi dan saat pemberian senyawa uji, dan pengamatannya. Dalam uji ini, sekurang-kurangnya digunakan tiga peringkat dosis, yang berkisar antara dosis letal terhadap induk atau semua fetus dan dosis yang tidak memiliki efek teratogenik. Dosis tertinggi yang digunakan tidak boleh menunjukkan pengaruh negatif terhadap induk. Dosis teratogenik erat kaitannya dengan faktor genetik hewan uji.

Masa pengamatan dimulai sejak diakhirirnya masa bunting hewan uji, yakni 12-14 jam sebelum waktu kelahiran normal, melalui bedah seisar. Teratogenikan senyawa uji ditegaskan mengikuti teknis morfologi yang meliputi biometrika fetus (jumlah resorpsi, jumlah cacat, berat fetus, panjang fetus), gosmorfologi

(kekurangan dan kelengkapan kaki, ekor, tangan, telinga, bibir (sumbing), celah langit, dan kongestif), sistem sketal (kelainan tulang).

Kelainan morfologi dan sketal yang umum terjadi pada zat teratogen di jelaskan pada tabel 1 dan 2 (John & Sons 2004).

**Tabel 1. Kelainan malformasi yang biasa terjadi pada uji teratogenik**

Bagian badan	Kecacatan	Keterangan
Hidung	<i>Enlarged naris</i>	Membesarnya rongga hidung
	<i>Single naris</i>	Lubang hidung tunggal, biasa terjadi
Mata	<i>Microphthalmia</i>	Mata kecil.
	<i>Anophthalmia</i>	Mata kurang
	<i>Mata terbuka</i>	Tidak terlihat kelopak mata, mata terbuka
Telinga	<i>Anotia</i>	Tidak adanya daun telinga
	<i>Mikrotia</i>	Telinga kecil
Rahang	<i>Micrognathia</i>	Rahang bawah kecil
	<i>Agnathia</i>	Tidak adanya rahang bawah
	<i>Aglossia</i>	Tidak adanya lidah
	<i>Astomia</i>	Tidak adanya mulut
	<i>Lidah bifid</i>	Lidah bercabang
	Bibir sumbing	Baik celah bibir atas unilateral maupun bilateral
Langit-langit	Celah langit – langit	Adanya celah pada langit – langit rongga mulut
Anggota badan	<i>Clubfoot</i>	Kaki yang tumbuh dengan cara memutar, menghasilkan bentuk atau posisi yang tidak normal.
	<i>Micromelia</i>	Ketiadaan anggota badan yang tidak normal
	<i>Hemimelia</i>	Tidak adanya anggota gerak, menyebabkan tubuh menjadi kerdil
	<i>Phomelia</i>	Tidak adanya anggota gerak

**Tabel 2. Kelainan sketal yang biasa terjadi pada uji teratogenik**

Bagian badan	Kecacatan	Keterangan
Jari	<i>Polydactyly</i>	Adanya jari tambahan, di tikus bisa 6 atau lebih, bukan 5
	<i>Syndactyly</i>	Bergabungnya dua atau lebih jari
	<i>Oligodactyly</i>	Tidak adanya satu atau lebih jari
	<i>Brachydactyly</i>	Kecilnya satu atau lebih jari
Tulang rusuk	<i>Wavy</i>	Tulang rusuk bisa jadi berbentuk menyimpang
	Tambahan	Mungkin memiliki kelebihan tulang rusuk di kedua sisinya
	Tergabung	Mungkin menyatu di sepanjang tulang rusuk
	Bercabang	Tunggal dan bercabang
Ekor	Pendek	Tulang ekor pendek, biasanya kekurangan tulang belakang
	Hilang	Tidak adanya ekor

## **L. Bahan Penyebab Teratogenik**

### **1. Thalidomide**

Thalidomide adalah obat penenang-hipnotis yang digunakan di Eropa dari tahun 1957 sampai 1961. Obat ini digunakan untuk mual-mual di pagi hari, dan insomnia. Obat ini digunakan secara umum dan banyak diresepkan di Eropa, Australia, Asia, Afrika, dan Amerika. Wanita yang telah minum obat dari masa gestasi (GD) 35 sampai 50 melahirkan anak-anak yang menderita spektrum malformasi yang berbeda, terutama amelia (tidak adanya anggota badan) atau phocomelia (pematangan anggota badan yang parah). Malformasi lainnya termasuk: tidak adanya auricles dengan tuli, cacat pada otot mata dan wajah, dan malformasi jantung, usus, rahim, dan kantong empedu. Senyawa tersebut ditarik dari pasaran pada tahun 1961 setelah sekitar 10.000 kasus terjadi (John & Sons 2004).

### **2. Accutane (Isotetrinoin)**

Accutane adalah turunan dari retinoid, yang terkait dengan vitamin A. Obat ini digunakan untuk mengobati jerawat serius. Bentuk jerawat yang menyakitkan dan menodai ini tidak merespons perawatan jerawat lainnya. Accutane sangat efektif, namun penggunaannya dikaitkan dengan sejumlah risiko termasuk cacat lahir. Penggunaan pada ibu hamil dapat menyebabkan cacat lahir seperti malformasi wajah, cacat jantung, dan keterbelakangan mental (John & Sons 2004).

### **3. Diethylstilbestrol (DES)**

DES adalah estrogen sintetis yang menghambat ovulasi dengan mempengaruhi pelepasan gonadotropin di bawah otak. Beberapa penggunaannya termasuk pengobatan untuk hipogonadisme, kegagalan ovarium primer, dan pada beberapa kasus kanker prostat. Dari tahun 1940 sampai 1970, DES digunakan untuk membantu mempertahankan kehamilan. Paparan uterus pada DES telah dikaitkan dengan perkembangan rahim yang abnormal. Ini juga telah dikaitkan dengan beberapa jenis tumor. Wanita yang terpajan di rahim sering

mengalami neoplasia vagina, adenosis vagina, dan erosi serviks. Efek tidak terlihat pada keturunan sampai mencapai pubertas. Karsinoma sel yang jelas pada vagina adalah sejenis adenokarsinoma yang ditemukan pada wanita muda yang terpapar dietilstilbestrol dalam kandungan. Organ reproduksi pria juga dapat terpengaruh setelah paparan in utero. Hasilnya termasuk testis hipotrofik, volume dan kualitas semen yang buruk (John & Sons 2004).

#### **4. Alkohol**

Sindrom Alkohol Janin. *Fetal alcohol syndrome* (FAS) adalah pola cacat mental dan fisik yang berkembang pada beberapa keturunan saat terkena alkohol dalam kandungan. Trimester pertama adalah periode yang paling rentan. Beberapa bayi dengan cacat lahir terkait alkohol, seperti berat lahir rendah dan ukuran tubuh dan gangguan neurologis, tidak semua memiliki gejala FAS klasik. Hasil ini sering disebut sebagai efek alkohol janin (FAE). Saat ini belum ada kesepakatan total antara ilmuwan medis mengenai perbedaan yang tepat antara FAE dan FAS. Selain retardasi pertumbuhan, hasil yang paling umum dari sindrom alkohol janin meliputi disfungsi psikomotor dan anomali kraniofasial (John & Sons 2004).

Defisiensi pertumbuhan yang diamati dikaitkan dengan tidak mampunya bayi untuk mengejar ketinggalan karena laju perkembangannya lebih lambat dari pada normal. Hasil yang jarang lainnya termasuk malformasi skeletal seperti rusuk dan sternum cacat, skoliosis, angka cacat, dan microcephaly. Anomali wajah yang khas telah dikaitkan dengan diagnosis sindrom alkohol janin: bukaan mata kecil, lipatan epicanthal, kegagalan mata bergerak ke arah yang sama, hidung terbalik pendek, alur datar atau tidak ada antara hidung dan bibir atas, dan bibir bagian atas yang tipis. Cacat viseral juga ada: defek jantung, malformasi genital, ginjal, dan defek kemih (John & Sons 2004).

Manifestasi bersamaan bersamaan dengan FAS meliputi kerusakan sistem saraf pusat. Ini termasuk pengaturan neuron dan jaringan ikat yang tidak beraturan. Retardasi mental juga mungkin ada dan terkait dengan ketidakmampuan belajar serta kesulitan dalam mengendalikan koordinasi tubuh (John & Sons 2004).

## 5. "Non Kimia " Teratogens

Teratogen tidak hanya xenobiotik. Mungkin ada faktor lain yang memiliki kemampuan untuk menyebabkan malformasi dalam konsepsi berkembang. Tekanan pengekanan pada tikus (pengekanan 12 jam selama periode awal organogenesis) menimbulkan cacat kerangka aksial (terutama rusuk supernumerary). Virus Rubella (pertama kali dilaporkan pada tahun 1941 Austria) dikaitkan dengan sejumlah hasil janin tergantung pada tahap perkembangan bahwa pemaparan terjadi. Paparan selama bulan pertama dan kedua kehamilan dikaitkan dengan kerusakan jantung dan mata. Paparan selama bulan ketiga dikaitkan dengan gangguan pendengaran (dan keterbelakangan mental pada beberapa kasus) (John & Sons 2004).

### M. Landasan Teori

Saat ini ibu hamil dan menyusui yang menggunakan obat-obatan atau suplemen (Setiawa 2009). Penelitian tentang konsumsi obat tradisional dan efeknya terhadap janin memang belum dibuktikan secara klinis, namun dari penelitian yang dilakukan pada hewan percobaan menunjukkan beberapa tanaman obat yang digunakan sebagai jamu untuk ibu hamil bersifat oksitosik (merangsang uterus), mengakibatkan perdarahan uterus dan usus, kematian janin, dan pertumbuhan janin tidak normal (lambat) oleh karena itu, penggunaan obat tradisional oleh ibu hamil harus diwaspadai (Katno 2008).

Temulawak khususnya pada bagian rimpang mengandung berbagai komponen kimia seperti zat warna kuning (kurkumin), desmetoksi kurkumin, glukosa, kalium oksalat, protein, serat, pati, dan minyak atsiri (Wijayakusuma 2007). Pemberian 40  $\mu$ M kurkumin pada mencit menyebabkan penurunan maturasi oosit dan kerusakan perkembangan embrio (Chen & Chan 2016).

Dari uji praklinik temulawak dapat dipergunakan sebagai obat antioksidan, hepatoproteksi, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, antimikroba, antihiperlipidemia, anti kolera, anti bakteri (Fatmawati 2008).

Penelitian yang dilakukan oleh Sri *et all.* (2011), pada ekstrak daun jati belanda dan ekstrak rimpang temulawak dengan kombinasi jati belanda 40 mg/kg



bb dan temulawak 20 mg/kg bb, kombinasi jati belada 240 mg/kg bb dan temulawak 120 mg/kg bb, serta kombinasi 700 mg/kg bb dan temulawak 350 mg/kg bb, tidak menyebabkan adanya kecacatan fetus, tetapi menyebabkan resorpsi sehingga menyebabkan fetus tidak tumbuh pada fetus tikus galur wistar.

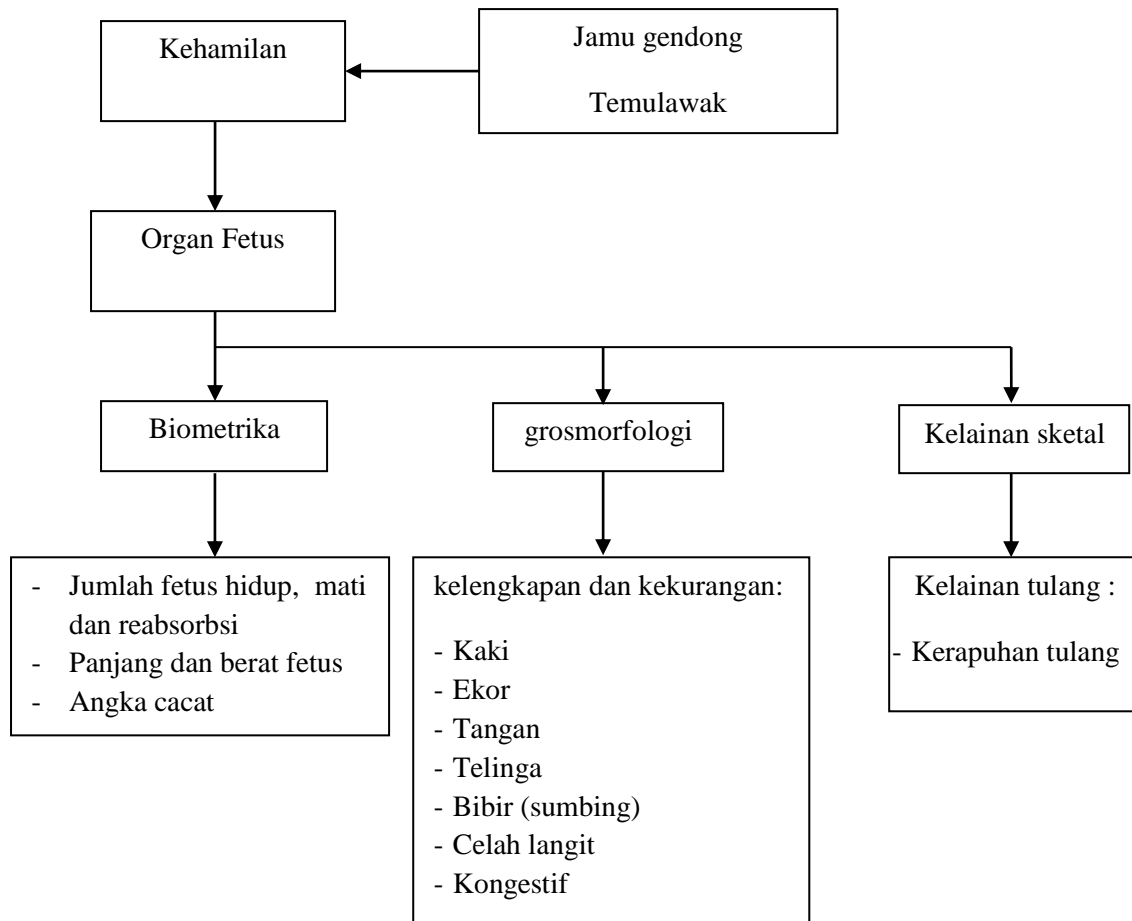
Teratogenesis adalah pembentukan cacat bawaan. Cacat bawaan tersebut dapat berupa cacat badaniah (gross morfologi) dan cacat selular (histologi) (Donatus 2005). Keteratogenikan senyawa uji ditegaskan mengikuti teknis morfologi yang meliputi biometrika fetus (jumlah resorpsi, jumlah cacat, berat fetus, panjang fetus). Gross morfologi atau kelengkapan & kelainan organ (tangan, kaki, telinga, mata, bibir, dll) dan pewarnaan alizarin S untuk pengamatan kelainan skeletal (Donatus 2005). Dasar uji keteratogenikan adalah pengawinan hewan uji, penegasan kebuntingan, pemejanaan zat kimia uji, dan pemeriksaan efek teratogenik (Loomis 1978).

