

Tesis

**PENGARUH TEH LIDAH BUAYA (*ALOE VERA*) TERHADAP
PENANGANAN KONSTIPASI DAN KEAMANAN
PERTUMBUHAN FETUS PADA
MENCIT BUNTING**

***THE EFFECT OF ALOE VERA TEA ON CONSTIPATION
HANDLING AND SAFETY GROWTH OF THE FETUS
IN PREGNANT MIKE***

**NURUL ARRIZA
P102202023**



**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH TEH LIDAH BUAYA (*ALOE VERA*) TERHADAP
PENANGANAN KONSTIPASI DAN KEAMANAN
PERTUMBUHAN FETUS PADA
MENCIT BUNTING**

Tesis

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk lulus pada
Program Studi Magister Ilmu Kebidanan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**

Disusun dan diajukan oleh

**NURUL ARRIZA
P102202023**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH TEH LIDAH BUAYA (ALOE VERA) TERHADAP
PENANGANAN KONSTIPASI DAN KEAMANAN
PERTUMBUHAN FETUS PADA
MENCIT BUNTING**

**NURUL ARRIZA
P102202023**

Telah dipertahankan di depan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
penyesuaian Program Studi Magister Ilmu Kebidanan
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin

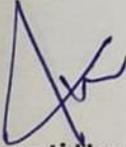
Pada tanggal 19 Agustus 2022

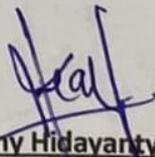
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

disahkan/disetujui oleh
Komisi Penasehat,

Pembimbing Utama

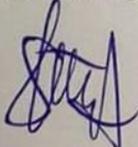
Pembimbing Pendamping

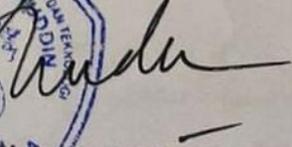

Dr. A. Nilawati Usman.,SKM.M.Kes
NIP :198304072019044001


Dr. Healthy Hidayanty.,SKM.M.Kes
NIP :198104072008012013

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Kebidanan,**

**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,**


Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG(K)., M. Kes
NIP:197308312006042001


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K)., M. Med. Ed.
NIP : 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurul Arriza

NIM : P102202023

Program Studi : Magister Ilmu Kebidanan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan hasil tulisan penelitian atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Nurul Arriza

ABSTRAK

NURUL ARRIZA. Pengaruh Teh Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Terhadap Penanganan Konstipasi Dan Keamanan Pertumbuhan Fetus Pada Mencit Bunting (**Dibimbing oleh ANDI NILAWATI USMAN dan HEALTHY HIDAYANTY**).

Konstipasi salah satu ketidaknyamanan gastrointestinal pada kehamilan, 60% dirasakan trimester I dan III. WHO (2018) mencatat 11-38% insiden konstipasi, di Indonesia 20-35% pevelensinya 2-4%. Keadaan klinis umum feses mengeras dan BAB jarang. Laksatif adalah zat yang menstimulasi gerakan peristaltik dinding usus, terdapat pada lidah buaya. Lidah buaya mengandung 'aloin' yang bersifat teratogenik bagi pertumbuhan sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian teh lidah buaya sebagai penanganan konstipasi dan menguji terhadap keamanan pertumbuhan fetus pada masa organogenesis. Penelitian ini merupakan penelitian true eksperimental studi pra-klinikal laboratorium menggunakan *pre-post test randomized control group design* metode in-vivo. Terhadap 24 ekor mencit bunting yang dibuat konstipasi dengan diinduksi ekstrak gambir 1 ml secara oral. Hasil penelitian ini adalah ada pengaruh pemberian teh lidah buaya terhadap perubahan frekuensi defekasi, konsistensi feses dan mula kerja bahan uji dengan p-value 0,000. Uji anova menunjukkan perbedaan nyata secara signifikan pada keempat kelompok. Dan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok intervensi dengan kontrol terhadap keamanan pertumbuhan fetus. Kesimpulannya Dulcolax 0,1 ml dan teh lidah buaya 0,2gr/20grBB efektif dalam meningkatkan frekuensi defekasi mencit. Teh lidah buaya 0,2gr/20grBB membuat konsistensi feses normal dengan mula kerja laksatif tercepat dibanding kelompok kontrol. Teh lidah buaya mempengaruhi pertumbuhan fetus berupa penurunan bobot badan dan dosis tertinggi 0,4gr/20grBB memberi efek kematian dalam rahim (IUFD). Pemberian teh lidah buaya dalam masa organogenesis tidak memberikan efek berupa malformasi kongenital (cacat lahir) fetus.

Kata kunci : *Konstipasi, lidah buaya, laksatif, aloin, fetus*



ABSTRACT

NURUL ARRIZA. Effect of Aloe Vera Tea on Handling Constipation and Safety of Fetal Growth in Pregnant Mice (**Guided by: Andi Nilawati Usman and Healthy Hidayanty**).

Constipation is one of the gastrointestinal discomforts pregnancy, 60% felt in the first and third trimesters. WHO (2018) recorded 11-38% incidence constipation, in Indonesia 20-35% the prevalence was 2-4%. The general clinical condition is hard stools and infrequent bowel movements. Laxatives are substances that stimulate peristaltic movements the intestinal wall, found in aloe vera. Aloe vera contains 'aloin' which is teratogenic for cell growth. This study aims to determine the effect of giving aloe vera tea as a treatment for constipation and to test the safety of fetal growth during organogenesis. This study is true experimental laboratory pre-clinical study using pre-post test randomized control group design in-vivo method, in which 24 pregnant mice were constipated by induced oral extract of gambir 1 ml. The results showed that there was an effect of giving aloe vera tea on changes in the frequency of defecation, stool consistency and the onset of action the test material with a p-value of 0.000. The Anova test showed significant differences between the four groups. And there was no significant difference between the intervention group and the control group on the safety of fetal growth. Conclusion, Dulcolax 0.1 ml and aloe vera tea 0.2gr/20grBB were effective in increasing the frequency of defecation in mice. Aloe vera tea 0.2gr/20grBB made normal stool consistency with the fastest onset of laxative action compared to the control group. Aloe vera tea affects fetal growth in the form decreased body weight and the highest dose of 0.4gr/20grBB gave an effect of intrauterine death (IUID) but did not appear to have an effect the form of congenital malformations (birth defects) of the fetus.

Keywords : Constipation, aloe vera, laxatives, aloin, fetus



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Yang Maha Esa, yang senantiasa melimpahkan taufiq dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul *“Pengaruh Teh Lidah Buaya (Aloe Vera) Terhadap Penanganan Konstipasi Dan Keamanan Pertumbuhan Fetus Pada Mencit Bunting”*. Selama penyusunan proposal ini penulis mendapat bimbingan, masukan dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga proposal ini dapat terselesaikan dengan baik, untuk itu penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof.dr.Budu,Ph.D.,Sp.M(K),M.Med.Ed selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar
3. Dr. dr.Sharvianty Arifuddin,Sp.OG(K),M.Kes selaku Ketua program Studi Magister Ilmu Kebidanan.
4. Dr. Andi Nilawati Usman.,SKM.M.Kes selaku pembimbing I
5. Dr. Healthy Hidayanty.,SKM.M.Kes selaku pembimbing II
6. Dr. Mardiana Ahmad.,S.SiT.,M.Keb selaku penguji I
7. Prof. Dr. dr Andi Wardihan Sinrang.,MS.,Sp.And selaku penguji II
8. Dr. Risfah Yulianty.,M.Si.,Apt selaku penguji III
9. Orang tua, suami dan anak yang telah memberikan dukungan baik materil maupun moril, dorongan semangat dan doa yang tiada henti
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan proposal ini masih banyak kekurangan dan kesalahan, dengan demikian kritik dan saran yang membantu sangat penulis harapkan. Penulis berharap semoga proposal ini dapat berguna bagi pembaca pada umumnya.

