

**MORFOLOGI FETUS MENCIT SETELAH PEMBERIAN
VITAMIN A DOSIS TINGGI PADA INDUK MENCIT BETINA**

(Mus Muskulus) Strain Jepang

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat
Memperoleh gelar Magister Biomedik
pada Program Pascasarjana Universitas Andalas

Oleh :

AULIA ASMAN

BP : 06 212 008



**PROGRAM PASCA SARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
TAHUN 2011**

Program Pascasarjana Universitas Andalas
Program Studi Ilmu Biomedik
Tesis, Januari 2011
Aulia Asman

**MORFOLOGI FETUS MENCIT SETELAH PEMBERIAN VITAMIN A DOSIS
TINGGI PADA INDUK MENCIT (*Mus Muskulus*) STRAIN JEPANG**

Oleh : Aulia Asman

(Dibawah bimbingan : Prof dr Rahmatina B, Herman, Ph.D, AIF dan Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH)

ABSTRAK

Vitamin A banyak digunakan sebagai produk antioksidan, karena efektif, murah dan mudah memperolehnya. Namun vitamin A bila penggunaannya berlebihan dapat menimbulkan efek samping, salah satunya cacat bawaan, yang diduga berhubungan dengan teratogenesis akibat hipervitaminosis A. Mekanisme kerja vitamin A dalam kondisi hipervitaminosis akan menghambat ekspresi genetik saat pemutasian gen dan merubah urutan nukleotida pada DNA sehingga mutasi sel pada awal embrogenik terganggu. Tujuan penelitian ini untuk mengkaji morfologi fetus mencit setelah pemberian vitamin A dosis tinggi pada induk mencit betina (*Mus Muskulus*) strain jepang.

Desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*, dilaksanakan tanggal 18 Agustus – 14 September 2010, di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Unand. Jumlah sampel sebanyak 30 ekor mencit betina, yang diambil secara acak dengan kriteria umur \pm 2,5 bulan, berat badan \pm 20-25 gram, keadaan hamil, dibagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari kontrol dan 3 perlakuan yaitu PI vitamin A dosis 3.250 IU/KgBB/hari, PII vitamin A dosis 6.500 IU/KgBB/hari dan PIII vitamin A dosis 13.000 IU/KgBB/hari selama kehamilan hari ke-6 sampai hari ke- 15, hari ke-18 dilakukan seksio dan dilihat gambaran teratogenitas secara makroskopis.

Berdasarkan uji Analisis *Anova* didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata berat badan fetus mencit kontrol dengan perlakuan, $P=0,143$ ($P>0,05$). Rata-rata fetus mencit lahir hidup kontrol dengan perlakuan, didapatkan ada perbedaan yang signifikan $P=0,000$ ($P<0,05$), dilanjutkan uji *Pos Hoc Test Bonfferoni*, kontrol dengan PII= $0,007$ ($P<0,05$) dan P III= $0,000$ ($P<0,05$) disimpulkan ada perbedaan yang signifikan, sedangkan PI tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan $P=1,000$ ($P>0,05$). Rata-rata fetus mencit lahir cacat kontrol dengan perlakuan $P=0,018$ ($P<0,05$) didapatkan ada perbedaan yang signifikan, uji *Pos Hoc Test Bonfferoni*, kontrol dengan PIII = $0,026$ ($P<0,05$), adanya perbedaan yang signifikan, sedangkan PI = $1,000$ ($P>0,05$) dan P II= $0,907$ ($P>0,05$) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Uji *Kruskal-Wallis Test* rata-rata fetus lahir mati intrauterus kontrol dengan PI, PII dan PIII menunjukkan perbedaan yang signifikan $P=0,014$ ($P<0,05$). Hasil pengamatan didapatkan perlakuan PIII yang paling banyak jenis kelainan morfologi yang muncul.

Kesimpulan penelitian adalah ada pengaruh konsumsi vitamin A dosis tinggi terhadap jumlah lahir hidup, jumlah lahir cacat, jumlah kematian intrauterus dan jenis kelainan morfologi. Sebaiknya dilakukan sosialisasi edukasi mengenai manfaat pemakaian vitamin A dan bahayanya pada WUS (Wanita Usia Subur) dan PUS (Pasangan Usia Subur), serta melakukan pengontrolan dan pengawasan dalam memperoleh vitamin A.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vitamin A banyak digunakan produk antioksidan seperti didalam kosmetik, shampoo, dan lain sebagainya, dimana penggunaan dosis yang digunakan kurang terkontrol. Selain itu vitamin A juga merupakan zat gizi penting dan sangat diperlukan oleh tubuh.

Semua zat gizi makanan, mineral - mineral dan vitamin yang diperlukan selama hamil akan melintasi membran plasenta dan terakumulasi didalam tubuh janin, yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan formasi janin (Katzung, 1998).