Dasar uji keteratogenikan adalah pengawinan hewan uji, penegasan kebuntingan, pemejanaan zat kimia uji, dan pemeriksaan efek teratogenik (Loomis 1978).

## **N. Hipotesis**

Pertama jamu gendong temulawak tidak menimbulkan efek teratogenik pada perkembangan fetus mencit.

Kedua pemberian jamu gendong temulawak pada dosis 40  $\mu$ M kurkumin selama masa kehamilan dapat menimbulkan efek teratogenik pada perkembangan fetus mencit



**Gambar 1. Skema kerangka pikir peneliti**

### **BAB III**

## **METODE PENELITIAN**

### **A. Populasi dan Sampel**

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah jamu gendong yang diperoleh di Solo Jawa Tengah.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah jamu gendong temulawak yang diambil di Mojosongo, Solo Jawa Tengah.

### **B. Variabel Penelitian**

#### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah temulawak. Variabel utama kedua dalam penelitian ini adalah jamu gendong temulawak. Variabel ketiga adalah penelitian ini adalah bentuk teratogenesis pada fetus mencit yang diberi perlakuan.

#### **2. Klasifikasi variabel utama**

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel yang telah diteliti terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkendali.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variabel yang direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah jamu gendong temulawak dengan berbagai dosis.

Variabel tergantung dalam penelitian ini merupakan variabel akibat dari variabel utama, dimana variabel tergantung dari penelitian ini adalah efek teratogenik pada hewan percobaan setelah dilakukan perlakuan pemberian jamu gendong temulawak dengan variasi dosis sebagai kelompok uji, kontrol negatif, dan kontrol positif.

Variabel kendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas, yaitu kondisi pengukur. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah hewan uji, jenis alat-alat gelas yang digunakan, jenis alat dan metode injeksi yang digunakan meliputi jalur klinis manusia yaitu peroral, jamu gendong temulawak yang digunakan, pelarut sediaan uji yang digunakan (aquadest), waktu pemejanaan pada saat organogenesis (hari ke 6-15 masa bunting), peneliti dan jumlah makanan yang dikonsumsi hewan uji.

### C. Definisi Operasional

**Tabel 3. Defisi operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Jamu temulawak dosis bertingkat	Jamu gendong temulawak dengan dosis bertingkat yang diberikan per oral kelompok pertama aquadest, kelompok cyclofosfamid 50 mg/20 kg BB mencit, kelompok ketiga jamu 0,26 ml, kelompok keempat jamu 0,52 ml, dan kelompok ke lima 1,04 ml.	a. sonde b. tabel konversi dosis		Ordinal
Berat badan fetus	Pengukuran berat badan fetus mencit menggunakan alat bantu timbangan yang dilakukan pada hari ke-18.		Gram	Ordinal
Panjang badan fetus	Pengukuran panjang badan fetus mencit	a. Kertas Millimeter	Mm	Ordinal

	menggunakan kertas milimeter blok.	blog b. Penggaris		
Jumlah fetus dengan kelainan morfologi berupa hemoragi	Jumah fetus dengan hemoragi atau pendarahan yang tertimbun di dalam ruangan tubuh yang diamati menggunakan alat bantu lup.	Visual	Jumlah fetus	Ordinal
Jumlah fetus yang hidup	tanda lahir hidup pada mencit seperti denyut jantung atau gerakan otot.	Visual	Jumlah fetus	Ordinal
Jumlah fetus yang mati	tidak adanya denyut jantung dan tidak bergerak.	Visual	Jumlah fetus	Ordinal
Jumlah resorpsi	adanya gumpalan merah pada uterus yang tidak memberi respon bila disentuh .	Visual	Jumlah resorpsi	Ordinal
Gros morfologi	kelengkapan kaki, ekor, tangan, telinga, bibir (sumbing), celah langit, dan kongestif	Visual	Jumlah kelainan fetus	Ordinal
Kelainan Tulang	dilihat pada janin yang telah dihilangkan organ dalam dan daging serta tulang rusuknya diwarnai dengan alizarin red-S	Visual	Jumlah kelainan tulang fetus	Ordinal

#### D. Alat dan Bahan

##### 1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spuit injeksi per oral, seperangkat alat bedah, penggaris, timbangan, pipet, kertas millimeter blok, dek glas, obyek glas dan kaca pembesar.

##### 2. Bahan

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah jamu gendong temulawak diperoleh dari daerah Mojosongo Solo, Jawa Tengah, hewan uji berupa mencit (*Mus mucus*) betina yang daur estrusnya teratur, kontrol negatif adalah

aquadest, kontrol positif adalah cyclofosfamid, KOH, hidrogen peroksida, alizarin, gliserin, NaOH, *dragendrof*, HCl, *metillen blue*, Mg, dan NaCl .

## E. Jalannya penelitian

### 1. Identifikasi kandungan kimia jamu gendong temu lawak

Identifikasi kandungan kimia yang dimaksud adalah untuk menetapkan kebenaran kandungan kimia yang terkandung dalam jamu gendong temulawak. Identifikasi yang dilakukan berupa identifikasi senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, dan quinolon yang terkandung dalam jamu gendong temulawak. Pengujian fitokimia jamu gendong temulawak dapat dilakukan sebagai berikut:

**1.1 Identifikasi senyawa alkaloid.** 2 ml jamu gendong temulawak ditambah dengan 1 ml larutan HCl 2N dan 9 ml aquadest dipanaskan selama 2 menit kemudian dinginkan, kemudian tambah dengan 3 tetes larutan *dragendrof*. Hasil menunjukkan adanya alkaloid apabila ada endapan berwarna coklat sampai hitam.

**1.2 Identifikasi senyawa flavonoid.** 5 ml jamu gendong temulawak dicampur dengan 50 ml air panas ditambah dengan 0,1 gram Mg, kemudian tetesi dengan HCl pekat sebanyak 5 tetes. Hasil menunjukkan adanya flavonoid apabila berwarna merah atau jingga.

**1.3 Identifikasi senyawa saponin.** 5 ml jamu dendong temulawak ditambah air panas 1 ml, kemudian dikocok dengan arah verikal selama 1-2 menit, senyawa saponin dapat ditunjukkan dengan adanya busa setinggi 1 cm yang stabil setelah dibiarkan selama 1 jam atau pada penambahan 1 tetes HCl 0,1 N.

**1.4 Identifikasi senyawa quinolon.** Sebanyak 1 ml larutan jamu gendong temulawak ditambah beberapa tetes larutan NaOH. Apabila terbenruk warna merah menunjukkan adanya quinolon.

### 2. Penetapan dosis

Dosis jamu gendong temulawak yang dipakai adalah 0,26; 0,52 dan 1,04 ml/BB mencit. Dosis yang digunakan berdasarkan pada banyaknya konsumsi manusia perhari. Kontrol negatif yang digunakan disesuaikan dengan pelarut sediaan yaitu aquadest. Kontrol positif menggunakan cyclofosamid 50 mg/20g BB mencit.

### **3. Pemilihan hewan uji**

Hewan uji yang dipilih untuk penelitian ini adalah mencit betina (*Mus musculus*). Mencit yang dipilih yang masih muda usia 3-6 bulan, daur estrusnya teratur, berat badan 20-30gram.

### **4. Pengelompokkan hewan uji**

Hewan uji diadaptasikan dengan suasana laboratorium selama 1 minggu. Hewan uji dikelompokkan sesuai dengan peringkat dosis yang diberikan, ditambah kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit.

### **5. Pemeriksaan daur estrus**

Sebelum hewan uji dikawinkan, dilakukan pemeriksaan daur estrus dengan cara usap vagina, sebagai berikut :menyiapkan larutan fisiologis (NaCl 0,9 %), memegang mencit dengan cara lazim menggunakan tangan kiri sehingga berada dalam posisi punggung di bawah, mengambil larutan fisiologi dengan pipet tetes secukupnya dengan tangan kanan, masukkan pipet ke liang vagina dengan hati-hati, kemudian karet pipet ditekan agar larutan fisiologis masuk ke liang vagina. Dalam keadaan pipet tetap tertekan, ditunggu sebentar selanjutnya melepaskan tekanan pada pipet agar larutan fisiologis tadi tersedot kembali dalam pipet (disebut cairan apusan vagina, berwarna agak keruh). Cairan apusan vagina yang didapat kemudian ditetaskan pada obyek glass, kemudian diamati di bawah mikroskop. Mengamati tipe-tipe sel epitel vagina dan berdasarkan temuan tipe sel tersebut selanjutnya dapat ditegaskan fase daur estrus yang sedang dialami oleh hewan uji (fase proestrus, estrus, diestrus, dan anestrus). Hewan uji yang memiliki daur estrus

yang teratur dipersiapkan untuk dikawinkan (daur estrus teratur bila berlangsung selama 4 hari).

## **6. Pengawinan dan penetapan masa bunting**

Hewan uji yang memiliki daur estrus yang teratur, selanjutnya dikawinkan dengan pejantan dengan cara sebagai berikut: hewan yang sedang ada dalam fase estrus pada pagi hari, sore hari masukkan dalam 1 kandang dengan pejantannya (5-6 sore adalah waktu yang paling disenangi ). Pisahkan betina dari pejantannya pada pagi hari berikutnya, dan periksa apusan vaginanya secara mikroskopis seperti cara pemeriksaan daur estrus (bila ada sperma berarti sudah kawin). Penegasan betina sudah kawin juga bisa diamati bila terdapat sumbat vagina sesaat setelah dibuahi oleh pejantan. Hari ke nol masa bunting hewan uji dihitung sejak ditemukan sumbat vagina dan ditemukannya sperma dalam apus vagina.

## **7. Tata cara pemberian dosis sediaan uji**

Dosis sediaan uji diberikan sesuai jalur klinis manusia yaitu peroral. Dosis yang diberikan terdiri dari 3 peringkat dosis jamu gendong temulawak dan 1 peringkat dosis larutan aquadest. Peringkat dosis sediaan uji diberikan menggunakan spuit injeksi oral, dengan kekerapan 1x sehari pada pagi hari setelah makan, selama masa organogenesis utama hewan uji (hari ke-6 sampai hari ke-15 masa kehamilan mencit).

Masa organogenesis dari mencit berada pada hari ke-6 sampai hari ke-15 kehamilan. Dimana, pada masa ini mencit sangat rentan terhadap senyawa teratogen dan senyawa lain yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Sedangkan pada hari ke-1 sampai hari ke-5 kehamilan terdapat sifat totipotensi pada janin yang dapat memperbaiki jaringan yang rusak. Pada hari ke-16 dan seterusnya, senyawa teratogen tidak menimbulkan cacat morfologis, tapi mengakibatkan kelainan fungsional yang tidak dapat dideteksi segera setelah kelahiran (Citrin and Koren 2009).



## 8. Pemeriksaan dan pengamatan

**8.1. Pembedahan.** Pada hari ke-18 untuk mencit pembedahan induk dilakukan dengan cara seperti:

Mencit yang akan dibedah ditimbang bobot tubuh dan konsumsi makanannya. Sebelum dibedah tikus dibunuh dengan eter. Mencit yang sudah mati diletakkan terlentang di nampan, permukaan perutnya dibasahi dengan kapas basah. Kulit perut bagian luar tepat di atas perineum ditarik sedikit dengan pinset dan ditakik dengan gunting ujung runcing. Takikan kulit dipotong searah dengan garis tengah sampai ke sternum dengan gunting ujung tumpul, kemudian sisi kanan dan kiri digunting pada masing-masing ujung potongan, dipisahkan dari jaringan di bawahnya dengan gunting (BPOM 2014).

Dinding peritoneal tepat di atas perineum dipotong, sehingga uterus yang berisi fetus dan ovarium dapat terlihat jelas. Setelah itu uterus dibebaskan dari organ dalam yang lain, dikeluarkan dan dibebaskan. Jumlah fetus pada sisi kanan dan kiri uterus (sisi kiri dan kanan pembedah) dihitung dan dicatat dalam kertas dokumentasi. Vagina harus dipotong melintang (tidak boleh terdapat fetus atau plasenta didalamnya) dan mesenterium digunting sehingga uterus dan ovarium dapat diangkat dan dipindahkan ke dalam nampan (tanpa merubah posisi kanan dan kiri). Dengan menggunakan pinset kecil dan gunting ujung tumpul uterus kanan (sisi kiri pembedah) dibuka lebih dulu, mulai dari pangkal pertemuan vagina dan uterus, sepanjang permukaan antemesometrial sampai ovarium. Segala sesuatu yang tertanam (*implant*) pada uterus dinilai mulai dari vagina sampai ovarium dan diklasifikasikan sebagai berikut:

Hidup Kematian fetus (foetal death/FD), fetus baru saja mati, bentuknya lengkap, tapi warnanya lebih pucat dari normal, kematian lambat (*late death*, LD), organogenesis telah terjadi sehingga embrio sudah tampak tetapi perkembangannya tidak sampai ke tingkat fetus, kematian awal (*early death*, ED), kematian terjadi sesaat setelah implantasi sehingga embrio belum tampak, *implant* berupa jaringan timbul dari plasenta yang berdegenerasi. Setelah endometrium diantara tiap *implant* diperiksa

secara teliti agar tidak ada yang lolos dari pengamatan, semua data berupa jumlah total dan untuk masing-masing sisi kanan dan kiri uterus dari tiap klasifikasi *implant* serta tempat implantasinya dicatat pada kertas dokumentasi “Pembedahan Teratologi”. Fetus-fetus harus dipindahkan secara berurutan, mulai dari pangkal uterus kanan (sisi kiri pembedah) sampai ovarium (BPOM 2014).