Makassar, 01 Agustus 2022

Penulis

Daftar Isi

Halaman Sampul Depan	
Halaman Pengajuan	i
Halaman Pengesahan	ii
Abstrak.....	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Grafik.....	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Lampiran	x
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
E. Sistematika Penulisan	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	
A. Tinjauan Umum Konstipasi.....	7
1. Konsep Defekasi	7
2. Konstipasi.....	8
3. Laksatif.....	12
B. Tinjauan Umum Lidah Buaya	15
1. Sejarah Tumbuhan Lidah Buaya.....	15
2. Morfologi Tumbuhan Lidah Buaya	17
3. KandunganTumbuhan Lidah Buaya.....	19
4. Tumbuhan Lidah Buaya Sebagai Laksansia.....	20
5. Kontraindikasi Tumbuhan Lidah Buaya.....	23
6. Lidah Buaya Terhadap Keamanan Pertumbuhan Fetus	24
7. Teh Lidah Buaya	26
C. Tinjauan Umum Uji Pra-Klinik dan Klinik	28
1. Konsep Uji Pra-Klinik dan Klinik	28
2. Hewan Uji.....	30
3. Penentuan Dosis.....	35
4. Pemusnahan Hewan Uji.....	36
D. Penelitian Yang Relevan	38
E. Kerangka Teori.....	42
F. Kerangka Konsep.....	43
G. Hipotesis.....	43
H. Definisi Operational	44

BAB III METODE PENELITIAN.....	
A. Rancangan Penelitian	45
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	45
1. Lokasi Penelitian	45
2. Waktu Penelitian	45
C. Populasi dan Sampel	46
D. Instrumen Penelitian dan Tehnik Pengumpulan Data	47
E. Prosedur Penelitian	49
1. Tahap Persiapan.....	49
2. Tahap Intervensi	52
3. Tahap Evaluasi	53
4. Tahap Pasca Perlakuan.....	54
F. Alur Penelitian	55
G. Analisis Data	56
1. Analisis Univariat.....	56
2. Analisis Bivariat.....	56
H. Etika Penelitian.....	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	
A. Hasil Penelitian	60
1. Hasil Induksi Gambir	60
2. Rerata Frekuensi Defekasi.....	62
3. Rerata Konsistensi Feses	63
4. Rerata Mula Kerja Bahan Uji.....	65
5. Pengaruh Kerja Teh Lidah Buaya Terhadap Fetus	65
B. Pembahasan	66
1. Pengaruh Teh Lidah Buaya Terhadap Defekasi Mencit.....	66
a. Frekuensi Defekasi	66
b. Konsistensi Feses.....	69
c. Mula Kerja Bahan Uji	72
2. Pengaruh Teh Lidah Buaya Terhadap Pertumbuhan Fetus	73
a. Jumlah Kelahiran dan Keadaan Lahir	73
b. Bobot Fetus.....	78
c. Morfologi Fetus	81
C. Keterbatasan Penelitian	83
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	
A. Kesimpulan	84
B. Saran.....	84
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

Daftar Tabel

Tabel 2.1 : Kriteria Roma II untuk konstipasi fungsional	11
Tabel 2.2 : Jenis sediaan dulcolax	14
Tabel 2.3 : Komponen aktif kimia dan sifat terkandung dalam lidah buaya ..	19
Tabel 2.4 : Komponen dalam 100 gram lidah buaya	20
Tabel 2.5 : Jumlah dan presentase pengguna tipe hewan percobaan	30
Tabel 2.6 : Kriteria Mencit <i>Mus Musculus.L.</i>	33
Tabel 2.7 : Dampak pertumbuhan fetus berdasarkan tahap perkembangan	34
Tabel 2.8 : Konversi perhitungan dosis	35
Tabel 2.9 : Cara pemberian obat pada mencit	36
Tabel 2.10 : Hasil penelitian yang relevan	38
Tabel 2.11 : Definisi operational	44
Tabel 3.1 : Alat penelitian	47
Tabel 3.2 : Jadwal kegiatan penelitian	55
Tabel 4.1 : Rerata frekuensi defekasi setelah diberi perlakuan	62
Tabel 4.2 : Rerata konsistensi feses sebelum diberi gambir	63
Tabel 4.3 : Rerata konsistensi feses setelah diberi gambir	63
Tabel 4.4 : Rerata konsistensi feses setelah perlakuan	63
Tabel 4.5 : Konsistensi feses berdasarkan kadar air dalam feses	64
Tabel 4.6 : Rerata mula kerja bahan uji	65
Tabel 4.7 : Pengaruh kerja teh lidah buaya terhadap pertumbuhan fetus	65

Daftar Grafik

Grafik 4.1 : Rerata frekuensi defekasi menciit	62
--	----

Daftar Gambar

Gambar 2.1 : Patofisiologi terjadinya konstipasi pada kehamilan	10
Gambar 2.2 : Lapisan daun lidah buaya	18
Gambar 2.3 : Morfologi tumbuhan lidah buaya	18
Gambar 2.4 : Komponen daun lidah buaya	19
Gambar 2.5 : Struktur dasar antrakuinon	20
Gambar 2.6 : Letak aloin dalam lidah buaya.....	23
Gambar 2.7 : Piramida tingkat uji klinik.....	28
Gambar 2.8 : Penggunaan hewan dalam penelitian	31
Gambar 2.9 : Anatomi tubuh dan pencernaan mencit.....	32
Gambar 2.10 : Siklus estrus mencit	32
Gambar 2.11 : Kerangka teori penelitian	42
Gambar 2.12 : Kerangka konsep penelitian.....	43
Gambar 3.1 : Proses pemberian gambir	52
Gambar 3.2 : Alur Penelitian	56
Gambar 4.1 : Kondisi feses sebelum induksi gambir	61
Gambar 4.2 : Kondisi feses sesudah induksi gambir	61
Gambar 4.3 : Feses mencit setelah diberi perlakuan.....	64
Gambar 4.4 : Perbedaan ukuran teh lidah buaya	67
Gambar 4.5 : Menimbang jumlah pakan mencit.....	69
Gambar 4.6 : Perbedaan kepekatan teh lidah buaya.....	70
Gambar 4.7 : Fetus mencit mati dalam uterus (IUFD)	74
Gambar 4.8 : Perdarahan pada induk mencit	75
Gambar 4.9 : Perbedaan bobot fetus.....	79

Daftar Lampiran

- Lampiran 1 : Surat Izin Etik Penelitian
- Lampiran 2 : Surat Tembusan Laboratorium
- Lampiran 3 : Disposisi Surat Izin Laboratorium
- Lampiran 4 : Surat Keterangan Bebas Plagiarisme
- Lampiran 5 : Standar Operational Prosedur
- Lampiran 6 : Lembar Observasi Defekasi Mencit
- Lampiran 7 : Lembar Observasi Pertumbuhan Fetus
- Lampiran 8 : Hasil Olahan Data (SPSS)
- Lampiran 9 : Dokumentasi

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Konstipasi adalah salah satu ketidaknyamanan gastrointestinal saat kehamilan, 60% dirasakan oleh wanita ketika hamil terutama pada trimester I dan III. Ojeh (2012) mendefinisikan konstipasi sebagai kesulitan dalam mengosongkan usus, gerak peristaltik lambat, feses kering di kolon desendens yang terakumulasi karena penyerapan cairan berlebihan (Ojeh, 2012).