Morfologi janin dapat menjadi abnormal akibat pertumbuhan yang juga abnormal, akibat dari beberapa bahan yang dikelompokkan ke dalam bahan yang bersifat teratogen. Kata teratogen berasal dari bahasa Yunani, *teras* artinya monster, *genesis* artinya asal. Jadi *teratogenesis* didefinisikan sebagai asal terjadinya monster atau pembentukan cacat bawaan. Teratogen yang paling terkenal adalah thalidomide. Ibu-ibu hamil yang mengkonsumsi thalidomide, terutama antara minggu ketiga dan minggu kedelapan kehamilan mengakibatkan fokomelia, yang ditandai dengan cacat bawaan berupa anggota badan yang pendek atau malahan tidak terbentuk. (Almahdy, 1993).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa zat kimia lain yang bersifat teratogenik, salah satunya adalah vitamin A. Sudah lama diketahui bahwa kelebihan vitamin A dapat menimbulkan bahaya kesehatan yang serius, namun

mekanisme pasti tentang terjadinya teratogenesis akibat hipervitaminosis A sangat sedikit diketahui dan memerlukan penelitian lebih lanjut. (Lu FC, 1994)

Sementara itu, seperti diketahui bila ibu hamil mengalami xeroftalmia akibat defisiensi vitamin A harus mengkonsumsi vitamin A dosis tinggi yang bisa berakibat hipervitaminosis A. Apalagi di Indonesia vitamin A dengan mudah didapatkan tanpa harus melalui resep dokter sehingga penggunaannya tidak terkontrol dan sangat mungkin mengakibatkan hipervitaminosis A. (Limbong T, 2005).

McLaren, (1987) pada penelitian dengan hewan percobaan menemukan terjadinya kerusakan ultrastruktur membran sel embrio hewan pengerat, akibat hipervitaminosis A. Pada peneliti di India yang menggunakan tikus putih hamil, menemukan bahwa pemberian vitamin A intra amnion dengan berbagai dosis mengakibatkan 71% fetus yang lahir hidup mengalami malformasi kongenital antara lain platoschizis (cleft palate), berbagai malformasi anggota badan dan tiadanya dinding perut anterior dengan herniasi. (Mohanty S, Singh G, 2000). Penelitian lain Lestari, (2004) juga menemukan bahwa pemberian vitamin A secara intraperitoneal pada tikus putih hamil (*Rattus Novergicus*), dapat mengakibatkan peningkatan jumlah kematian embrio dalam uterus, kejadian malformasi eksternal dan internal, hambatan dalam pertumbuhan tulang serta kelainan pada rangka aksial dan anggota tubuh.

Berdasarkan uraian tersebut diatas maka penulis tertarik untuk meneliti morfologi fetus, setelah pemberian vitamin A dosis tinggi per oral terhadap induk mencit betina (*Mus Muskulus*) strain jepang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah : Mengetahui gambaran morfologi fetus mencit, setelah pemberian vitamin A dosis tinggi per oral pada induk mencit betina (*Mus Muskulus*) strain jepang ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin A dosis tinggi pada induk mencit betina (*Mus Muskulus*) strain jepang terhadap kelainan morfologi fetus mencit.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Melihat pengaruh pemberian vitamin A dosis tinggi per oral terhadap berat badan fetus mencit lahir hidup.
- 1.3.2.2. Melihat pengaruh pemberian vitamin A dosis tinggi per oral terhadap jumlah fetus mencit yang lahir hidup.
- 1.3.2.3. Melihat pengaruh pemberian vitamin A dosis tinggi per oral terhadap jumlah fetus mencit lahir cacat.
- 1.3.2.4. Melihat pengaruh pemberian vitamin A dosis tinggi per oral jumlah kematian intrauterus mencit (fetus mati).
- 1.3.2.5. Melihat pengaruh pemberian vitamin A dosis tinggi per oral terhadap jenis cacat yang muncul pada fetus yang lahir hidup.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Untuk Kepentingan Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang dampak dan resiko kelebihan penggunaan vitamin A terutama pada ibu hamil.

1.4.2. Hasil penelitian ini diharapkan pemerintah lebih meningkatkan

pengontrolan pendistribusian dan pemakaian obat-obatan serta zat – zat yang bersifat teratogenik.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian eksperimental dengan pemberian berbagai dosis vitamin A pada induk mencit betina (*Mus Muskulus*) strain jepang guna melihat pengaruh terhadap morfologi fetus yang dilahirkan.

Untuk melihat data yang diperoleh, dilakukan uji normalitas menggunakan *one sample Kolmogorov – Smirnov test*.

Tabel 5.1. Uji Normalitas karakteristik mencit (Berat Badan Fetus Mencit, Jumlah Kantong Uterus Mencit, Fetus Mencit Lahir Hidup, Fetus Mencit Lahir Cacat dan Fetus Mencit Lahir Mati/ intrauterus).