Selaput yang membungkus fetus hidup digunting secara hati-hati menggunakan gunting ujung tumpul, fetus diangkat dan dilepas dari selaput, tali umbilikal dijepit dan dipotong dekat umbilikus dan fetus diletakkan pada nampan. *Implant* yang mati (sisa atau plasenta utuh dan sisa atau fetus utuh pada kematian awal, lambat dan kematian fetus) dilepas dari endometrium menggunakan pinset ujung tumpul, kemudian diletakkan pada tempat yang sesuai dalam nampan yang sama. Ovarium kanan (sisi kiri pembedah) dipisahkan dari uterus dan diletakkan dalam nampan disebelah atas deretan fetus, perlakuan sama dilakukan terhadap ovarium kiri. Bagian luar fetus diamati secara teliti mulai dari kepala sampai ekor, jenis kelamin. Selaput ovari dibuka, jumlah korpora lutea dihitung (BPOM 2014).

Bila ditemukan adanya malformasi pada fetus sebaiknya diawetkan, di masukan ke dalam botol preparat tunggal yang berisi larutan formaldehida 10 % dan diberi label dengan nama sediaan uji, nomor induk, implant (BPOM 2014).

**8.2. Penimbangan fetus.** Tiap fetus harus dibersihkan dari cairan dan darah yang menempel dengan kertas saring sebelum ditimbang dan data penimbangan dicatat pada kertas dokumentasi (BPOM 2014).

**8.3. Fiksasi fetus.** Pengawetan fetus dipertimbangkan berdasarkan keadaan abnormalitasnya. Jumlah fetus untuk penilaian kerangka 1 bagian dan jaringan lunak 2 bagian, prioritas pertama penilaian adalah fetus dengan nomor urut 1,4,7,10 ..... dst untuk penilaian kerangka, ketentuan tersebut tidak mutlak, nomor urut fetus yang akan dinilai bisa dirubah sesuai dengan prioritas abnormalitasnya dengan tetap memperhatikan perbandingan jumlah fetus. Untuk penilaian preparat kerangka: fetus dimasukan ke dalam kotak fiksasi yang berisi larutan etanol 90 % dan diberi nomor induk serta nomor fetus (BPOM 2014).

## **8.4. Pewarnaan tulang**

### **8.4.1. Pembuangan kulit dan organ bagian dalam.**

Fetus yang telah difiksasi dalam larutan etanol 90 % selama 2 minggu diambil dari kotak fiksasi dan dikeringkan menggunakan kertas tisu dengan memperhatikan kesesuaian identitas induk dan fetus. Setelah fetus dikuliti secara sempurna, mata serta gumpalan lemak di tengkuk dan bawah kulitnya dilepaskan dan trakea dipotong. Ketiak kaki dan tangan disayat agar tidak menempel pada badan, dinding perut dirobek dan jenis kelamin fetus diperiksa. Kemudian isi rongga perut dan dada dikeluarkan (tanpa membuka rongga dada; rongga dada kelinci boleh dibuka tetapi tidak memotong sternum), organ diperiksa terhadap kelainan penampilan, struktur, jumlah lobus hati dan paru-paru, ukuran dan posisi, terutama pada diafragma, lambung, hati, kantong empedu (hanya pada kelinci), limpa, ginjal, kelenjar anak ginjal, rahim, ovari atau testes, kandung kencing, paru, jantung dan kelenjar timus. Melalui pusat ginjal dapat dibuat potongan melintang menggunakan pisau mikrotom, permukaan potongan diperiksa. Melalui bilik jantung (ventrikel) dapat dibuat potongan garis tengah menggunakan pisau mikrotom, sekat antar bilik (ventrikel septum) dan bagian dalam jantung dapat diperiksa. Setelah dikuliti dan dibuang organ dalamnya fetus dikembalikan ke dalam kotak fiksasi. Semua kelainan yang ditemui dicatat pada kertas dokumentasi, bila perlu dibuat gambar / fotonya (BPOM 2014).

### **8.4.2. Pewarnaan kerangka**

**8.4.2.1. Penjernihan.** Setelah seluruh fetus di dalam kotak fiksasi selesai dikuliti dan dibuang organ bagian dalamnya, fetus ditempatkan dalam kotak fiksasi yang berisi larutan kalium hidroksida 0,5 % selama lebih kurang 24 jam sambil beberapa kali fetus digoyang untuk mengeluarkan udara dari rongga dada. Penjernihan dianggap sempurna jika kerangka terlihat diantara jaringan sekitar yang jernih (BPOM 2014).

**8.4.2.2. Pemutihan.** Setelah penjernihan sempurna, larutan kalium hidroksida 0,5 % dibuang, fetus dibilas dengan air dan sisa-sisa jaringan lemak dibuang. Kemudian air diganti dengan larutan hidrogen peroksida 1 % selama lebih kurang 2-3 jam sambil beberapa kali fetus digoyang untuk mengeluarkan udara dari rongga dada. Pemutihan dianggap sempurna jika bagian dalam tulang berwarna putih (BPOM 2014).

**8.4.2.3. Pewarnaan.** Setelah pemutihan sempurna, fetus digoyang untuk mengeluarkan udara dan larutan hidrogen peroksida 1 % dibuang. Kemudian fetus dibilas dan direndam lebih kurang 10 menit dalam air, lalu air diganti dengan larutan pewarna alizarin dan fetus dibiarkan tenggelam dalam larutan selama tidak lebih dari 24 jam, jika perlu dengan bantuan penekanan menggunakan potongan kaca objek. Pewarnaan dianggap sempurna jika kerangka telah terlihat jelas (BPOM 2014).

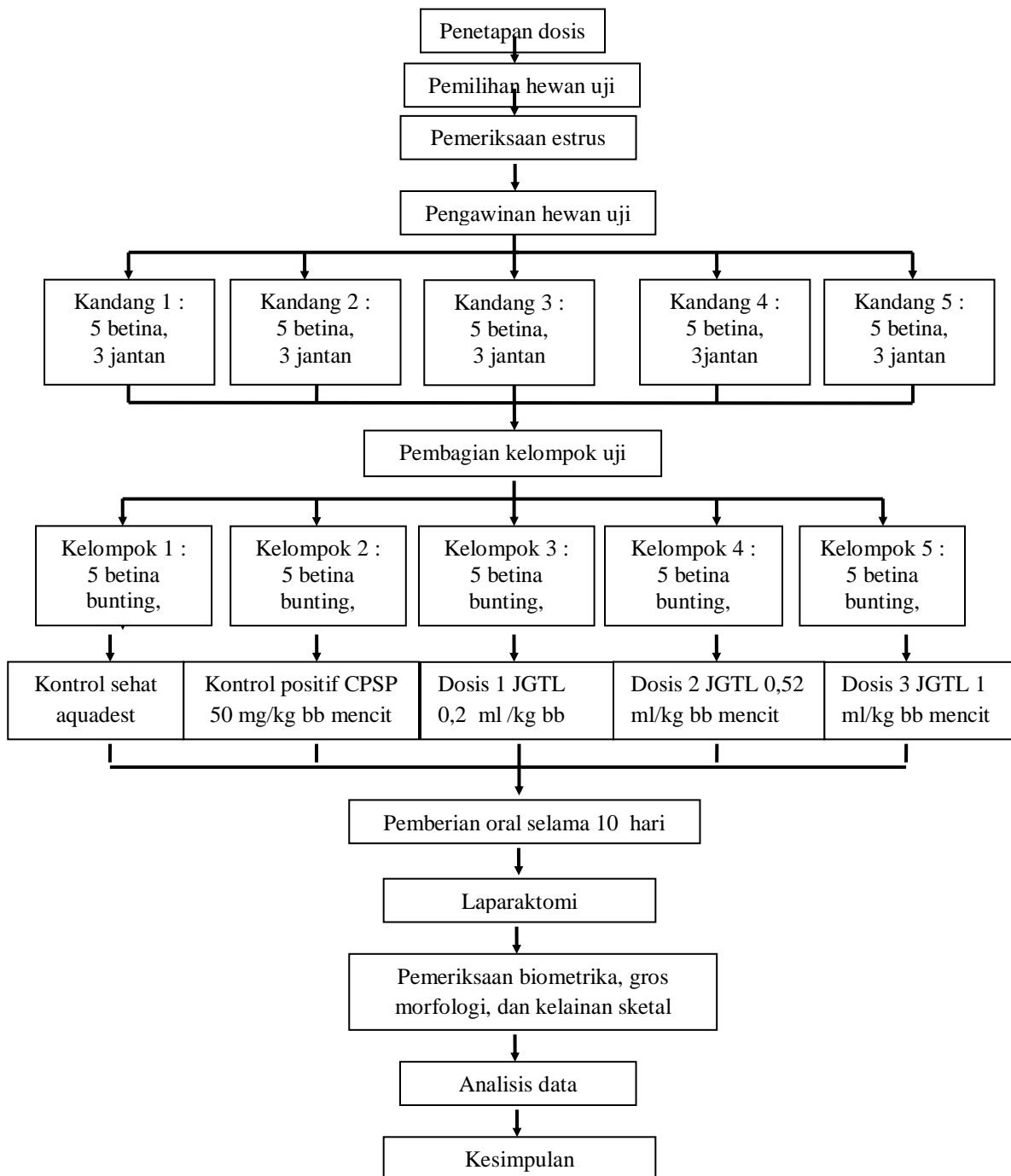
**8.4.2.4. Pembersihan akhir.** Setelah pewarnaan sempurna, larutan pewarna alizarin dibuang, fetus dibilas dengan air beberapa kali, kemudian direndam secara bertahap dalam larutan gliserol 5; 20; 40 dan 80 % dalam KOH selama masing-masing 1 minggu (BPOM 2014).

## **8.5. Penilaian kerangka**

Penilaian kerangka dilakukan setelah preparat direndam dalam larutan gliserol 80 % selama paling sedikit 1 minggu dengan cara kerangka dipindahkan dari kotak preparat kerangka ke dalam cawan petri yang berisi larutan gliserol 80 % dan di amati dibawah lup dengan pembesaran 4-10 kali. Mula-mula kerangka diamati dan diperiksa bagian belakangnya; tulang tengkorak, kolom tulang belakang dan tulang rusuk. Kemudian kerangka dibalik, diperiksa dan diamati bagian depannya; rongga mulut, tulang sternum, tulang yang melingkari bahu dan pinggul, anggota badan bagian depan dan belakang. Semua hasil pemeriksaan berupa struktur, morfologi, jumlah, ukuran, posisi tulang dan derajat pewarnaan dicatat pada kertas dokumentasi. Kerangka yang telah dinilai dikembalikan kedalam kotak preparat kerangka (BPOM 2014).

## 9. Analisis data

Untuk menganalisa data secara kuantitatif berupa biometrika janin yaitu : jumlah resorpsi, berat badan janin, panjang fetus, jumlah cacat, jumlah fetus hidup. Data kuantitatif berupa kelainan sketal diuji dengan analisis *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui normalitas distribusi data. Jika data diperoleh terdistribusi normal maka data dianalisis secara statistik menggunakan Anova satu arah yang dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk mengetahui letak perbedaan bermakna antar kelompok. Apabila dari hasil data diperoleh  $p > 0,05$  maka perbedaan tersebut tidak bermakna.



**Gambar 2. Skema Penelitian**

Keterangan : JGTL : Jamu Gendong Temulawak

CPSP : *cyclophosphamide*

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Identifikasi kandungan kimia jamu gendong temulawak

Identifikasi kandungan kimia jamu gendong temulawak dapat dilihat pada tabel berikut:

<b>Tabel 4. Hasil identifikasi kandungan kimia jamu gendong temulawak</b>		
Kandungan kimia	Intepatrasi Hasil	Pustaka
Flavonoid	Hasil menunjukkan adanya flavonoid apabila berwarna merah atau jingga	Robinson (1995)
Saponin	Terbentuk buih, buih tidak hilang setelah ditambah HCl 2N	Robinson (1995)
Alkaloid	Endapan putih, endapan coklat setelah ditambah larutan <i>dragendrof</i>	Depkes (1977)
Quinolon	Terbenruk warna merah setelah di tetesi NaOH.	Harbone (1987)

Tabel 4 menunjukkan hasil identifikasi kandungan kimia pada jamu gendong temulawak. Hasil identifikasi kandungan kimia yang dilakukan menunjukkan hasil positif yaitu mengandung alkaloid dan quinolon.