Berdasarkan WHO (2018) 11-38% dari seluruh kehamilan akan mengalami konstipasi. Hanya 43,5% dapat diatasi dan sisanya berlanjut hingga masa postpartum. Diperkirakan 27% ibu hamil mengeluh konstipasi pada trimester pertama, 19,6% pada trimester kedua dan 41,8% pada trimester ketiga (Hanim, 2019). Jika memiliki riwayat konstipasi sebelumnya maka risiko konstipasi saat hamil semakin besar (Sembiring, 2017). Angka kejadian konstipasi pada kehamilan di Indonesia sebesar 20-35% pevelensinya mencapai sekitar 2-4% (Karyati, 2019).

Konstipasi berasal dari bahasa latin *constipare* “bergerombol bersama” atau “menggumpal padat/keras”. Dimana feses mengeras atau buang air besar yang jarang (Major et al., 2018). Kriteria konstipasi menurut (McRorie & McKeown, 2017) adalah buang air besar kurang dari tiga kali per minggu, riwayat buang air besar yang menyakitkan, keras, massa feses berdiameter besar di rektum.

Berdasarkan patofisiologi, konstipasi pada ibu hamil diklasifikasi sebagai konstipasi fungsional, oleh karena itu banyak ibu hamil membiarkan konstipasi

terus terjadi, akibatnya dapat terjadi komplikasi saat persalinan dan nifas (Shimoyama et al., 2015). Kehamilan berdampak pada fungsi anorektal terutama efek dari hormonal pada motilitas usus, penekanan fisik usus oleh rahim, tingkat aktivitas fisik, pola diet, pertumbuhan janin semakin membesar, posisi defekasi dan postur yang kurang sempurna sehingga menyebabkan keterlambatan sistem kerja pencernaan (Johnson et al., 2014).

Menurut (McRorie et al., 2020) laksatif adalah zat yang mempengaruhi stimulasi peristaltik dinding usus pada saat konstipasi. Cara kerja laksatif meningkatkan air pada lumen usus halus sehingga tinja mengembang dan semakin lunak. Beberapa tumbuhan dapat digunakan sebagai penanganan konstipasi adalah yang memiliki aktivitas sebagai laksatif. Senyawa yang berfungsi menginduksi sekresi air dan elektrolit kedalam lumen usus dan menghambat penyerapan elektrolit, aktifitas mengaktifkan gerak peristaltik usus besar sehingga mempermudah defekasi (Markland et al., 2013).

Secara praktis zat laksatif dapat ditemui dengan mudah di masyarakat atau dikenal sebagai obat pencahar. Namun banyak ibu hamil memiliki kekhawatiran pada obat sintetik sehingga beralih pada metode herbal. Hakikatnya obat kimia maupun tradisional tidak dapat dipastikan aman efeknya pada janin terutama pada fase embrionik dan organogenesis. Karena obat mengalami biotransformasi dalam plasenta dan membentuk senyawa reaktif sehingga bersifat teratogenik (Hosseini Khedmat & Amini, 2013).

Salah satu penggunaan obat tradisional yang dalam pembuktiannya dilakukan secara empiris adalah lidah buaya. Dijuluki sebagai "*king of plant*"

khasiat lidah buaya dalam kesehatan tidak terbantahkan, sejak lebih dari 5000 tahun jejaknya telah ditemukan diberbagai peradaban melalui sejarah kuno dan penelitian hingga saat ini (Guo & Mei, 2016).

Berdasarkan hasil studi pendahuluan peneliti, terhadap 110 ibu hamil di Puskesmas Kota Pontianak pada tanggal 5-19 oktober 2021 menggunakan google form. Didapatkan hasil 83.6% (92 ibu hamil) mengalami konstipasi dan 16.4% (18 ibu hamil) tidak konstipasi. Adapun keluhan konstipasi pada ibu hamil sebagai berikut: Berdasarkan hasil survei terbanyak penderita mengeluhkan defekasi yang jarang (89%), mengedan terlalu kuat (62%), tinja keras (57%), ketidakmampuan defekasi saat diinginkan atau rasa pengeluaran tinja yang tidak komplit (44%) dan lebih dari 1 kali diperlukan tindakan manual dalam 4 kali defekasi (misalnya menggunakan jari, menyongkokng rongga pelvis) (27%). Berdasarkan persepsi responden dalam penanganan konstipasi sebagian besar memilih tidak melakukan penanganan terhadap konstipasi yaitu 51.8% (57 orang), 32.7% (36 orang) mengkonsumsi obat pencahar di apotek. Dan sangat sedikit dari responden yang melakukan penanganan dengan cara herbal yaitu 15.5% (17 orang).

Lidah buaya mengandung banyak manfaat baik untuk kesehatan, namun terdapat komponen yang bersifat teratogenik bagi golongan tertentu. Lateks atau eksudat yang terdapat antara kulit dan gel mengandung senyawa yang kurang terpublikasikan yaitu "*aloin*" (Joseph & Raj, 2011). Aloin adalah senyawa yang mempunyai sifat sitotoksik, yang dapat merangsang kontraksi, kram perut hebat, menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel atau fetus, sehingga tidak

disarankan bagi kelompok ibu hamil, ibu menyusui dan wanita dalam masa menstruasi (Srivastava et al., 2014).

Namun berbeda dengan jurnal *Pharmacognosy and Phytochemistry* “*The Miracle Plant (aloe vera) Its Medicinal and Traditional Uses*” di India tahun 2012 menyatakan lidah buaya akan tidak berbahaya, atau tanpa efek samping bagi wanita hamil dan menyusui asalkan kandungan "aloin" pada lapisan latex telah dihilangkan dengan cara pemrosesan (Guo & Mei, 2016). Salah satu tanaman herbal yang dapat dikembangkan menjadi teh adalah lidah buaya, dengan adanya sediaan dalam bentuk teh menjadi kesempatan besar bagi ibu hamil mendapatkan manfaat baik dari lidah buaya. Pembuatan produk teh lidah buaya melalui tahap yang cukup panjang termasuk menghilangkan getah kuning (latex).

Pemanfaatan lidah buaya sebagai obat konstipasi bagi masyarakat umum sudah banyak diteliti khasiatnya. Namun belum ada yang melakukan penelitian sifat laksatif dari teh lidah buaya bagi ibu hamil. Perbedaan dari penelitian terdahulu adalah pengembangan sediaan lidah buaya dalam bentuk teh dan di implikasikan khusus bagi ibu hamil. Para ilmuwan bidang kesehatan mengatakan eksistensi tumbuhan obat bagi ibu hamil belum dapat disetarakan dengan pengobatan modern jika belum diuji dan hanya data empiris yang diwariskan dari generasi ke generasi (Kristian, 2013). Implikasi penelitian ini bagi praktik kebidanan adalah sebagai pengembangan dan pembuktian keamanan obat tradisional (lidah buaya) dalam menjawab kebutuhan ibu hamil untuk mengatasi ketidaknyamanan (konstipasi) yang berbasis ilmu pengetahuan melalui sebuah penelitian. Oleh karena itu, pentingnya dalam penelitian ini untuk menguji keamanan dari teh lidah

buaya sebagai penanganan konstipasi selama proses pertumbuhan fetus dengan metode pra-klinik (in-vivo) pada mencit bunting.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apakah ada pengaruh teh lidah buaya terhadap penanganan konstipasi dan keamanan pertumbuhan fetus pada mencit (*Mus Musculus. L.*) bunting?”