Variabel	Kolmogorov-Smirnov (gram) (Mean \pm SD)	p
Berat Badan Fetus Mencit	0,95 \pm 0,18	0,747
Jumlah Kantong Uterus Mencit	9,60 \pm 1,64	0,709
Fetus Mencit Lahir Hidup	7,5 \pm 2,72	0,589
Fetus Mencit Lahir Cacat	0,85 \pm 1,31	0,066
Fetus Mencit Lahir Mati (Intra uterus)	1,20 \pm 1,65	0,035

Berdasarkan hasil uji normalitas pada tabel 5.1 didapatkan variabel berat badan fetus mencit, jumlah kantong uterus mencit, fetus mencit lahir hidup dan fetus mencit lahir cacat data terdistribusi normal dan dengan demikian dapat dilakukan uji parametrik *One Way Anova*.

Tabel 5.2. Rata-Rata Berat Badan Fetus Mencit *Mus Muskulus* Betina Strain Jepang antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Kelompok	Berat Badan Fetus (gram) (Mean \pm SD)	Min	Mak	p
Kontrol	1,03 \pm 0,15	0,9	1,2	0,143
PI (Vitamin A Dosis 3.250 IU/KgBB)	0,97 \pm 0,24	0,8	1,4	0,143
PII (Vitamin A Dosis 6.500IU/KgBB)	0,79 \pm 0,11	0,6	0,9	0,143
PIII (Vitamin A Dosis 13.000 IU/KgBB)	0,01 \pm 0,12	0,9	1,1	0,143

Dari tabel 5.2 uji *Anova* didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rata – rata berat badan fetus mencit antara kelompok.

Tabel 5.3. Rata-Rata Jumlah Kantong Uterus Mencit *Mus Muskulus* Betina Strain Jepang. antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Kelompok	Jumlah Kantong Uterus Mencit (Mean \pm SD)	Min	Mak	p
Kontrol	10,20 \pm 1,34	9,0	12,0	0,750
PI (Vitamin A Dosis 3.250 IU/KgBB)	9,60 \pm 0,89	9,0	11,0	0,750
PII (Vitamin A Dosis 6.500 IU/KgBB)	9,60 \pm 1,67	8,0	12,0	0,750
PIII (Vitamin A Dosis 13.000 IU/KgBB)	9,00 \pm 2,55	6,0	12,0	0,750

Dari tabel 5.3 uji *Anova* didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rata – rata jumlah kantong uterus mencit antara kelompok.

BAB VI

PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada tabel 5.2 menunjukkan rata-rata berat badan fetus mencit pada semua kelompok perlakuan (PI = $0,97 \pm 0,24$, PII = $0,79 \pm 0,11$ dan PIII = $1,01 \pm 0,12$) hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol $1,026 \pm 0,12$. Berdasarkan uji *Anova* didapatkan nilai $p = 0,143$ ($p > 0,05$) berarti dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata berat badan fetus mencit antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan (PI, PII dan PIII), karena berat badan fetus dapat dipengaruhi oleh jumlah fetus dalam satu induk.

Hal ini sama dengan penelitian Winknjastro H (2002) yang menyatakan semakin banyak jumlah fetus dalam satu induk, maka berat badan masing-masing fetus akan semakin kecil dan begitu juga sebaliknya. Hal ini disebabkan jumlah pembagian zat gizi pada masing-masing fetus yang berbeda secara kuantitas, pada jumlah fetus yang banyak pada satu induk memperoleh zat gizi untuk perkembangannya lebih sedikit dibandingkan jumlah fetus yang sedikit pada satu induk, sehingga mempengaruhi berat badan fetus (Soito, 2005).

Pada Fetus lahir hidup, berdasarkan hasil uji *Anova* didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) berarti dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata fetus mencit lahir hidup antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan (PI, PII dan PIII). Analisis lebih lanjut dengan uji *Pos Hoc Test Bonfferoni* didapatkan bahwa rata-rata fetus lahir hidup antara Kontrol dengan PI tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan $p = 1,000$ ($p > 0,05$), ini berarti pemberian vitamin A dosis 3.250 IU/KgBB tidak mempengaruhi jumlah lahir hidup fetus mencit, sedang antara Kontrol dengan PII

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Berat Badan Fetus Mencit (*Mus Muskulus*) Strain Jepang

Hasil penelitian pada tabel 5.2 menunjukkan rata-rata berat badan fetus mencit pada semua kelompok perlakuan (PI = $0,97 \pm 0,24$, PII = $0,79 \pm 0,11$ dan PIII = $1,01 \pm 0,12$) hasil ini lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol $1,026 \pm 0,12$.