#### B. Uji toksisitas akut

Pengamatan yang dilakukan pada uji toksisitas akut dilakukan dengan cara mengmati mencit secara visual. Hasil pengamatan mencit bisa dilihat pada tabel di bawah ini

**Tabel 5. Pengamatan gejala uji toksisitas akut**

Kelompok	Pengamatan	Waktu (jam)								
		0	0,3	0,5	1	2	3	4	6	24
Kontrol sehat	<i>Straub</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>Piloereksi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
JGTL 0,26 ml	<i>Straub</i>	-	-	-	-	+	+	+	-	-
	<i>Piloereksi</i>	-	-	+	+	+	+	-	-	-
JGTL 0,52 ml	<i>Straub</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	-
	<i>Piloereksi</i>	-	-	+	+	+	+	+	-	-
JGTL 1,04 ml	<i>Straub</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>Piloereksi</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+

Keterangan : - : tidak ada gejala toksisitas akut

+ : ada gejala toksisitas akut

JGTL : Jamu Gendong Temulawak

*Straub* : ekor berdiri

*Piloereksi* : bulu berdiri

Pada kelompok kontrol sehat tidak menunjukkan tanda-tanda akut. Pada dosis 0,26 ml terjadi gejala toksisitas akut berupa *straub* dari jam ke-3 sampai jam ke-4, dan terjadi *piloereksi* pada jam ke 0,5 sampai 3. Pada dosis 0,52 ml terjadi *straub* pada jam ke 0,3 sampai jam ke 6, sedangkan untuk *piloereksi* terjadi pada jam ke 0,5 sampai 4. Sedangkan untuk dosis 1,04 ml terjadi *piloereksi* dan *straub* pada jam ke 0,3 sampai 24. Dari data diatas dapat dilihat *piloereksi* dan *straub* terjadi pada semua kelompok dosis uji.

Suatu sediaan atau zat dikatakan toksik apabila menyebabkan kematian 5000 mg/kg bb (Anonim 2000). Selama pemberian dosis tunggal jamu temulawak yang diamati selama 14 hari jumlah kematian dapat dilihat pada tabel dibawah ini

**Tabel 6. Kematian uji toksisitas akut**

Kelompok	Pengamatan	Jumlah kematian (ekor)													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Kontrol sehat	Kematian	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JGTL 0,26 ml	Kematian	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JGTL 0,52 ml	Kematian	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JGTL 1,04 ml	Kematian	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

0 : Tidak ada kematian

1 : Ada kematian



Pada tabel diatas terlihat pada dosis 0,26 ml terjadi kematian pada hari ke 3 dan ke 4 masing-masing 1 ekor mencit. Sedangkan pada dosis 0,52 ml terjadi kematian pada hari ke 4 sebanyak 1ekor mencit. Pada dosis 1,04 ml tidak ada mencit yang mati. Hasil menunjukkan bahwa pada dosis 0,26 sampai 1,04 ml jamu gendong temulawak tidak menimbulkan efek toksik. Kematian pada mencit disebabkan karena adanya perkelaian anantara mencit itu sendiri.

Uji penetapan nilai LD<sub>50</sub> dilakukan untuk mengetahui nilai dosis yang mampu memberikan kematian 50% hewan uji. Pada uji toksisitas akut dosis tertinggi yang di uji adalah 1 ml. pada dosis tersebut tidak ada mencit yang mati. Hasil uji ini memberikan indikasi bahwa LD<sub>50</sub> jamu gendong temulawak > 1,04 ml.

### C. Hasil uji teratogenik

#### 1. Biometrika

Pengamatan ini berupa jumlah fetus hidup, jumlah fetus mati, resorbsi, panjang dan berat fetus. Hasil pengamatan ini dapat dilihat pada tabel sebagai berikut :

**1.1. Pengamatan persen kematian fetus mencit.** Pengamatan persen kematian fetus mencit dilakukan dengan cara membandingkan jumlah fetus matidengan jumlah fetus yang hidup.

Dari pemeriksaan tersebut persen kematian janin seluruhnya pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. % kematian fetus mencit			
Kelompok	Jumlah fetus	Jumlah fetus mati	% Kematian
<i>Cyclofosfamid</i>	28	9	32,14
Kontrol sehat	45	0	0
JGTL 0,26 ml	52	1	1,92 <sup>a</sup>
JGTL 0,52 ml	49	1	2,04 <sup>a</sup>
JGTL 1,04 ml	55	0	0 <sup>a</sup>

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

a. : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok *cyclofosfamid*

Dari data tabel 7 dapat dilihat adanya perbedaan nyata antara persen kematian *cyclofosfamid* dengan kelompok jamu gendong temulawak. Hasil diperoleh dari uji

statistik *One-sample kolmogrov-Smirnov* dilanjutkan dengan uji Anava kemudian dilanjutkan dengan uji *Post hoc* untuk melihat adanya perbedaan nyata antara kelompok.

**1.2. Pengamatan berat fetus mencit.** Pengamatan berat fetus mencit dilakukan setelah fetus dikeluarkan dari perut induknya. Dari pengamatan yang dilakukan terhadap berat fetus, terlihat berat fetus pada kelompok cyclofosfamid dan kelompok jamu gendong temulawak 0,26 ml lebih ringan dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Hasil dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Berat fetus	
Kelompok	Rata-rata berat (gram)
<i>Cyclofosfamid</i>	$0,75 \pm 0,01$
Kontrol sehat	$1,38 \pm 0,08$
JGTL 0,26 ml	$0,82 \pm 0,28^b$
JGTL 0,52 ml	$1,42 \pm 0,13^a$
JGTL 1,04 ml	$1,43 \pm 0,13^a$

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

a : Ada perbedaan signifikan dengan kelompok  
*cyclofosfamid*

b : Ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok  
kontrol sehat

Dari tabel 9. Menunjukkan rata-rata berat fetus mencit. Dilihat dari data statistik kelompok jamu gendong temulawak 0,25 dan 1,04 ml memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok *cyclofosfamid* dan tidak ada perbedaan dengan kelompok kontrol sehat. Kelompok jamu gendong temulawak 0,26 ml memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol sehat. Hal ini disebabkan karena sebagian kelompok jamu gendong temulawak 0,26 ml memiliki induk yang kecil.

**1.3. Pengamatan panjang fetus mencit.** Pengamatan panjang janin hewan uji dilakukan dengan menggunakan penggaris, hal ini tidak terlalu efektif karena janin hewan uji kecil.

Dari semua pemeriksaan panjang janin pada seluruh kelompok dapat dilihat pada tabel 10.

**Tabel 10. Panjang fetus**

Kelompok	Rata-rata panjang (cm)
<i>Cyclofosfamid</i>	$2,72 \pm 0,14$
Kontrol sehat	$3,49 \pm 0,04$
JGTL 0,26 ml	$2,89 \pm 0,31^b$
JGTL 0,52 ml	$3,60 \pm 0,25^a$
JGTL 1,04 ml	$3,34 \pm 35^a$

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

a : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok *cyclofosfamid*

b : Ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol sehat

Anilisis statistik pada tabel 10 menunjukkan adanya perbedaan antara kelompok jamu gendong temulawak 0,52 dan 1,04 ml dengan kelompok *cyclofosfamid*, tapi tidak ada perbedaan yang nyata antara kelompok jamu gendong temulawak dengan kelompok kontrol sehat. Hal ini menunjukkan tidak ada pengaruh jamu gendong temulawak dengan panjang fetus.

**1.4. Angka cacat.** Angka cacat di amati dengan menghitung jumlah fetus yang cacat. Hasil pengamatan ini dapat dilihat pada tabel berikut

**Tabel 10. Angka cacat**

Kelompok	Jumlah fetus	Angka cacat (ekor)	Persen cacat
Cyclofosfamid	28	13	46,43
Kontrol sehat	45	0	0
JGTL 0,26 ml	52	1	$1,92^a$
JGTL 0,52 ml	49	3	$6,12^a$
JGTL 1,04 ml	55	4	$7,27^a$

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

a : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok *cyclofosfamid*

Tabel 10. menunjukkan adanya perbedaan angka cacat dari kelompok dosis 0,26; 0,52 dan 1,04 ml dengan kelompok *cyclofosfamid*. Angka kecacatan adalah perbandingan fetus cacat terkecuali resorpsi dengan total fetus dalam satu kelompok

Kelainan morfologi tidak terjadi pada semua fetus dalam satu kelompok bahkan dalam satu induk yang sama. Hal ini disebabkan karena adanya kerentanan genetic antara individu walaupun berasal dari induk yang sama (Harbinson 2001).

## 2. Pengamatan grossmorfologi

Pengamatan ini berupa kelengkapan dan kekurangan kaki, ekor, tangan, telinga, bibir, celah langit dan kongestif. Hasil dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

**Tabel 11. Kelengkapan organ fetus mencit**

Kelompok	Jumlah fetus	Tidak lengkap (ekor)	Persen kelengkapan organ (%)
<i>Cyclofosfamid</i>	28	5	17,86
Kontrol sehat	45	0	0
JGTL 0,26 ml	52	0	0 <sup>a</sup>
JGTL 0,52 ml	49	2	4,08 <sup>a</sup>
JGTL 1,04 ml	55	0	0 <sup>a</sup>

Keterangan : JGTL : Jamu Gendong Temulawak

a : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok *cyclofosfamid*

Dari hasil pengujian statistik pengamatan di atas dapat dilihat ada perbedaan signifikan antara dosis pemberian jamu gendong temulawak dengan *cyclofosfamid*. Sedangkan tidak terlalu berbeda dengan kelompok sehat.

## 3. Kelainan sketal

Pengamatan kelainan sketal dilakukan pada fetus normal dan fetus cacat menggunakan metode pewarnaan alizarin. Pengamatan sketal meliputi pengamatan kelainan kerangka fetus berupa penghambatan osifikasi tulang. Osifikasi tulang adalah proses pembentukan dan pematangan tulang. Gangguan pada osifikasi tulang dapat menyebabkan tulang menjadi rapuh atau tidak sempurna sehingga tidak terwarnai oleh pewarna alizarin. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel.

**Tabel 11. Kelainan sketal**

Kelompok	Jumlah fetus	Kelainan sketal (ekor)	Persen kelainan (%)
<i>Cyclofosfamid</i>	28	13	46,43
Kontrol sehat	45	0	0
JGTL 0,26 ml	52	0	0 <sup>a</sup>
JGTL 0,52 ml	49	2	4,08 <sup>a</sup>
JGTL 1,04 ml	55	4	7,27 <sup>a</sup>

Keterangan : JGTL : Jamu Gendong Temulawak

a : Ada perbedaan signifikan terhadap kelompok *cyclofosfamid*

dari hasil uji statistik yang diawali dengan pengujian *One-sample kolmogrov-Smirnov* dilanjutkan dengan uji Anava kemudian dilanjutkan dengan uji *Post hoc* untuk melihat adanya perbedaan nyata antara kelompok. Jamu gendong temulawak 0,26; 0,52 dan 1,04 ml memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok *Cyclophosphamide*.

*Cyclophosphamide* disebut juga *cytophosphane*, merupakan *alkylating agent* dari golongan *nitrogen mustard* dalam kelompok *oxazophorin*. *Alkylating antineoplastic agent* adalah *alkylating agent* yang dapat berikatan dengan kelompok alkil pada DNA. Zat ini menyebabkan kematian sel dan menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara *cross-link* baik *interstrand* maupun *intrastrand* di basa *guanin* posisi N-7 pada DNA *double helix*, ikatan ini menyebabkan DNA akan terpisah atau pecah, sehingga sel gagal membelah dan mati.

Secara *in vitro*, senyawa kurkumin yang terkandung dalam rimpang temulawak bersifat sitotoksik dan memiliki aktivitas antikanker berpotensi sebagai teratogen yang dapat menyebabkan kelainan atau cacat pada embrio yang dikandung. Efek sitotoksik kurkumin juga berhubungan dengan defek pada sistem sel embrionik dan blastosit. Kurkumin menginduksi reduksi maturasi oosit dan fertilisasi, serta menyebabkan defek perkembangan embrio secara *in vitro* melalui proses apoptosis sel (Huang FJ *et al* 2013).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Penelitian uji teratogenik jamu gendong temulawak terhadap perkembangan fetus mencit diambil kesimpulan sebagai berikut:

Pertama, jamu gendong temulawak pada dosis 0,26; 0,52; dan 1,04 ml tidak menimbulkan efek teratogenik pada perkembangan fetus mencit.

Kedua, jamu gendong temulawak dapat menyebabkan teratogenik lebih dari 1,04 ml

#### **B. Saran**

Pertama, Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melengkapi penelitian yaitu perlu dilakukan pengamatan terhadap organ fetus mencit yang telah dipejani dengan jamu gendong temulawak

Kedua, sebaiknya untuk kandang mencit disendirikan untuk menghindari perkeltahan antara mencit.

### Daftar Pustaka

- Afonso, V., Champy, R. (2007). Reactive Oxygen Species and Superoxide Dismutases: Role in Joint Diseases. *Sciencedirect*, 74, 324-329.
- Agarwal, A., S. Gupta and R. K. Sharma. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3 (28).
- Anonim, “Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional”, Depkes RI, DitJen POM Direktorat Pengawas Obat Tradisional, Jakarta,(2000).
- Allen R. G, Tressini M. (2000). Oxidative Stress and Gene Regulation. *Free Radical Biol Med*, 28, 463-499.
- Baillie, M., Allen, D and Elkington, A. R. (1980). The Congenital Warfarin Syndrome : A Case Report. *British Jurnal of Ophthalmology*, 64, 633-635.
- Baretta G. Cancer Treatment Medical Guide. 10th ed. Milan (Italy): Farmitalia Carlo Erba-Erbamont; 1991:p1-58
- BPOM RI, 2004 Keputusan Kepala BPOM RI No. 00.05.4.2411 tentang ketentuan pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia, BPOM, Jakarta.
- BPOM RI, 2005 Keputusan Kepala BPOM RI No. 00.05.41.1384 tentang kreteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat herbal terstandar dan Fitofarmaka , BPOM, Jakarta.
- BPOM RI, 2014 Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomer 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu obat Tradisional, Jakarta, PBOM, pp.16-17.
- Chen CC, Chan WH. Injurious Effects of Curcumin on Maturation of Mouse Oocytes, Fertilization and Fetal Development via Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2012 [Cited 12 Jan 2016];13:13911–25.
- Citrin, O.D., Koren, G. (2009). *Human Teratogens: a Critical Evaluation*. Canada: The Motherisk Program, the Hospital for Sick Children.
- Dalimartha, 2000. *Atlas tumbuhan obat Indonesia (2)*. Jakarta : Trubus.
- Depkes RI. 2010. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Depkes RI.