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengidentifikasi pengaruh teh lidah buaya terhadap penanganan konstipasi dan keamanan pertumbuhan fetus pada mencit (*Mus Musculus. L.*) bunting.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengidentifikasi pengaruh teh lidah buaya terhadap penanganan konstipasi pada mencit (*Mus Musculus. L.*) bunting.
- b. Untuk mengidentifikasi pengaruh teh lidah buaya terhadap keamanan pertumbuhan fetus pada mencit (*Mus Musculus. L.*) bunting.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Praktik

- a. Memberikan kontribusi terapi komplementer berbahan herbal sebagai penanganan konstipasi yang aman khususnya bagi ibu hamil dalam masa pertumbuhan fetus
- b. Menambah wawasan tentang manfaat lidah buaya bagi kesehatan sebagai upaya pengembangan obat tradisional dalam asuhan kebidanan.

2. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini secara teoritis diharapkan dapat memberikan sumbangan pemikiran dan tambahan pengetahuan dalam penerapan pelayanan kebidanan.

E. Sistematika Penulisan

- BAB I : Berisi uraian tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan umum dan khusus, manfaat dan sistematika penulisan.
- BAB II : Berisi uraian teori tentang konsep defekasi dan konstipasi, laksatif, lidah buaya dan teh lidah buaya.
- BAB III : Berisi rancangan penelitian yang digunakan, lokasi dan waktu, populasi dan sampel, teknik pengambilan data, dan teknik analisa data yang digunakan.
- BAB IV : Berisi hasil dan pembahasan
- BAB V : Berisi kesimpulan dan saran.

BAB II

TINJAUAN TEORI

A. Tinjauan Umum Konstipasi

1. Konsep Defekasi

Reflek defekasi adalah pendorongan massa disertai keinginan defekasi saat tekanan rektum 18 mmHg dan sfingter ani internus eksternus melemas mendorong isi rektum keluar apabila mencapai 55 mmHg (Haura, 2011). Satu dari reflek defekasi adalah reflek intrinsik, perantara sistem saraf enterik dalam dinding rektum. Distensi dinding rektum menimbulkan *sinjal aferen* menyebar melalui *fleksus mienterikus* untuk menimbulkan gelombang paristaltik dalam usus, sigmoid, rectum, mendorong feses ke arah anus. Ketika gelombang paristaltik menekati anus, sfingter ani interni direlaksasi oleh sinyal penghambat dari *fleksus mienterikus* dan dalam keadaan sadar berelaksasi secara volunter sehingga terjadi defekasi. Sfingter ani melemas sewaktu rectum menegang yang membuat kontraksi otot-otot abdomen (mengejan) (Jannah et al., 2017) . Refleks defekasi terbagi menjadi dua :

a. *Refleks defekasi intrinsik*

Distensi rektum menyebabkan rangsangan pada fleksus mesenterika dan terjadilah gerakan paristaltik.

b. *Refleks defekasi parasimpais*

Apabila feses mencapai anus akan merangsang saraf rektum yang akan diteruskan ke spinal cord. Kemudian dikembalikan ke kolon desenen, sigmoid dan rektum yang menyebabkan intensifnya paristaltik, rileksasi

spinter internal dan terjadilah defekasi. Kontraksi otot abdomen, tekanan diafragma dan kontraksi otot elevator mempengaruhi dorongan feses keluar (Wijayahadi, 2017). Distensi pada rektum memacu gelombang kontraksi dengan meningkatnya tekanan intraabdominal menutupnya glottis, fiksasi diafragma dan kontraksi abdomen dimana semuanya membantu mendorong tinja melewati saluran anal yang dilanjutkan dengan keluarnya gas, cairan atau feses (Haura, 2011).

2. Konstipasi

a. Pengertian

Konstipasi berasal dari bahasa latin *constipare* “bergerombol bersama” atau “menggumpal padat/keras”. Konstipasi merupakan keadaan dimana feses mengeras atau buang air besar yang jarang (Major et al., 2018). Sedangkan menurut Konsensus Nasional Penatalaksanaan Konstipasi Indonesia tahun 2010 dalam (alfi ramadhanti, 2016) “Konstipasi merupakan penurunan frekuensi buang air besar kurang dari tiga kali dalam seminggu yang disertai dengan perubahan karakteristik feses dan kesulitan dalam evakuasi akibat perubahan konsistensi”, Dan berdasarkan hasil surveinya konstipasi bukan merupakan suatu penyakit melainkan suatu gejala. Kriteria konstipasi menurut (Bardosono et al., 2020) adalah BAB \leq dua kali per minggu, riwayat BAB yang menyakitkan atau keras, massa feses berdiameter besar.

b. Etiologi

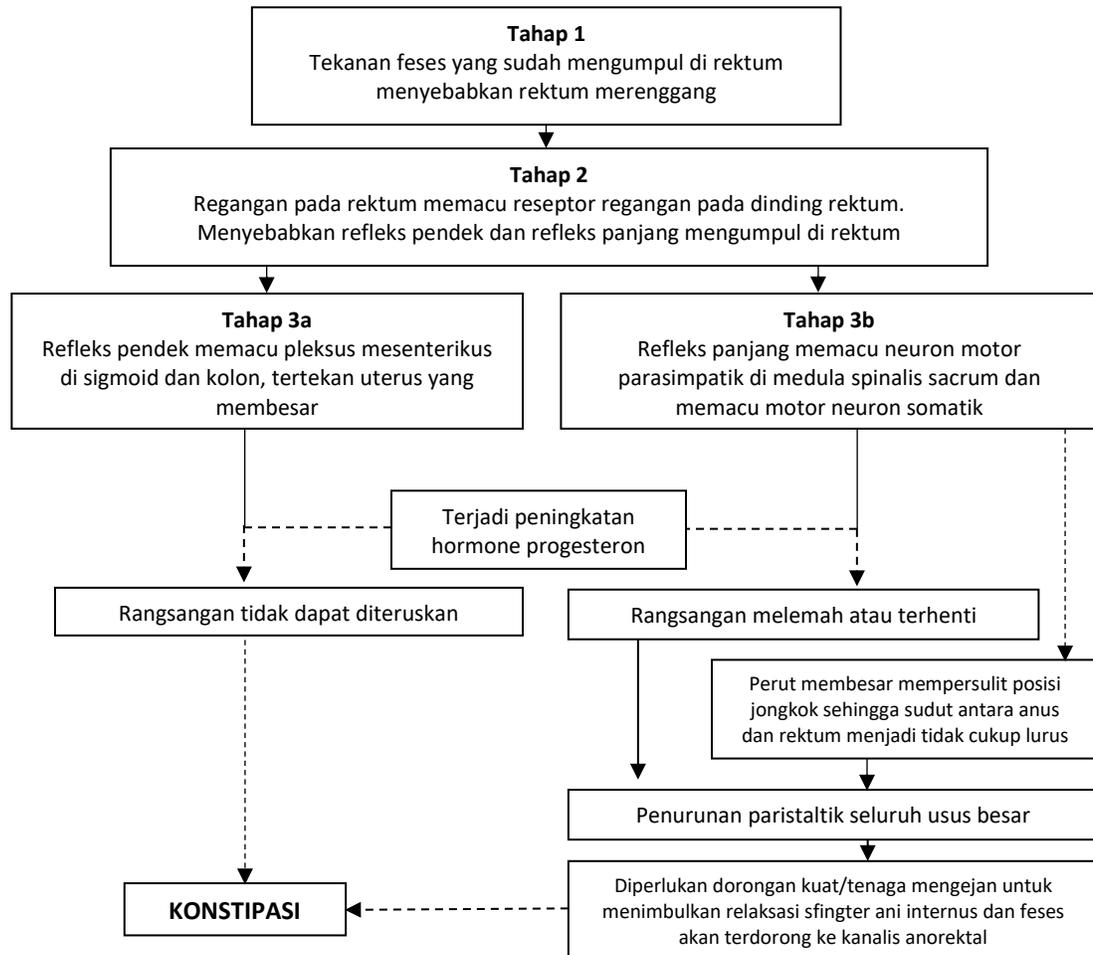
Kehamilan berdampak pada fungsi anorektal, faktor konstipasi pada wanita hamil menurut (Johnson et al., 2014) adalah efek hormonal pada motilitas usus, perpindahan fisik usus oleh rahim, tingkat aktivitas fisik, pola diet, pertumbuhan janin semakin membesar, perubahan tulang dan postur sehingga menyebabkan keterlambatan sistem kerja pencernaan. Diperkirakan faktor utama adalah peningkatan hormon progesterone menyebabkan penurunan motilitas kolon dan peristaltik kerja usus dengan perpanjangan waktu sehingga lama waktu penyerapan cairan, normalnya 24 jam kolon harus di kosongkan secara teratur (Rungsiprakarn et al., 2015). Diperberat usus yang terhimpit tekanan dari uterus membesar (Sembiring, 2017). Ibu hamil sulit melakukan posisi jongkok dengan sempurna, demikian sudut antara anus dan rektum menjadi tidak cukup lurus ($<90^\circ$) sehingga membutuhkan tenaga mengedan yang lebih kuat. Proses mengedan kuat yang berkelanjutan akan dapat menimbulkan hemoroid. Ibu hamil cenderung lebih nyaman defekasi dengan posisi duduk tetapi dapat berakibat timbulnya konstipasi yang berkepanjangan (Sembiring, 2017).