Berdasarkan uji *Anova* didapatkan nilai $p = 0,143$ ($p > 0,05$) berarti dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata berat badan fetus mencit antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan (PI, PII dan PIII), karena berat badan fetus dapat dipengaruhi oleh jumlah fetus dalam satu induk.

Hal ini sama dengan penelitian Winknjosastro H (2002) yang menyatakan semakin banyak jumlah fetus dalam satu induk, maka berat badan masing-masing fetus akan semakin kecil dan begitu juga sebaliknya.

6.2 Jumlah Fetus Mencit Lahir Hidup (*Mus Muskulus*) Strain Jepang

Berdasarkan hasil uji *Anova* didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) berarti dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata fetus mencit lahir hidup antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan (PI, PII dan PIII). Analisis lebih lanjut dengan uji *Pos Hoc Test Bonfferoni* didapatkan bahwa rata-rata fetus lahir hidup antara Kontrol dengan PI tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan $p = 1,000$ ($p > 0,05$), ini berarti pemberian vitamin A dosis 3.250 IU/KgBB tidak mempengaruhi jumlah lahir hidup fetus mencit, sedang antara Kontrol dengan PII menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan $p = 0,007$ ($p < 0,05$), dan antara Kontrol dengan PIII juga

BAB VII

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan dapat diambil beberapa kesimpulan :

1. Tidak ada pengaruh vitamin A dosis tinggi terhadap berat badan fetus mencit (*Mus Muskulus*) Strain Jepang.
2. Ada pengaruh vitamin A dosis tinggi terhadap jumlah kelahiran hidup fetus mencit (*Mus Muskulus*) Strain Jepang.
3. Ada pengaruh vitamin A dosis tinggi terhadap jumlah kelahiran cacat fetus mencit (*Mus Muskulus*) Strain Jepang.
4. Ada pengaruh vitamin A dosis tinggi terhadap jumlah kelahiran mati intrauterus fetus mencit (*Mus Muskulus*) Strain Jepang.
5. Ada pengaruh vitamin A dosis tinggi terhadap kelainan morfologi pada fetus mencit (*Mus Muskulus*) Strain Jepang.

B. Saran

1. Dilakukan sosialisasi mengenai manfaat dan efek samping pemakaian vitamin A.
2. Pendistribusian vitamin A harus dikontrol dan diawasi sehingga vitamin A tidak termasuk obat yang diperoleh secara bebas.
3. Dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mencari dosis optimal vitamin A yang tidak menimbulkan efek teratogenik.

DAFTAR PUSTAKA

- Almahdy A, 1993. Studi Teratogenitas Ekstrak Kayu Kasai (*Tristania sumatrana* Miq) Terhadap Mencit secara makroskopis. Tesis Pasca Sarjana, Institut Teknologi Bandung.
- Almatsier S, 2003. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Cerakan Ketiga, Jakarta : Gramedia Pustaka Utama, hal 153-167
- Arlin MT, Brody T, 1992. Nutritional Biochemistry. New York : Academic Press.
- Brody T, 1994. Nutritional Biochemistry. New York : Academic Press.
- Dewoto HR, Wardhini BP, 1995. Farmakologi Dan Terapi. Edisi 4 (Cetakan Ulang 2004), Ganiswarna Sulistia G dkk, editor. Jakarta : FKUI, hal 724-727.
- Drews K, Ulrich M, 1996. Atlas Berwarna & Teks Embriologi (Taschenatlas der Embryologie). Hendra Laksman, editor. Jakarta : Hipokrates.
- Fraenkle JR, Wallen NE, 1993. How to Design and Evaluate Research in Education. New York : Mc Grawhill.
- Ganguly J, 1989. Biochemistry of Vitamin A. Florida. Ganguly J. Biokimia Vitamin A. Florida. CRC Press Inc.
- Ganong FW, 2001 Fisiologi Kedokteran, EGC, Jakarta.
- Gormall AG, 1986. Applied Biochemistry of Clinical Disorders. 2nd ed, Philidelphia : Lippincott Company.
- Ghosh, 2004. Konversi Perhitungan Dosis untuk Beberapa Jenis Hewan dan Manusia. Dalam (Kusumawati D). Bersahabat dengan Hewan Coba. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Granner JH, Stewart F, 1973. Essentials of Human Nutrition, Oxford University Press.
- Hacker NF, Moore JG, 1995. Esensial Obstetri dan Ginekologi (Essentials of Obstetrics and Gynecology). 2nd ed, Philidelphia : Lippincott Company.
- Hafez ESE, 1971. Reproduction and Breeding Technique of Laboratory Animal. Philidephia : Lea and Febiger.
- Harbinson, R. D. 2001. *The Basic Science of Poison in Cassaret and Doull's Toxicology*. New York : Macmillan Publishing Co. Inc.