- Donatus I.A., 2005. *Toksikologi Dasar*, Edisi II, 207, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Dasar Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Farmakope Indonesia (Edisi IV). (1995). Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fatmawati DA. 2008. Pola protein dan kandungan kurkuminoid rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb). Skripsi. Bogor: FMIPA, IPB. hlm. 1-43.
- Gholib, D. dan Darmono. 2008. Pengaruh Ekstrak Lengkuas Putih Wild terhadap Infeksi *Trichophyton mentagrophytes* pada Kelinci. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, Vol 6 no 2, 57-62.
- Goodman G. Manual of pharmacology and theurapeutics. McGraw-Hill: California. 2008.
- Harbinson, R.D. 2001. *The basic science of poison cassaret and doull's toxicology*. New York: Macmillan Publishing Co.Inc.
- Huang FJ, Lan K-C, Kang H-Y, Liu Y-C, Hsuuw Y-D, Chan WH, et al. Effect of Curcumin on *in vitro* Early Post-implantation Stages of Mouse Embryo Development. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Elsevier Ireland Ltd; 2013 [Cited 10 Feb 2016];166(1):47–51. Available from: Elsevier.
- John Wiley & Sons, 2004 *A Textbook Of Modern toxicology* third Edition, Canada
- Katno. Tingkat Manfaat, Keamanan dan Efektifitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Prapti UY, Rahmawati N, Mujahid R, Widiyastuti Y, editors. Karanganyar: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI; 2008. h. 39-49.
- Katno SP. Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat dan obat tradisional. Yogyakarta: Balai Penelitian Tanaman Obat Tawangmangu Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 2006 Permenkes. 2009. Undang-undang No. 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional*.
- Khoo KS, Ang PT. Extract of astragalus membranaceus and kigustrum lucidum does not prevent cyclophosphamide-induced myelosuppression. Singapore Med J. 1995;36(4):387-90



- Kuttan G, Pratheeshkumar P. Cardiospermum halicacabum inhibits cyclophosphamide induced immunosuppression and oxidative stress in mice and also regulates iNOS and COX-2 gene expression in LPS stimulated macrophages. *Asian Pasific J Cancer Prev* 2010;11:1245-52
- Loomis I.A., 1978, *Essential of Toxicology*, diterjemahkan oleh Imono Argo Donatus, *Toksikologi Dasar*, Edisi III, 242-248, IKIP Semarang Press, Semarang.
- Mason, J. D. T., Jardine, A., Gibbin, K. P. (1992). Foetal Warfarin Syndrome – Complex Airway Problem. *The Journal of Laryngology & Otology*, 106, 1098-1099.
- Netti Marusin<sup>1</sup>, Almahdy A, dan Herlina Fitri, 2004, Uji Aktivitas Vitamin A Terhadap Efek Teratogen Warfarin Pada Fetus Mencit Putih. Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Nomor: 003/MENKES/PER/I/2010 tentang Saintifikasi Jamu dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan. Jakarta. 2010.
- Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004, 2(6): 849–860.
- Rai KRN. Seminar sehari, tampil lebih menawan dengan cara tradisional. Jakarta: Direktorat Jenderal Pembinaan Kesehatan Masyarakat bekerja sama dengan Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Yayasan Repratama Seroja; 1995.
- [RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar. (2010). Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementriam Kesehatan RI.
- Rusmin, D. dan Melati. 2007. Adas (*Foeniculum vulgare*) Tanaman yang Berpotensi Dikembangkan Sebagai Bahan Obat Alami. *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*. XIII (2) : 21-23.
- Sam S, Clive K, Ajay KK, Patrick M, Sebastian S, Henry E, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *England Journal Medicine*, 2009, 361(1): 2342–2352.
- Santoso, S.S., 2000, Penelitian Manfaat Pengobatan Tradisional untuk Penyembuhan Penyakit Tidak Menular, JKBPPK/Badan Litbang Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan social.
- Sari, K., 2006, Pemanfaatan Obat Tradisional Dengan Pertimbangan Manfaat Dan Keamanannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian*.

- Sathienkijkanchai, A., and P. Wasant. (2005). Fetal Warfarin Syndrome. *J Med Assoc Thai*, 88 (8), 246-250.
- Setiawan C. Efek Teratogenik Kombuha pada Tikus Putih (*Rattusnorvegicus* L.) GalurWistar. Universitas Sebelas Maret, Surakarta; 2009.
- Sholichah, V., 2012, Kualitas Mikrobiologi Jamu Gendong Jenis Kunir Asem yang Diproduksi di Kelurahan Merbung, Kecamatan Klaten Selatan, Kabupaten Klaten, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*.,1 (2), 504-513.
- Skeel RT, Kleif SN. Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy and biotherapy. In : Skeel RT. Handbook of cancer chemotherapy, 7th Ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2007:p1-37
- Smith dan Mangkoewidjaja. 1998. *Pemeliharaan Pembiakan Dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis*. Universitas Indonesia .press: Jakarta.
- Sri PF. Et al. 2011. *Pengaruh kombinasi ekstrak daun Guazumaulmifolia Lamk. Dan ekstrak rimpang Curcuma xanthorrhiza Roxb. Terhadap Fase Pralahir tikus Wistar*. Bandung: Fakultas FMIPA UNIBA.
- Sudaryanto D. 2010. Memecah Dormasi Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Menggunkan larutan Atonik dan Stimulaso Perakaran dengan Aplikasi Ausin. BPPT. Jakarta.
- Suharmiati. *Menguak Tabir & Potensi Jamu Gendong*. Jakarta: PT Agromedia Pustaka; 2003.
- Suharmiati dan Handayani L., 2005, Cara Benar Meracik Obat Tradisional, Penerbit Agromedia Pustaka, Jakarta, pp.1-2, 39-41.
- Sundari, D. dan M.W. Winarno. 2000. Informasi tumbuhan obat sebagai anti jamur. Jakarta: Puslitbang-Balitbangkes Depkes RI.
- Syukur, C., dan Hernani, 2002, Budidaya Tanaman Obat Komersial, 91, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Wijayakusuma M. 2007. Penyembuhan dengan temulawak. Jakarta: Sarana Pustaka Prima. hlm. 23 -7.
- Wirasuta, I.M.A.G. dan K. Suadarmana. 2007. Analisis toksikologi klinik: tantangan baru bagi farmasi Indonesia. *Acta Parmaceutica Indonesia*. 32(2): 59-62.

Yuharmen, Y., Y. Eryanti, dan Nurbalatif. 2002. Uji Aktivitas Antimikrobia Minyak Atsiri dan Ekstrak Metanol Lengkuas (*Alpinia galanga*). *Jurnal Nature Indonesia*, 4 (2): 178-183.

# LAMPIRAN

## Lampiran 1. Surat hewan

**"ABIMANYU FARM"**

☒ Mencit putih jantan    ☒ Tikus Wistar    ☒ Swis Webster    ☒ Cacing  
☒ Mencit Balb/C    ☒ Kelinci New Zealand

---

Ngampon RT 04 / RW 04. Mojosongo Kec. Jebres Surakarta. Phone 085 629 994 33 / Lab USB Ska

---

Yang bertanda tangan di bawah ini:  
 Nama : Sigit Pramono

Selaku pengelola Abimanyu Farm, menerangkan bahwa hewan uji yang digunakan untuk penelitian, oleh:


Nama : Dwi Wulan Apriani  
 Nim : 20144347A  
 Institusi : Universitas Setia Budi SURakarta

Merupakan hewan uji dengan spesifikasi sebagai berikut:

Jenis hewan : Mencit swiss  
 Umur : 2-3 bulan  
 Jenis kelamin : Betina dan Jantan  
 Jumlah : 60 ekor  
 Keterangan : Sehat  
 Asal-usul : Unit Pengembangan Hewan Percobaan UGM Yogyakarta

Yang pengembangan dan pengelolaannya disesuaikan standar baku penelitian. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 06 Agustus 2018  
 Hormat kami

  
 Sigit Pramono

## Lampiran 2. Ethical clearance



### KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)

*Health Research Ethics Committee*

#### FAKULTAS KEDOKTERAN

**Universitas Muhammadiyah Surakarta**

*Faculty of Medicine Universitas Muhammadiyah Surakarta*

Komplek kampus 4 UMS Gonilan Kartasura, Telp.(0271)716844, Fax.(0271)724883 Surakarta 57102, email:kepk@ums.ac.id

### ETHICAL CLEARANCE LETTER

Surat Kelaikan Etik

No. 1200/A.1/KEPK-FKUMS/V/2018

**Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UMS, setelah menelaah rancangan penelitian yang diusulkan menyatakan bahwa:**

Health Research Ethics Committee Faculty of medicine of Universitas Muhammadiyah Surakarta, after reviewing the research design, state that:

**Penelitian dengan judul:**

The research proposal with topic:

**UJI TERATOGENIK JAMU GENDONG TEMULAWAK YANG BIASA DIMINUM WANITA HAMIL TERHADAP FETUS MENCIT PUTIH (Mus musculus)**

**Peneliti:**

The researcher:

Nama/ Name : **DWI WULAN APRIANI**

Alamat/ Address : Desa Ketapang RT 006 RW 02 Kec. Bajuin Kab. Tanah Laut Banjarmasin Kalimantan Selatan

Institusi/ Institution : Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

**Telah memenuhi deklarasi Helsinki 1975 dan Pedoman nasional etik penelitian kesehatan Departemen Kesehatan RI 2004**

Has met the declaration of Helsinki 1975 and national health research ethics Department of Health of the Republic of Indonesia in 2004