c. Patofisiologi

Konstipasi terbagi menjadi konstipasi akibat kelainan struktural dan konstipasi fungsional. Konstipasi kelainan struktural merupakan proses obstruksi aliran tinja, sedangkan yang berhubungan dengan gangguan motilitas atau anorektal disebut konstipasi fungsional. Berdasarkan

patofisiologi konstipasi kehamilan diklasifikasi sebagai keadaan fungsional (Shimoyama et al., 2015). Skema terjadinya konstipasi pada wanita hamil menurut Barbara JS (2015), sebagai berikut:

Gambar 2.1. Patofisiologi Terjadinya Konstipasi Pada Kehamilan



d. Diagnosa

Gejala konstipasi umumnya adalah butuh tenaga megedan kuat, konsistensi keras, lama waktu defekasi dan frekuensi <3 kali seminggu. Telah dirumuskan suatu krieria sederhana untuk diagnosa konstipasi oleh ahli gastroenterologi di Eropa dan Amerika yang dikenal dengan kriteria Roma. Kriteria yang digunakan saat ini adalah kriteria Roma II.

Tabel 2.1. Kriteria Roma II Untuk Konstipasi Fungsional

Kriteria Roma II Untuk Konstipasi Fungsional.
Keluhan selama 1 minggu, tidak perlu berurutan dan memenuhi dua atau lebih kriteria berikut:
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tenaga mengedan yang kuat pada > 1 kali dalam 4 kali defekasi ❖ Konsistensi feses keras pada > 1 kali dalam 4 kali defekasi ❖ Rasa pengeluaran feses tidak puas/komplit > 1 kali dalam 4 kali defekasi ❖ Rasa adanya obstruksi atau blokade anorektal pada > 1 kali dalam 4 kali defekasi ❖ Memerlukan tindakan manual > 1 kali dalam 4 kali defekasi (misalnya menggunakan jari, menyongkokng rongga pelvis) ❖ Defekasi kurang dari 3 kali dalam seminggu ❖ Tidak disertai tinja cair dan tidak memenuhi kriteria irritable bowel syndrome

e. Penanganan

Penanganan konstipasi menurut Czeizel, A.E. (2011) sebagai berikut :

1) Non-farmakologi

National Institute For Health And Care Excellence (NICE) merekomendasikan pedoman klinis untuk terapi lini pertama yaitu diet tinggi asupan serat dan cairan, buang air besar teratur, tingkatkan olahraga aktivitas fisik dan mengkonsumsi herbal.

2) Farmakologi

Terapi lini kedua menggunakan farmakologi jenis zat laksatif/pencahar seperti forming agent dan laksatif osmotik (magnesium hidroklorida dan laktulosa). Terapi lini ketiga didasarkan pada obat stimulan, terutama kandungan antraquinon. Pemberian terapi farmakologi tidak untuk penggunaan jangka panjang, untuk menghindari dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit pada ibu hamil (Ács et al.,2011).

3. Laksatif

Jenis Laksatif

Laksatif atau pencahar adalah sifat dari zat pelunak yang terdapat pada makanan atau obat-obatan untuk membantu feses bergerak dengan mudah di usus. Laksatif bekerja meningkatkan defekasi (Biworo et al., 2013). Laksatif hidrofilik atau osmotik mengakibatkan retensi cairan pada usus sehingga mempengaruhi massa isi kolon, konsistensi dan mempercepat transit usus (Jiang et al., 2020). L. Roerig (2012) mengklasifikasi laksatif dalam 4 kelompok:

a. Bulk Laxatives Atau Laksatif Pembentuk Massa

Golongan obat yang berasal dari alam dibuat secara semisintetik. Bulk laxative bekerja dengan meningkatkan massa feses dengan bantuan polisakarida atau derivat selulosa yang menarik air ke dalam kolon dan membentuk suatu hidrogel sehingga terjadi peregangan dinding saluran cerna dan merangsang peristaltik (James L. Hutchinson & San Mateo, 2013);(Ji, 2015). Maka terstimulasi motilitas dinding usus dan mengurangi waktu transit feses di kolon. Laksatif pembentuk massa yaitu Metilselulosa, Natrium karboksimetilselulosa, psilium (plantago) dan Polikarbofil dan kalsium polikarbofil (Roerig et al., 2012).

b. Laksatif Emolien

Laksatif emolien sering digunakan sebagai stimulant laxatives dan mudah ditoleransi dengan baik oleh tubuh (Singchai et al., 2015). Mekanisme kerja dengan surfaktan anionik, menurunkan tegangan permukaan pada feses agar terjadi campuran antara cairan dan

substansi lemak, sehingga feses lebih halus dan lebih mudah untuk didefekasikan (Pirrello & Ph, 2011). Meningkatkan mucosal AMP dan cAMP menstimulasi pembukaan channel ion elektrolit H₂O, Cl⁻, Na⁺, K⁺ sehingga terjadi peningkatan sekresi cairan/elektrolit dan permeabilitas mukosa usus (Sosiati et al., 2018). Laksatif emolien diantaranya Dioktilnatrium Sulfosuksinat, Parafin Cair (Mineral Oil) dan minyak zaitun (Roerig et al., 2012).

c. Laksatif Stimulan (Perangsang)

Bekerjasama dengan enzim enterosit atau flora di kolon dengan cara menghidrolisis air di usus. Efek laksatif berdampak pada perubahan transport elektrolit di mukosa intestinal dalam waktu 1-6 jam (Chabib et al., 2015). Laksatif stimulan bekerja menimbulkan rangsangan pada mukosa, saraf intramural, gerak peristaltik dengan mensekresi lendir usus dan mensintesis prostaglandin/siklik AMP, akibatnya terjadi peningkatan sekresi elektrolit. Beberapa jenis laksatif perangsang diantaranya minyak jarak (Castrol Oil-Oleum Ricini) dan difenilmetan (Uthia et al., 2019).

d. Laksatif Osmotik

Golongan saline laksative/garam anorganik dan alkohol organik/gula seperti laktulosa dan polyethylene glycol (PEG). Cara kerjanya dengan mempertahankan air dalam saluran cerna sehingga menimbulkan peregangan dinding usus, yang kemudian meningkatkan paristaltik usus (Pirrello & Ph, 2011). Efek laksatif osmotik terlihat setelah 3-6 jam

pemberian. Beberapa jenis Laksatif Osmotik seperti Garam Magnesium ($MgSO_4$) dan laktulosa (Roerig et al., 2012).

Dulcolax

Dulcolax merupakan jenis golongan obat farmakologi yang digunakan untuk pengobatan sembelit untuk evakuasi usus bekerja pada lapisan usus bagian bawah untuk merangsang gerakan dan meningkatkan akumulasi air ke dalam usus untuk menghasilkan tinja yang lunak (Richard Pearse, 2021). Adapun dulcolax merupakan obat konstipasi dengan bermacam sediaan seperti tablet, sirup dan suppositoria dengan perbedaan sebagai berikut :

Tabel 2.2 Jenis Sediaan Dulcolax

Sediaan	Persamaan	Keterangan
<p>Tablet</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Jenis laksatif : Stimulan • Mengandung : Bisacodyl (laksatif lokal turunan zat difenilmetan. memiliki efek antiresorptif hydragogue. • Cara Kerja : Merangsang gerak paristaltik usus besar setelah hidrolisis didalam usus besar serta meningkatkan akumulasi air dan elektronik dalam lumen usus. Merangsang proses evakuasi alami daerah saluran pencernaan bawah. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kandungan: 1 tablet = 5 mg bisacodyl, 33.2 mg laktosa atau 66.4 mg laktosa per dosis harian maksimum dianjurkan dokter, 23.4 mg sukrosa (sakarosa) dan tartrazine (menyebabkan reaksi alergi) • Penggunaan: 1-2 tablet utuh enterik (5-10 mg) sehari diminum menggunakan air. • Efektifitas: 6-12 jam • Kemasan: Dus, 1 @10 tablet Dus, 20 amplop @ 4 tablet salut enterik
<p>Sirup</p> 		<ul style="list-style-type: none"> • Kandungan: 15 ml = 10 mg bisacodyl 33.2 mg laktosa atau 66.4 mg laktosa per dosis harian maksimum dianjurkan dokter, 23.4 mg sukrosa (sakarosa) • Penggunaan: 15 ml dulcolac sirup peroral • Efektifitas: 4-6 jam • Kemasan: 1 botol 60 ml
<p>Suppositoria</p> 		<ul style="list-style-type: none"> • Kandungan: 1 peluru = 10 mg bisacodyl • Penggunaan: Supositoria berbentuk batang peluru dimasukkan seluruhnya dalam rektum • Efektifitas: 30 menit pertama • Kemasan: Dus, 1 @10 peluru

Sumber : (Sanofi, 2019), (Sanofi, 2020), (Sanofi, 2020)(Richard Pearse, 2021)

Laksatif adalah sebutan bagi senyawa yang berfungsi sebagai pencahar atau merubah pada konsistensi fesses (James L. Hutchinson & San Mateo, 2013).

Senyawa laksatif alami dapat ditemui pada jenis tumbuhan di dunia, diantaranya adalah lidah buaya.

B. Tinjauan Umum Lidah Buaya

Aloe vera asal kata *Alloeh* bahasa Arab artinya sangat pahit, Vera asal kata *verus* berarti betul-betul. Sejenis tanaman berduri berasal dari benua Afrika, dijuluki sebagai “*medical plant*” (tanaman obat) atau “*master healing plant*” (tanaman penyembuh utama). Bagian stomata pelepah lidah buaya akan tertutup rapat di musim kemarau karena menghindari hilangnya air pada daun. Berikut kedudukan taksonomi dari lidah buaya, kerajaan (plantae), divisi (spermatophyta), kelas (monocotyledoneae), bangsa (liliflorae), suku (liliaceae), marga (aloe), jenis (aloe barbadensis miller).

1. Sejarah Tumbuhan Lidah Buaya

Lebih dari 250 spesies lidah buaya yang ditanam di seluruh dunia. Dua spesies yang ditanam saat ini secara komersial, yaitu *Aloe Barbadensis Miller* dan *Aloe aborescens*. Lidah buaya memainkan peran dalam pengobatan dan perawatan kesehatan sejak 4 abad. Konon ketika dokter Yunani kuno memperoleh lidah buaya dari pulau Socotra di Samudera Hindia. Alexander Agung pada 333 SM diminta atasannya Aristoteles merebut Pulau Socotra sebagai persediaan lidah buaya yang diperlukan untuk merawat tentaranya yang sakit. Ladang lidah buaya direbut karena sebagai pencahar dan penyembuh luka terbaik di Mesir Papyrus Ebers dari 1552 SM. Penggunaan komersial dari lidah buaya adalah kandungan zat Antraquinon yang terdapat pada kulit dan gel (Karkala Manvitha, 2013).

Tahun 50-an bahan lidah buaya menjadi komoditas berguna sebagai dasar pangan dan produk kesehatan. Pada tahun 1964, Dr. Bill C. Coates seorang apoteker di Dallas, Texas, Amerika Serikat, mendedikasikan dirinya untuk mempelajari rahasia kimia tanaman lidah buaya dan melakukan apa yang belum pernah dilakukan selama 1 abad. Tahun 1968 ia berhasil Mengekstrak “Gel” secara alami dan tetap mempertahankan potensi penyembuhan alaminya. Sejak itu, penelitian-penelitian baru terkait manfaat lidah buaya banyak dilakukan oleh ilmuan lain (Karkala Manvitha, 2013). Adapun ciri-ciri tumbuhan lidah buaya yang sudah siap di panen menurut (Ninna.L, 2019) :

1) *Ukuran dan berat lidah buaya*

Pelepah lidah buaya yang panjangnya minimal 50 cm dengan berat sekitar 10-20 ons per batang. Pelepah lidah buaya berukuran besar namun timbangannya ringan biasanya memiliki kandungan mineral yang lebih sedikit dan kurang manfaat yang maksimal dari lidah buaya tersebut.

2) *Usia panen lidah buaya*

Lidah buaya siap dipanen pada usia tumbuh 8 – 10 bulan, dan ketebalan daun 4 cm – 5 cm, dengan berat basah tiap pelepah 300 g – 600 g.

3) *Warna lidah buaya*

Untuk mendapatkan tingkat kematangan yang pas/cukup dan sempurna pilih lidah buaya yang berwarna hijau agak tua, pelepah hijau muda artinya belum matang, sedangkan berwarna kekuningan sudah terlalu matang dan kandungannya berkurang.

2. Morfologi Tumbuhan Lidah Buaya

Morfologi tumbuhan lidah buaya menurut Sahu (2013) sebagai berikut :

1) Akar

Berakar dan menyebar pada batang bagian bawah pelepah, tumbuh kesamping dan rentan roboh karena akarnya yang tidak terlalu kuat untuk menahan beban pelepah lidah buaya yang semakin besar dan semakin berat.