**dan dinyatakan lolos etik**

and ethically approve



Surakarta, 05 Mei 2018

Ketua/Chairman,

**Prof. Dr. dr. EM. Sutrisna, M.Kes.**

### **Lampiran 3. Jamu gendong dan cyclofofamid**



**Jamu gendong temulawak**



**Cyclophosphamid**



### Lampiran 3. Hasil identifikasi senyawa

Jamu gendong temulawak



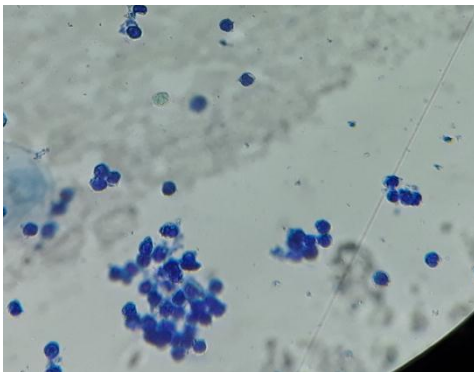
Alkoloid

Jamu gendong temulawak

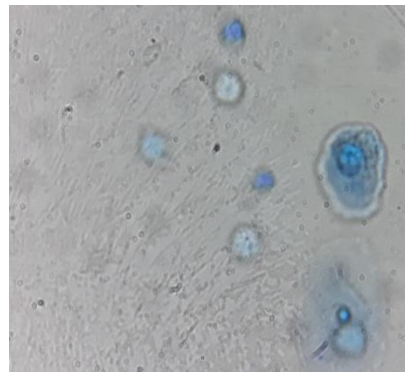


Quinolon

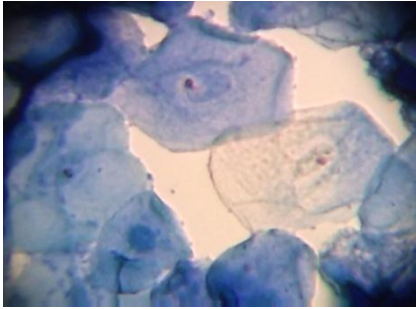
#### Lampiran 4. Daur estrus



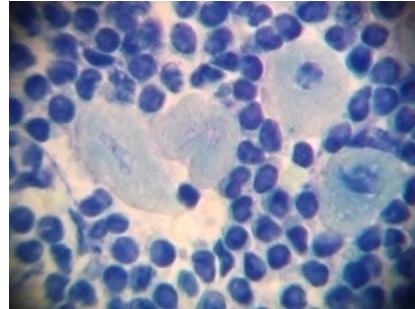
1. Fase diestrus



2. Fase proestrus

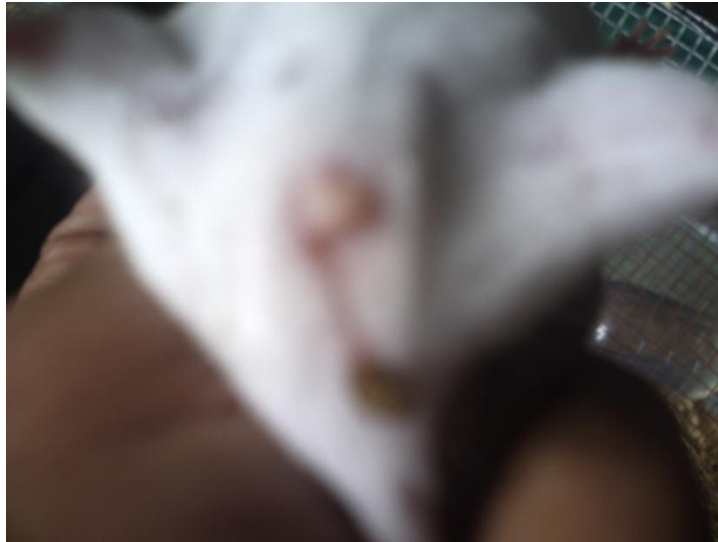


3. Fase estrus



4. Fase anestrus

**Lampiran 5. Sumbat vagina mencit dan mencit bunting**



sumbatan vagina



Mencit bunting

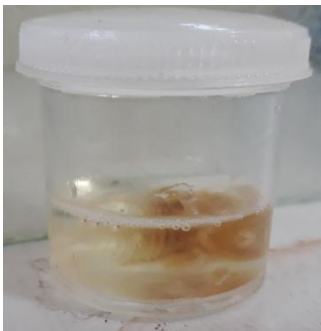
## Lampiran 6. Pembedahan dan pewarnaan



Pembedahan induk mencit



Pembersihan organ dalam

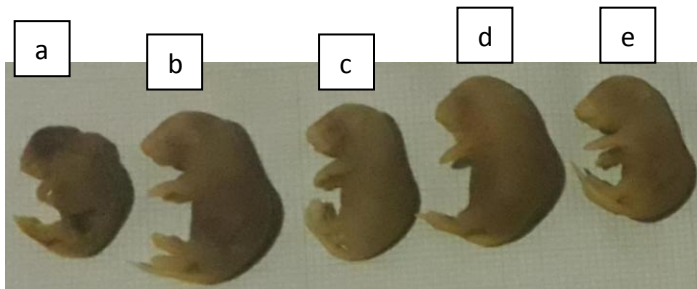


Pemutihan



perendaman dengan gliserin

### Lampiran 7. Perbandingan fetus mencit



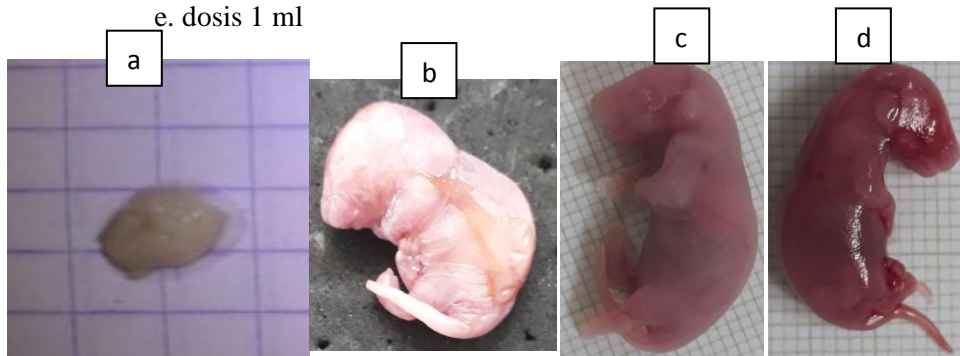
Keterangan : a. pembanding

b. kontrol sehat

c. dosis 0,2 ml

d. dosis 0,3 ml

e. dosis 1 ml

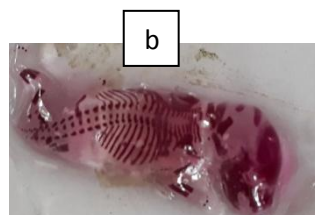


Keterangan : a. resorpsi

d. normal

b. kerdil

c. cacat



Keterangan :

a. cacat

b. Normal

**Lampiran 8. Larutan stok**

$$\begin{aligned}\text{Larutan stok Cyclofosamid 0,2 \%} &= 0,2 \text{ g /100 ml} \\ &= 200 \text{ mg /100 ml} \\ &= 20 \text{ mg / 10ml}\end{aligned}$$

Konversi dosis :

1. JGTL 100 ml =  $100 \text{ ml} \times 0,0026 = 0,26 \text{ ml}$
2. JGTL 200 ml =  $200 \times 0,0026 = 0,52 \text{ ml}$
3. JGTL 400 ml =  $400 \times 0,0026 = 1,04 \text{ ml}$
4. Cyclofosamid =  $50 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,13 \text{ mg}$

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak



## Lampiran 9. Perhitungan dosis Peroral

### 1. Dosis Uji Toksisitas Akut

JGTL 0,26 ml

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 25 g} &= \frac{25}{20} \times 0,26 \text{ ml} \\ &= 0,32 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 2 25 g} &= \frac{25}{20} \times 0,26 \text{ ml} \\ &= 0,32 \text{ ml}\end{aligned}$$

JGTL 0,52 ml

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 20 g} &= \frac{20}{20} \times 0,52 \text{ ml} \\ &= 0,52 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 5 20 g} &= \frac{20}{20} \times 0,52 \text{ ml} \\ &= 0,52 \text{ ml}\end{aligned}$$

JGTL 1,04 ml

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 25 g} &= \frac{25}{20} \times 1,04 \text{ ml} \\ &= 1,30 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\text{Induk 2 25 g} = \frac{25}{20} \times 1,04 \text{ ml}$$

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

## 2. Dosis Uji Teratogenik

JGTL 0,26 ml

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 } 27 \text{ g} &= \frac{27}{20} \times 0,26 \text{ ml} \\ &= 0,35 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 2 } 32 \text{ g} &= \frac{32}{20} \times 0,26 \text{ ml} \\ &= 0,42 \text{ ml}\end{aligned}$$

JGTL 0,52 ml

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 } 28 \text{ g} &= \frac{28}{20} \times 0,52 \text{ ml} \\ &= 0,73 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 2 } 26 \text{ g} &= \frac{26}{20} \times 0,52 \text{ ml} \\ &= 0,68 \text{ ml}\end{aligned}$$

JGTL 1,04 ml

Dosis oral mencit

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 } 27 \text{ g} &= \frac{27}{20} \times 1,04 \text{ ml} \\ &= 1,40 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 2 } 28 \text{ g} &= \frac{28}{20} \times 1,04 \text{ ml} \\ &= 1,46 \text{ ml}\end{aligned}$$

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

Dosis *Cyklofosamid*

Dosis intravena

$$\begin{aligned}\text{Induk 1 } 31 \text{ g} &= \left( \frac{31}{20} \times 0,13 \text{ mg} \right) \div (20 \text{ mg}/10 \text{ ml}) \\ &= 0,10 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Induk 2 } 27 \text{ g} &= \left( \frac{27}{20} \times 0,13 \text{ mg} \right) \div (20 \text{ mg}/10 \text{ ml}) \\ &= 0,08 \text{ ml}\end{aligned}$$

### Lampiran 10. Data pengamatan uji toksisitas akut

**Tabel 1 . Hasil pengamatan visual uji toksistas akut**

Kelompok	Pengamatan	Waktu (Jam)							
		0	0,5	1	2	3	4	6	24
Kontrol sehat	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ptoxis	-	-	-	-	-	-	-	-
JGTL 0,26 ml	Kedutan	-	-	-	+	+	+	-	-
	Ptoxis	-	+	+	+	+	-	-	-
JGTL 0,52 ml	Kedutan	+	+	+	+	+	+	-	+
	Ptoxis	-	+	+	+	+	+	-	-
JGTL 1,04 ml	Kedutan	+	+	+	+	+	+	+	+
	Ptoxis	+	+	+	+	+	+	+	+

**Tabel 2. Hasil pengamatan kematian uji toksistas akut**

Kelompok	Pengamatan	Jumlah kematian (Ekor)													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
JGTL 0,26 ml	Kematian	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JGTL 0,52 ml	Kematian	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JGTL 1,04 ml	Kematian	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

## Lampiran 11. Data pengamatan fetus mencit

**Tabel 3. Pengamatan fetus mencit kontrol Pembanding**

Nomor janin	Berat dan panjang janin									
	Induk 1		Induk 2		Induk 3		Induk 4		Induk 5	
	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)
1	0,71	2,70	0,75	2,80	0,73	2,80	0,76	2,60	0,74	2,70
2	0,72	2,60	0,73	2,70	0,76	2,60	0,74	2,70	0,73	2,60
3	0,80	3,00	0,77	2,70	0,75	2,60	0,75	2,60	0,77	2,90
4	0,74	3,10	0,76	2,90	0,72	2,70	0,80	2,90	0,78	2,70
5	0,74	2,70	0,78	2,60	0,77	2,70	0,72	2,50	0,76	2,60
6			0,76	2,70					0,75	2,80
7			0,74	2,70						
Jumlah	3,71	14,10	5,29	19,10	3,73	13,40	3,77	13,30	4,53	16,30
rata-rata	0,74	2,82	0,76	2,44	0,75	2,68	0,75	2,66	0,76	2,72
SD	0,03	0,22	0,02	0,09	0,02	0,08	0,03	0,15	0,02	0,12

**Tabel 5. Pengamatan fetus mencit kontrol sehat**

Nomor janin	Berat dan panjang janin									
	Induk 1		Induk 2		Induk 3		Induk 4		Induk 5	
	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)
1	1,46	3,50	1,48	3,20	1,43	3,20	1,36	3,50	1,30	3,30
2	1,50	3,70	1,44	4,00	1,29	3,70	1,39	4,00	1,30	3,30
3	1,43	3,90	1,46	3,50	1,44	3,50	1,46	3,70	1,40	3,60
4	1,28	3,70	1,45	3,60	1,32	3,40	1,32	4,00	1,40	3,50
5	1,40	3,80	1,45	3,70	1,40	3,60	1,39	3,50	1,30	3,30
6	1,29	3,00	1,46	3,50	1,45	3,20	1,40	3,00	1,43	3,60
7	1,52	3,60	1,36	3,20	1,29	3,40	1,11	2,60	1,42	3,60
8	1,44	3,50	1,43	3,60	1,48	3,90			1,42	3,60
9	1,40	3,40	1,34	3,60	1,44	3,06			1,40	3,50
10	1,28	3,40	0,99	2,40						
Jumlah	14,00	35,50	13,86	34,30	11,06	31,50	9,43	24,30	11,07	31,30
rata-rata	1,40	3,55	1,39	3,43	1,23	3,50	1,35	3,47	1,23	3,48
SD	0,09	0,25	0,15	0,43	0,07	0,23	0,11	0,52	0,05	0,14

**Tabel 7. Pengamatan fetus mencit JGTL 0,26 ml**

Nomor janin	Berat dan panjang janin									
	Induk 1		Induk 2		Induk 3		Induk 4		Induk 5	
	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)
1	0,72	2,70	1,48	3,20	0,69	2,80	0,70	3,00	0,75	2,80
2	0,71	2,60	1,44	4,00	0,64	3,10	0,73	3,00	0,65	2,70
3	0,74	3,00	1,46	3,50	0,63	2,20	0,48	2,60	0,76	2,60
4	0,80	3,10	1,45	3,60	0,63	2,80	0,67	3,00	0,69	2,80
5	0,73	2,80	1,45	3,70	0,67	2,40	0,67	2,90	0,62	2,50
6	0,77	2,80	1,46	3,50	0,64	2,70	0,64	2,80	0,72	2,70
7	0,78	2,70	1,36	3,20	0,6	2,80	0,63	2,50	0,75	2,80
8	0,76	2,70	1,43	3,60	0,64	2,90	0,66	2,90	0,75	2,50
9	0,75	2,90	1,34	3,60	0,60	2,70	0,67	3,00	0,79	2,90
10	0,74	2,60	0,99	2,40	0,59	2,50	0,65	2,90	0,76	2,70
11					0,59	3,00	0,63	2,70		
Jumlah	7,50	27,90	12,87	31,90	6,92	27,40	7,13	31,30	6,48	24,30
rata-rata	0,75	2,79	1,29	3,19	0,63	2,49	0,65	2,84	0,65	2,43
SD	0,03	0,12	0,05	0,25	0,03	0,27	0,06	0,18	0,06	0,14

**Tabel 9. Pengamatan fetus mencit JGTL 0,52 ml**

Nomor janin	Berat dan panjang janin									
	Induk 1		Induk 2		Induk 3		Induk 4		Induk 5	
	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)
1	1,24	2,50	1,55	3,7	1,46	3,50	1,57	3,70	1,49	3,80
2	1,32	3,00	1,58	4,00	1,42	3,70	1,55	4,00	1,55	3,70
3	1,15	3,00	1,50	4,10	1,39	3,90	1,56	3,60	1,50	3,60
4	1,22	3,50	1,52	4,20	1,43	3,90	1,58	3,50	1,49	3,80
5	1,12	3,50	1,70	3,50	1,34	3,60	1,54	3,70	1,52	3,50
6	1,21	3,40	1,51	4,00	1,47	3,90	1,55	3,80	1,52	3,70
7	1,22	2,70	1,48	3,70	1,60	4,00	1,52	3,50	1,55	3,80
8	1,21	3,00	1,55	3,80	1,53	3,90	1,50	3,70	1,55	3,50
9	1,07	3,10	1,56	3,70			1,52	3,00	1,49	3,90
10	1,19	3,50	1,48	3,80			0,98	2,70	1,57	3,70
11	1,18	3,20								
Jumlah	13,13	34,40	13,95	34,70	11,64	30,40	14,9	35,20	15,23	33,30
rata-rata	1,19	3,13	1,40	3,47	1,46	3,80	1,49	3,52	1,52	3,33
SD	0,07	0,33	0,06	0,23	0,08	0,18	0,39	0,27	0,03	0,14

**Tabel 11. Pengamatan fetus mencit JGTL 1,04 ml**

Nomor janin	Berat dan panjang janin									
	Induk 1		Induk 2		Induk 3		Induk 4		Induk 5	
	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)	Berat (g)	Panjang (cm)
1	1,20	2,70	1,54	3,80	1,56	3,80	1,40	3,10	1,54	3,00
2	1,22	2,60	1,55	3,70	1,54	3,60	1,43	3,00	1,55	3,50
3	1,23	2,80	1,57	3,50	1,53	3,70	1,48	3,20	1,56	3,60
4	1,23	2,60	1,56	3,60	1,53	3,80	1,47	3,00	1,56	3,60
5	1,25	2,80	1,55	3,70	1,57	3,50	1,47	3,20	1,52	3,50
6	1,24	2,80	1,58	3,80	1,54	3,70	1,44	3,20	1,52	3,70
7	1,25	2,70	1,55	3,80	1,50	3,80	1,43	3,30	1,55	3,40
8	1,22	2,70	1,56	3,80	1,54	3,90	1,46	3,50	1,55	3,50
9	1,26	2,90	1,57	3,60	1,50	3,70	1,47	3,40	1,57	3,60
10	1,27	2,60	1,58	3,70	1,56	3,50	1,45	3,30	1,56	3,70
11	1,25	2,80			1,50	3,70	1,34	3,20		
12	1,24	2,70								
13	1,26	2,80								
Jumlah	16,12	35,50	15,61	33,30	16,87	40,70	15,84	35,40	13,92	31,40
rata-rata	1,24	2,73	1,56	3,33	1,53	3,70	1,44	3,22	1,39	3,14
SD	0,02	0,09	0,01	0,11	0,03	0,13	0,04	0,15	0,02	0,20