2) Batang

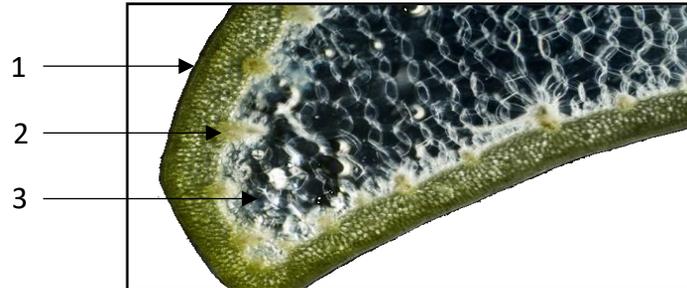
Batang lidah buaya tidak terlalu besar dan relatif pendek berukuran sekitar 10 cm, dikelilingi daun tebal dengan ujung runcing mengarah ke atas.

3) Daun/Pelepah

Daun berhadapan dan mempunyai bentuk yang sama. Daun lidah buaya tebal dan berbentuk roset dengan ujung yang meruncing mengarah ke atas dan tepi daun yang memiliki duri. Tinggi daun berdaging warna bening dan memiliki tiga lapisan yang dapat diidentifikasi. Bahan aktif dari setiap 3 lapisan daun lidah buaya menurut (Sahu et al., 2013) :

1. *Lapisan Pelindung Luar Daun*. Kutikula tebal atau kulit yang berjumlah sekitar 20%-30% dari berat seluruh daun tanaman. Ini terdiri dari hingga 18 lapisan sel sebagai pelindung sintesis karbohidrat dan protein serta mengandung banyak vitamin.
2. *Lapisan Tengah Daun*. Lateks kuning pahit yang mengandung aloin dan glikosida.

3. *Lapisan Dalam Daun*. Lapisan paling dalam dari gel daun mengandung 99% air, glukomanan, asam amino, lipid, sterol dan vitamin aktif lainnya yang berpotensi termasuk vitamin, enzim, mineral, gula, lignin, saponin dan asam amino.



Gambar 2.2. Lapisan Daun Lidah Buaya
 Bagian melintang daun memperlihatkan tiga lapisan sel (1.lapisan pelindung luar, 2.lapisan tengah dan 3.lapisan dalam yang tidak berwarna)
 Sumber. (Sahu et al., 2013)

4) Bunga

Bunga lidah buaya memiliki warna yang bervariasi, berada di ujung atas pada tangkai yang keluar dari ketiak daun dan bercabang. Bunga pada lidah buaya mampu bertahan 1-2 minggu. Setelah itu, bunga akan mengalami perontokan dan tangkai pada bunga akan mengering.



Gambar 2.3 Morfologi Tumbuhan Lidah Buaya
 (a) Bunga, (b) Daun, (c) Batang, (d) Akar

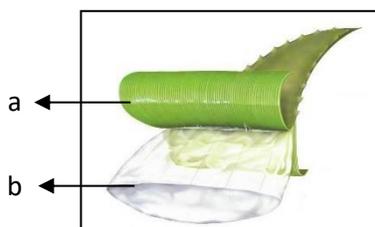
Yang dapat dimanfaatkan sebagai obat dari lidah buaya adalah (Sanghi, 2015) :

a. Kulit dan Eksudat

Bagian terluar tipis berwarna hijau dan eksudat merupakan cairan latex berwarna kuning mengandung aloin.

b. Gel

Bagian daging/isi dari lidah buaya tidak memiliki warna (transparan) dan tidak berbau.



Gambar 2.4 Komponen Daun Lidah Buaya
(a)Kulit dan eksudat dan (b) Gel

3. Kandungan Tumbuhan Lidah Buaya

Lidah buaya memiliki kandungan enzim yang tinggi (± 92 enzim) yang menjadikannya sumber daya langka dan berharga. Lidah buaya sebagian besar mengandung air (90-99.5%), 16 polisakarida, 75 nutrisi dan 200 senyawa aktif termasuk 20 mineral, 18 asam amino, dan 12 vitamin (Rajeswari, et al, 2012).

Tabel 2.3 Komposisi aktif kimia dan sifat yang terkandung dalam lidah buaya :

Grup kimia	Konstituen	Properti dan aktivitas
Asam amino	20 dari 22 asam amino yang dibutuhkan dan 7 dari 8 yang sangat penting	Blok dasar pembangun protein dalam tubuh dan jaringan otot
Enzim	Anthranol, barbaloin, asam chrysophanic, minyak ethereal, ester cinnamonic acid, isobarbalion, resistannol	Aktifitas anti jamur, kram perut, anti virus
Antrakuinon	Anthracene	Analgesik, antibakteri, pencahar
Steroid	Kolesterol, lupeol, camp sterol, sistesterol	Inflamasi, antikanker, antiseptic, analgesic
Hormon	Auksin dan giberelin	penyembuhan luka dan antiinflamasi
Salisilat AC id	Senyawa aspirin	Analgesik
Saponin	Glikosida	Antiseptic dan pembersih
Mineral	Kalsium, kromium, tembaga, besi, mangan, kalium, natrium dan seng	Pertumbuhan tulang dan akar
Flavonoid	Flavonoid	Anti-hyperglikemia
Gula	Monosakarida (glukosa & fruktosa) Polisakarida (glikomanan atau polimnosa)	Menurunkan gula darah, pencahar
Vitamin	A, B, B12, C, E, asam folat dan colin	Antioksidan & menetralkan radikal bebas

(Bharadwaj et al., 2018) dan (Tiwari & Upadhayay, 2018)

Kandungan zat gizi kulit dan gel lidah buaya dalam 100 gram berdasarkan hasil penelitian (Oliver Grundmann, BPharm,ms, 2012) :

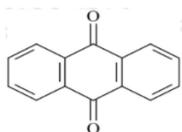
Tabel 2.4 Komponen 100 gr lidah buaya

Komponen	Jumlah
Air	99.510 %
Lemak	0.067 %
Karbohidrat	0.043 %
Protein	0.038 %
Vitamin A	4.594 %
Vitamin C	3.476 %
Total padatan terlarut	0.490 %

4. Tumbuhan Lidah Buaya Sebagai Laksansia/Pencahar

Laksansia/laksatif adalah sebutan bagi senyawa/zat yang berfungsi untuk pencahar atau senyawa yang dapat merubah pada konsistensi fesses (James L. Hutchinson & San Mateo, 2013). Laksansia adalah senyawa yang dimanfaatkan untuk mengatasi masalah sembelit/konstipasi bersifat hidrofilik/osmotik yang dapat meningkatkan retensi cairan dalam usus sehingga menyebabkan konsistensi lebih lembek dan mempercepat waktu transit usus. Salah satu zat yang berperan penting sebagai laksatif pada lidah buaya adalah atrakuinon dan glukomanan (Shebi & Preetha, 2017).

Antrakuinon/*Anthraquinone* merupakan senyawa organik aromatik dengan formula $C_{14}H_8O_2$. Termasuk jenis isomer sebagai turunan kuinon(Ulfah et al., 2018) (Karkala Manvitha, 2013). Fungsi Antrakuinon sebagai pencahar (purgativum) cara kerjanya memberi efek karminatif (mengeluarkan gas didalam perut) dan mengurangi kecenderungan mulas/kembung (Ulfah et al., 2018).