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

**Tabel 7. Hasil uji teratogenik**

kelompok	Induk	Jumlah fetus (ekor)	Jumlah fetus hidup (ekor)	Jumlah fetus mati (ekor)	Resorpsi (ekor)	Angka cacat (ekor)	Kelengkapan organ (ekor)	Kerapuhan tulang (ekor)
<i>Cyklofosfamid</i>	1	5	3	2	5	3	1	3
	2	7	6	1	4	2	1	2
	3	5	3	2	6	3	2	3
	4	5	3	2	5	3	0	3
	5	6	4	2	5	2	1	2
Kontrol sehat	1	10	10	0	0	0	0	0
	2	10	10	0	0	0	0	0
	3	9	9	0	0	0	0	0
	4	7	7	0	0	0	0	0
	5	9	9	0	0	0	0	0
JGTL 0,26 ml	1	10	10	0	0	0	0	0
	2	10	9	1	0	1	0	0
	3	11	11	0	0	0	0	0
	4	11	11	0	0	0	0	0
	5	10	10	0	0	0	0	0
JTGTl 0,52 ml	1	11	11	0	0	0	0	0
	2	10	10	0	0	0	0	0
	3	8	8	0	0	0	0	0
	4	10	9	1	0	2	1	1
	5	10	11	0	0	1	1	1
JGTL 1,04 ml	1	13	13	0	0	1	0	1
	2	10	10	0	0	2	0	2
	3	11	11	0	0	0	0	0
	4	11	11	0	0	1	0	1
	5	10	10	0	0	0	0	0

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

## Lampiran 12. Uji statistic

### 1. Biometrika

#### 1.1. Jumlah fetus mati

#### NPar Tests

##### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Jumlah fetus	25	9.1600	2.15407	5.00	13.00
Persen kematian	25	7.1048	14.36596	.00	40.00

##### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Jumlah fetus	Persen kematian
N		25	25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	9.1600	7.1048
	Std. Deviation	2.15407	14.36596
Most Extreme Differences	Absolute	.292	.450
	Positive	.156	.450
	Negative	-.292	-.310
Kolmogorov-Smirnov Z		1.459	2.248
Asymp. Sig. (2-tailed)		.028	.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.



### Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Jumlah fetus	.204	4	20	.933
Persen kematian	5.228	4	20	.005

### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Jumlah fetus	Between Groups	90.160	4	22.540	21.264	.000
	Within Groups	21.200	20	1.060		
	Total	111.360	24			
Persen kematian	Between Groups	4377.338	4	1094.335	38.011	.000
	Within Groups	575.800	20	28.790		
	Total	4953.138	24			

### Post hoc test

#### Multiple Comparisons

				Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
Dependent Variable	(I) kelompok	(J) kelompok	Lower Bound				Upper Bound	
Jumlah fetus	LSD	Cycklofosfamid	kontrol sehat	-3.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-4.7583	-2.0417
			JGTL 0,26 ml	-4.80000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-6.1583	-3.4417
			JGTL 0,52 ml	-4.20000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-5.5583	-2.8417
			JGTL 1,04 ml	-5.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-6.7583	-4.0417
		kontrol sehat	Cycklofosfamid	3.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	2.0417	4.7583
			JGTL 0,26 ml	-1.40000 <sup>*</sup>	.65115	.044	-2.7583	-.0417
			JGTL 0,52 ml	-.80000	.65115	.233	-2.1583	.5583
			JGTL 1,04 ml	-2.00000 <sup>*</sup>	.65115	.006	-3.3583	-.6417
		JGTL 0,26 ml	Cycklofosfamid	4.80000 <sup>*</sup>	.65115	.000	3.4417	6.1583
			kontrol sehat	1.40000 <sup>*</sup>	.65115	.044	.0417	2.7583
			JGTL 0,52 ml	.60000	.65115	.368	-.7583	1.9583
			JGTL 1,04 ml	-.60000	.65115	.368	-1.9583	.7583
		JGTL 0,52 ml	Cycklofosfamid	4.20000 <sup>*</sup>	.65115	.000	2.8417	5.5583
			kontrol sehat	.80000	.65115	.233	-.5583	2.1583
			JGTL 0,26 ml	-.60000	.65115	.368	-1.9583	.7583
			JGTL 1,04 ml	-1.20000	.65115	.080	-2.5583	.1583
		JGTL 1,04 ml	Cycklofosfamid	5.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	4.0417	6.7583
			kontrol sehat	2.00000 <sup>*</sup>	.65115	.006	.6417	3.3583
			JGTL 0,26 ml	.60000	.65115	.368	-.7583	1.9583
			JGTL 0,52 ml	1.20000	.65115	.080	-.1583	2.5583

Persen kematian	LSD	Cycklofosfamid	kontrol sehat	33.52400*	3.39352	.000	26.4452	40.6028
			JGTL 0,26 ml	33.52400*	3.39352	.000	26.4452	40.6028
			JGTL 0,52 ml	31.52400*	3.39352	.000	24.4452	38.6028
			JGTL 1,04 ml	33.52400*	3.39352	.000	26.4452	40.6028
		kontrol sehat	Cycklofosfamid	-33.52400*	3.39352	.000	-40.6028	-26.4452
			JGTL 0,26 ml	.00000	3.39352	1.000	-7.0788	7.0788
			JGTL 0,52 ml	-2.00000	3.39352	.562	-9.0788	5.0788
			JGTL 1,04 ml	.00000	3.39352	1.000	-7.0788	7.0788
		JGTL 0,26 ml	Cycklofosfamid	-33.52400*	3.39352	.000	-40.6028	-26.4452
			kontrol sehat	.00000	3.39352	1.000	-7.0788	7.0788
			JGTL 0,52 ml	-2.00000	3.39352	.562	-9.0788	5.0788
			JGTL 1,04 ml	.00000	3.39352	1.000	-7.0788	7.0788
		JGTL 0,52 ml	Cycklofosfamid	-31.52400*	3.39352	.000	-38.6028	-24.4452
			kontrol sehat	2.00000	3.39352	.562	-5.0788	9.0788
			JGTL 0,26 ml	2.00000	3.39352	.562	-5.0788	9.0788
			JGTL 1,04 ml	2.00000	3.39352	.562	-5.0788	9.0788
		JGTL 1,04 ml	Cycklofosfamid	-33.52400*	3.39352	.000	-40.6028	-26.4452
			kontrol sehat	.00000	3.39352	1.000	-7.0788	7.0788
			JGTL 0,26 ml	.00000	3.39352	1.000	-7.0788	7.0788
			JGTL 0,52 ml	-2.00000	3.39352	.562	-9.0788	5.0788

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

## 1.2. Berat fetus

### NPar Tests

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Rata-rata berat	25	1.1420	.34087	.63	1.56

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Rata-rata berat
N		25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1.1420
	Std. Deviation	.34087
Most Extreme	Absolute	.229
Differences	Positive	.229
	Negative	-.202
Kolmogorov-Smirnov Z		1.144
Asymp. Sig. (2-tailed)		.146

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

Rata-rata berat

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.825	4	20	.052

### ANOVA

Rata-rata berat

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.309	4	.577	24.099	.000
Within Groups	.479	20	.024		
Total	2.789	24			

## Post hoc test

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: rata-rata berat

			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) kelompok	(J) kelompok	Lower Bound				Upper Bound	
LSD	cyckofosfamid	kontrol sehat	-.56800 <sup>*</sup>	.09789	.000	-.7722	-.3638
		JGTL 0,26 ml	-.04200	.09789	.672	-.2462	.1622
		JGTL 0,52 ml	-.66000 <sup>*</sup>	.09789	.000	-.8642	-.4558
		JGTL 1,04 ml	-.68000 <sup>*</sup>	.09789	.000	-.8842	-.4758
	kontrol sehat	cyckofosfamid	.56800 <sup>*</sup>	.09789	.000	.3638	.7722
		JGTL 0,26 ml	.52600 <sup>*</sup>	.09789	.000	.3218	.7302
		JGTL 0,52 ml	-.09200	.09789	.359	-.2962	.1122
		JGTL 1,04 ml	-.11200	.09789	.266	-.3162	.0922
	JGTL 0,26 ml	cyckofosfamid	.04200	.09789	.672	-.1622	.2462
		kontrol sehat	-.52600 <sup>*</sup>	.09789	.000	-.7302	-.3218
		JGTL 0,52 ml	-.61800 <sup>*</sup>	.09789	.000	-.8222	-.4138
		JGTL 1,04 ml	-.63800 <sup>*</sup>	.09789	.000	-.8422	-.4338
	JGTL 0,52 ml	cyckofosfamid	.66000 <sup>*</sup>	.09789	.000	.4558	.8642
		kontrol sehat	.09200	.09789	.359	-.1122	.2962
		JGTL 0,26 ml	.61800 <sup>*</sup>	.09789	.000	.4138	.8222
		JGTL 1,04 ml	-.02000	.09789	.840	-.2242	.1842
	JGTL 1,04 ml	cyckofosfamid	.68000 <sup>*</sup>	.09789	.000	.4758	.8842
		kontrol sehat	.11200	.09789	.266	-.0922	.3162
		JGTL 0,26 ml	.63800 <sup>*</sup>	.09789	.000	.4338	.8422
		JGTL 0,52 ml	.02000	.09789	.840	-.1842	.2242

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

### 1.3. Panjang fetus

#### NPar Tests

##### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Panjang fetus	25	3.0744	.42917	2.43	3.80

##### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Panjang fetus
N		25
Normal Parameters <sup>a, b</sup>	Mean	3.0744
	Std. Deviation	.42917
Most Extreme	Absolute	.148
Differences	Positive	.148
	Negative	-.124
Kolmogorov-Smirnov Z		.738
Asymp. Sig. (2-tailed)		.648

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

Panjang fetus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.959	4	20	.451

### ANOVA

Panjang fetus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.416	4	.604	6.027	.002
Within Groups	2.004	20	.100		
Total	4.420	24			



## Post hoc test

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: panjang fetus

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
(I) kelompok	(J) kelompok				Lower Bound	Upper Bound	
LSD	cyclofosfamid	kontrol sehat	-.62200*	.20022	.006	-1.0397	-.2043
		JGTL 0,26 ml	-.08400	.20022	.679	-.5017	.3337
		JGTL 0,52 ml	-.78600*	.20022	.001	-1.2037	-.3683
		JGTL 1,04 ml	-.56000*	.20022	.011	-.9777	-.1423
	kontrol sehat	cyclofosfamid	.62200*	.20022	.006	.2043	1.0397
		JGTL 0,26 ml	.53800*	.20022	.014	.1203	.9557
		JGTL 0,52 ml	-.16400	.20022	.422	-.5817	.2537
		JGTL 1,04 ml	.06200	.20022	.760	-.3557	.4797
	JGTL 0,26 ml	cyclofosfamid	.08400	.20022	.679	-.3337	.5017
		kontrol sehat	-.53800*	.20022	.014	-.9557	-.1203
		JGTL 0,52 ml	-.70200*	.20022	.002	-1.1197	-.2843
		JGTL 1,04 ml	-.47600*	.20022	.028	-.8937	-.0583
	JGTL 0,52 ml	cyclofosfamid	.78600*	.20022	.001	.3683	1.2037
		kontrol sehat	.16400	.20022	.422	-.2537	.5817
		JGTL 0,26 ml	.70200*	.20022	.002	.2843	1.1197
		JGTL 1,04 ml	.22600	.20022	.272	-.1917	.6437
	JGTL 1,04 ml	cyclofosfamid	.56000*	.20022	.011	.1423	.9777
		kontrol sehat	-.06200	.20022	.760	-.4797	.3557
		JGTL 0,26 ml	.47600*	.20022	.028	.0583	.8937
		JGTL 0,52 ml	-.22600	.20022	.272	-.6437	.1917

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

#### 1.4. Angka cacat

##### NPar Tests

##### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Jumlah fetus	25	9.1600	2.15407	5.00	13.00
Persen cacat	25	12.7472	20.21408	.00	60.00

##### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Jumlah fetus	Persen cacat
N		25	25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	9.1600	12.7472
	Std. Deviation	2.15407	20.21408
Most Extreme Differences	Absolute	.292	.296
	Positive	.156	.296
	Negative	-.292	-.264
Kolmogorov-Smirnov Z		1.459	1.479
Asymp. Sig. (2-tailed)		.028	.025

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Jumlah fetus	.204	4	20	.933
Persen cacat	11.315	4	20	.000

### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Jumlah fetus	Between Groups	90.160	4	22.540	21.264	.000
	Within Groups	21.200	20	1.060		
	Total	111.360	24			
Persen cacat	Between Groups	8111.398	4	2027.849	23.924	.000
	Within Groups	1695.222	20	84.761		
	Total	9806.620	24			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Jumlah fetus	LSD	cyclofosfamid	kontrol sehat	-3.40000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	-4.7583	-2.0417
			JGTL 0,26 ml	-4.80000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	-6.1583	-3.4417
			JGTL 0,52 ml	-4.20000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	-5.5583	-2.8417
			JGTL 1,04 ml	-5.40000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	-6.7583	-4.0417
		kontrol sehat	cyclofosfamid	3.40000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	2.0417	4.7583
			JGTL 0,26 ml	-1.40000 <sup>ab</sup>	.65115	.044	-2.7583	-.0417
			JGTL 0,52 ml	-.80000	.65115	.233	-2.1583	.5583
			JGTL 1,04 ml	-2.00000 <sup>ab</sup>	.65115	.006	-3.3583	-.6417
		JGTL 0,26 ml	cyclofosfamid	4.80000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	3.4417	6.1583
			kontrol sehat	1.40000 <sup>ab</sup>	.65115	.044	.0417	2.7583
			JGTL 0,52 ml	.60000	.65115	.368	-.7583	1.9583
			JGTL 1,04 ml	-.60000	.65115	.368	-1.9583	.7583
		JGTL 0,52 ml	cyclofosfamid	4.20000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	2.8417	5.5583
			kontrol sehat	.80000	.65115	.233	-.5583	2.1583
			JGTL 0,26 ml	-.60000	.65115	.368	-1.9583	.7583
			JGTL 1,04 ml	-1.20000	.65115	.080	-2.5583	.1583
		JGTL 1,04 ml	cyclofosfamid	5.40000 <sup>ab</sup>	.65115	.000	4.0417	6.7583
			kontrol sehat	2.00000 <sup>ab</sup>	.65115	.006	.6417	3.3583
			JGTL 0,26 ml	.60000	.65115	.368	-.7583	1.9583
			JGTL 0,52 ml	1.20000	.65115	.080	-.1583	2.5583

Persen cacat	LSD	cyclofosfamid	kontrol sehat	48.38000*	5.82275	.000	36.2340	60.5260
			JGTL 0,26 ml	46.38000*	5.82275	.000	34.2340	58.5260
			JGTL 0,52 ml	42.38000*	5.82275	.000	30.2340	54.5260
			JGTL 1,04 ml	41.02400*	5.82275	.000	28.8780	53.1700
		kontrol sehat	cyclofosfamid	-48.38000*	5.82275	.000	-60.5260	-36.2340
			JGTL 0,26 ml	-2.00000	5.82275	.735	-14.1460	10.1460
			JGTL 0,52 ml	-6.00000	5.82275	.315	-18.1460	6.1460
			JGTL 1,04 ml	-7.35600	5.82275	.221	-19.5020	4.7900
		JGTL 0,26 ml	cyclofosfamid	-46.38000*	5.82275	.000	-58.5260	-34.2340
			kontrol sehat	2.00000	5.82275	.735	-10.1460	14.1460
			JGTL 0,52 ml	-4.00000	5.82275	.500	-16.1460	8.1460
			JGTL 1,04 ml	-5.35600	5.82275	.369	-17.5020	6.7900
		JGTL 0,52 ml	cyclofosfamid	-42.38000*	5.82275	.000	-54.5260	-30.2340
			kontrol sehat	6.00000	5.82275	.315	-6.1460	18.1460
			JGTL 0,26 ml	4.00000	5.82275	.500	-8.1460	16.1460
			JGTL 1,04 ml	-1.35600	5.82275	.818	-13.5020	10.7900
		JGTL 1,04 ml	cyclofosfamid	-41.02400*	5.82275	.000	-53.1700	-28.8780
			kontrol sehat	7.35600	5.82275	.221	-4.7900	19.5020
			JGTL 0,26 ml	5.35600	5.82275	.369	-6.7900	17.5020
			JGTL 0,52 ml	1.35600	5.82275	.818	-10.7900	13.5020

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

## 2. Kelengkapan organ fetus menci

### NPar Tests

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Jumlah fetus	25	9.1600	2.15407	5.00	13.00
Persen kelengkapan	25	4.4384	9.55163	.00	40.00

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Jumlah fetus	Persen kelengkapan
N		25	25
Normal Parameters <sup>a, b</sup>	Mean	9.1600	4.4384
	Std. Deviation	2.15407	9.55163
Most Extreme	Absolute	.292	.439
Differences	Positive	.156	.439
	Negative	-.292	-.321
Kolmogorov-Smirnov Z		1.459	2.195
Asymp. Sig. (2-tailed)		.028	.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Jumlah fetus	.204	4	20	.933
Persen kelengkapan	4.643	4	20	.008

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Jumlah fetus	Between Groups	90.160	4	22.540	21.264	.000
	Within Groups	21.200	20	1.060		
	Total	111.360	24			
Persen kelengkapan	Between Groups	1242.259	4	310.565	6.557	.002
	Within Groups	947.349	20	47.367		
	Total	2189.608	24			

# Post hoc test

## Multiple Comparisons

				Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
Dependent Variable	(I) kelompok	(J) kelompok	Lower Bound				Upper Bound	
Jumlah fetus	LSD	cyclofosfamid	JGTL 0,26 ml	-3.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-4.7583	-2.0417
			JGTL 0.26 ml	-4.80000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-6.1583	-3.4417
			JGTL 0.52 ml	-4.20000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-5.5583	-2.8417
			JGTL 1.04 ml	-5.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	-6.7583	-4.0417
		JGTL 0,26 ml	cyclofosfamid	3.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	2.0417	4.7583
			JGTL 0.26 ml	-1.40000 <sup>*</sup>	.65115	.044	-2.7583	-.0417
			JGTL 0.52 ml	-.80000	.65115	.233	-2.1583	.5583
			JGTL 1.04 ml	-2.00000 <sup>*</sup>	.65115	.006	-3.3583	-.6417
		JGTL 0.26 ml	cyclofosfamid	4.80000 <sup>*</sup>	.65115	.000	3.4417	6.1583
			JGTL 0,26 ml	1.40000 <sup>*</sup>	.65115	.044	.0417	2.7583
			JGTL 0.52 ml	.60000	.65115	.368	-.7583	1.9583
			JGTL 1.04 ml	-.60000	.65115	.368	-1.9583	.7583
		JGTL 0.52 ml	cyclofosfamid	4.20000 <sup>*</sup>	.65115	.000	2.8417	5.5583
			JGTL 0,26 ml	.80000	.65115	.233	-.5583	2.1583
			JGTL 0.26 ml	-.60000	.65115	.368	-1.9583	.7583
			JGTL 1.04 ml	-1.20000	.65115	.080	-2.5583	.1583
		JGTL 1.04 ml	cyclofosfamid	5.40000 <sup>*</sup>	.65115	.000	4.0417	6.7583
			JGTL 0,26 ml	2.00000 <sup>*</sup>	.65115	.006	.6417	3.3583
			JGTL 0.26 ml	.60000	.65115	.368	-.7583	1.9583
			JGTL 0.52 ml	1.20000	.65115	.080	-.1583	2.5583



Persen kelengkapan	LSD	cyclofosfamid	JGTL 0,26 ml	18.19200*	4.35281	.000	9.1122	27.2718
			JGTL 0.26 ml	18.19200*	4.35281	.000	9.1122	27.2718
			JGTL 0.52 ml	14.19200*	4.35281	.004	5.1122	23.2718
			JGTL 1.04 ml	18.19200*	4.35281	.000	9.1122	27.2718
		JGTL 0,26 ml	cyclofosfamid	-18.19200*	4.35281	.000	-27.2718	-9.1122
			JGTL 0.26 ml	.00000	4.35281	1.000	-9.0798	9.0798
			JGTL 0.52 ml	-4.00000	4.35281	.369	-13.0798	5.0798
			JGTL 1.04 ml	.00000	4.35281	1.000	-9.0798	9.0798
		JGTL 0.26 ml	cyclofosfamid	-18.19200*	4.35281	.000	-27.2718	-9.1122
			JGTL 0,26 ml	.00000	4.35281	1.000	-9.0798	9.0798
			JGTL 0.52 ml	-4.00000	4.35281	.369	-13.0798	5.0798
			JGTL 1.04 ml	.00000	4.35281	1.000	-9.0798	9.0798
		JGTL 0.52 ml	cyclofosfamid	-14.19200*	4.35281	.004	-23.2718	-5.1122
			JGTL 0,26 ml	4.00000	4.35281	.369	-5.0798	13.0798
			JGTL 0.26 ml	4.00000	4.35281	.369	-5.0798	13.0798
			JGTL 1.04 ml	4.00000	4.35281	.369	-5.0798	13.0798
		JGTL 1.04 ml	cyclofosfamid	-18.19200*	4.35281	.000	-27.2718	-9.1122
			JGTL 0,26 ml	.00000	4.35281	1.000	-9.0798	9.0798
			JGTL 0.26 ml	.00000	4.35281	1.000	-9.0798	9.0798
			JGTL 0.52 ml	-4.00000	4.35281	.369	-13.0798	5.0798

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak

### 3. Kelainan sketal

#### NPar Tests

##### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Jumlah fetus	25	9.1600	2.15407	5.00	13.00
Persen kelainan sketal	25	11.9472	20.31062	.00	60.00

##### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Jumlah fetus	Persen kelainan sketal
N		25	25
Normal Parameters <sup>a, b</sup>	Mean	9.1600	11.9472
	Std. Deviation	2.15407	20.31062
Most Extreme Differences	Absolute	.292	.322
	Positive	.156	.322
	Negative	-.292	-.278
Kolmogorov-Smirnov Z		1.459	1.609
Asymp. Sig. (2-tailed)		.028	.011

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Jumlah fetus	.370	4	20	.827
Persen kelainan sketal	25.937	4	20	.000

### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Jumlah fetus	Between Groups	88.960	4	22.240	19.857	.000
	Within Groups	22.400	20	1.120		
	Total	111.360	24			
Persen kelainan sketal	Between Groups	8467.454	4	2116.864	29.543	.000
	Within Groups	1433.054	20	71.653		
	Total	9900.508	24			

### Post hoc test

#### Multiple Comparisons

			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
Dependent Variable	(I) kelompok	(J) kelompok				Lower Bound	Upper Bound	
Jumlah fetus	LSD	cyclofosfamid	kontrol sehat	-3.40000 <sup>*</sup>	.66933	.000	-4.7962	-2.0038
			JGTL 0.26 ml	-4.80000 <sup>*</sup>	.66933	.000	-6.1962	-3.4038
			JGTL 0.52 ml	-4.40000 <sup>*</sup>	.64083	.000	-5.7368	-3.0632
			JGTL 1.04 ml	-5.40000 <sup>*</sup>	.70993	.000	-6.8809	-3.9191
		kontrol sehat	cyclofosfamid	3.40000 <sup>*</sup>	.66933	.000	2.0038	4.7962
			JGTL 0.26 ml	-1.40000 <sup>*</sup>	.66933	.049	-2.7962	-.0038
			JGTL 0.52 ml	-1.00000	.64083	.134	-2.3368	.3368
			JGTL 1.04 ml	-2.00000 <sup>*</sup>	.70993	.011	-3.4809	-.5191
		JGTL 0.26 ml	cyclofosfamid	4.80000 <sup>*</sup>	.66933	.000	3.4038	6.1962
			kontrol sehat	1.40000 <sup>*</sup>	.66933	.049	.0038	2.7962
			JGTL 0.52 ml	.40000	.64083	.540	-.9368	1.7368
			JGTL 1.04 ml	-.60000	.70993	.408	-2.0809	.8809
		JGTL 0.52 ml	cyclofosfamid	4.40000 <sup>*</sup>	.64083	.000	3.0632	5.7368
			kontrol sehat	1.00000	.64083	.134	-.3368	2.3368
			JGTL 0.26 ml	-.40000	.64083	.540	-1.7368	.9368
			JGTL 1.04 ml	-1.00000	.68313	.159	-2.4250	.4250
		JGTL 1.04 ml	cyclofosfamid	5.40000 <sup>*</sup>	.70993	.000	3.9191	6.8809
			kontrol sehat	2.00000 <sup>*</sup>	.70993	.011	.5191	3.4809
			JGTL 0.26 ml	.60000	.70993	.408	-.8809	2.0809
			JGTL 0.52 ml	1.00000	.68313	.159	-.4250	2.4250

Persen kelainan sketal	LSD	cyclofosfamid	kontrol sehat	48.38000*	5.35360	.000	37.2126	59.5474
			JGTL 0.26 ml	48.38000*	5.35360	.000	37.2126	59.5474
			JGTL 0.52 ml	43.53167*	5.12569	.000	32.8397	54.2237
			JGTL 1.04 ml	41.45750*	5.67835	.000	29.6127	53.3023
		kontrol sehat	cyclofosfamid	-48.38000*	5.35360	.000	-59.5474	-37.2126
			JGTL 0.26 ml	.00000	5.35360	1.000	-11.1674	11.1674
			JGTL 0.52 ml	-4.84833	5.12569	.355	-15.5403	5.8437
			JGTL 1.04 ml	-6.92250	5.67835	.237	-18.7673	4.9223
		JGTL 0.26 ml	cyclofosfamid	-48.38000*	5.35360	.000	-59.5474	-37.2126
			kontrol sehat	.00000	5.35360	1.000	-11.1674	11.1674
			JGTL 0.52 ml	-4.84833	5.12569	.355	-15.5403	5.8437
			JGTL 1.04 ml	-6.92250	5.67835	.237	-18.7673	4.9223
		JGTL 0.52 ml	cyclofosfamid	-43.53167*	5.12569	.000	-54.2237	-32.8397
			kontrol sehat	4.84833	5.12569	.355	-5.8437	15.5403
			JGTL 0.26 ml	4.84833	5.12569	.355	-5.8437	15.5403
			JGTL 1.04 ml	-2.07417	5.46400	.708	-13.4719	9.3235
		JGTL 1.04 ml	cyclofosfamid	-41.45750*	5.67835	.000	-53.3023	-29.6127
			kontrol sehat	6.92250	5.67835	.237	-4.9223	18.7673
			JGTL 0.26 ml	6.92250	5.67835	.237	-4.9223	18.7673
			JGTL 0.52 ml	2.07417	5.46400	.708	-9.3235	13.4719

\*, The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan: JGTL : Jamu Gendong Temulawak