Gambar 2.5 Struktur Dasar Anthrakuinon
(sumber: (Sahu et al., 2013))

Antraquinon berfungsi sebagai laksatif terbaik, senyawa yang membantu memperbaiki komposisi bakteri sehat di pencernaan dan meningkatkan retensi cairan dalam feses. Antraquinon juga berperan untuk mengaktifkan gerak peristaltik usus serta mendorong sisa makanan/feses keluar (Ulfah et al., 2018). Antraquinon merupakan laksansia poten, bekerja mempengaruhi motilitas desenden hingga terjadi percepatan waktu transit di kolon dan adanya proses sekresi mukus/klorida peningkatan volumen cairan (Radha & Laxmipriya, 2015).

Penelitian oleh ulfah sulistiana (2018) menyatakan bahwa akan terjadi perubahan aroma dan warna feses setelah mengkonsumsi suplemen/makanan yang mengandung antraquinon, diakibatkan kinerja dari antraquinon memberi efek pembusukan yang maksimal terhadap bakteri usus. Akibatnya fasses akan terjadi perubahan tampilan (Ulfah et al., 2018). Hasil penelitain studi in vitro dan in vivo pada tikus dilakukan oleh alfi Ramadhanti (2018) menunjukkan cara kerja antraquinon sebagai laksatif dengan mengaktifkan *emodin-9-anthrones* dalam mengurangi penyerapan air dari lumen usus untuk menghambat aktivitas Na^+ , K^+ *adenosine triphosphatase* (ATPase) merangsang sekresi air dengan meningkatkan permeabilitas paraseluler di mukosa kolon (alfi ramadhanti, 2016).

Glukomanan merupakan senyawa jenis gula kompleks dan serat larut efektif mengatasi konstipasi (Behera & Ray, 2016). Glukomanan memberi efek pergerakan usus serta tidak menimbulkan efek samping yang dirasakan (Kumar & Yadav, 2014). Glukomanan dapat memproduksi bakteri yang menguntungkan seperti bifidobakteria dan asam laktat (Tiwari & Upadhayay, 2018). Sehingga buang air besar lebih teratur, mengubah konsistensi dan pergerakan feses lebih

cepat (Wei, 2019). Glukomanan terkandung dalam gel lidah buaya, didukung oleh penelitian Hayeeawaema (2020) kandungan glukoman tersebar terdapat pada lidah buaya (60%) dan tanaman porang (45-65%) berfungsi merangsang paristaltik usus menjadi lancar dan mengatasi konstipasi (Hayeeawaema et al., 2020).

Banyak jenis tumbuhan teridentifikasi dapat memberi efek pencahar. Namun tinjauan jenis tumbuhan paling efektif dalam terapi penyembuhan konstipasi adalah lidah buaya (*aloe vera*), dengan masa aktivasi paling singkat yaitu dalam waktu 1-3 jam (Hong et al., 2018). Efek pencahar dari lidah buaya lebih kuat dari ramuan lainnya, termasuk senna, cascara atau akar rhubarb (Sajjad & Subhani Sajjad, 2014).

Efektifitas laksatif dapat diketahui dengan cara mengamati frekuensi defekasi 6 jam pertama setelah perlakuan dan menghitung konsistensi yang ditentukan oleh kandungan air, yaitu selisish berat feses basah dan berat kering dalam persen (%) dikatagorikan berikut menurut (Ramkumar et al., 2015) :

- Keras (k) : kadar air <45%
- Normal (n) : kadar air 45%-56%
- Agak lembek (al) : kadarair 57%-68%
- Lembek (l) : kadar air 69%-80%
- Cair (c) : kadar air >80%

Katagori kontipasi yaitu dengan kadar air <45%, katagori normal yaitu dengan kadar air 45%-68% dan katagori diare yaitu dengan kadar air >69% (Behera & Ray, 2016).

5. Kontraindikasi Tumbuhan Lidah Buaya

Efek pencahar dari getah lidah buaya telah lama dikenal dan telah digunakan secara empiris untuk meredakan sembelit. Peneliti pertama kegunaan terapeutik lidah buaya adalah Dioscorides, seorang dokter Yunani abad pertama Masehi. Selanjutnya latex lidah buaya digunakan secara luas dalam sediaan pencahar herbal di banyak negara. Dengan demikian, sejumlah efek samping akibat konsumsi lateks telah dilaporkan dalam studi klinis (Shamsi et al., 2019).

Kebanyakan herbalis merekomendasikan agar lidah buaya dihindari bagi kelompok rentan terhadap efek dari latex, seperti wanita hamil, menyusui dan wanita selama masa menstruasi (Radha & Laxmipriya, 2015). Sebagaimana (Tiwari & Upadhyay, 2018) dalam penelitiannya mengatakan latex pada lidah buaya harus dihindari selama kehamilan dan selama menyusui. Adanya kandungan aloin yang sifat katarsisnya dapat merangsang kontraksi rahim, sehingga meningkatkan risiko persalinan prematur, keguguran atau kecacatan. Bagi ibu menyusui risiko ekskresi dalam ASI menyebabkan diare pada bayi (Chabib et al., 2015).

Cairan kuning berlendir yang mengandung aloin terdapat 30-70% dari jumlah komponen satu pelepah lidah buaya, jenis nya terdiri atas aloin barbaloin dan aloin isobarbaloin (Ir. Luluk Sutji Marhaeni, 2014). Aloin ditemukan pada latex & tidak ditemukan dalam gel (Sari et al., 2020).



Gambar 2.6 Letak aloin dalam lidah buaya
Sumber : (Ir. Luluk Sutji Marhaeni, 2014)

Namun pada jurnal "*Pharmacognosy and Phytochemistry. The Miracle Plant (aloe vera) Its Medicinal and Traditional Uses in India 2012*". Lidah buaya akan tidak berbahaya, atau tidak menimbulkan efek samping bagi wanita hamil dan menyusui asalkan kandungan "aloin" pada lapisan latex (getah kuning) telah dihilangkan dengan pemrosesan. Dan terbukti pula tidak ada data karsinogenisitas yang tersedia untuk bagian gel pada lidah buaya sehingga aman di konsumsi oleh siapa saja (Guo & Mei, 2016).

6. Lidah Buaya Terhadap Keamanan Pertumbuhan Fetus

Komponen lidah buaya terdiri dari getah kuning (latex) mengandung zat aloin yaitu senyawa kimia yang terbukti memiliki sifat teratogenik, yang dapat berdampak pada malformasi pada sel/fetus yang dikandung selama kehamilan. Menurut (Soenardirahardjo, 2017) gangguan dari sifat teratogenik tersebut mempengaruhi mekanisme gangguan terhadap asam nukleat, replikasi dan transkripsi/translasi RNA. Mekanisme zat teratogen dibagi 3 menurut (Poernomo, 2017) yaitu:

1) Mekanisme teratogenik dalam tubuh maternal

Perkembangan janin dibagi menjadi pembentukan blastogenesis, organogenesis, histogenesis dan pematangan fungsional. Selama fase pembentukan blastogenesis, proses utama pembelahan sel, paparan zat teratogenik menyebabkan malformasi organ. Jenis malformasi tergantung pada jenis zat malformasi. Histogenesis dan pematangan fungsional bergantung pada suplai nutrisi dan diatur oleh berbagai sistem endokrin (Poernomo, 2017).

2) *Mekanisme teratogenik dalam plasenta*

Plasenta berperan sebagai jalur penting metabolisme obat. Menurut (Soenardirahardjo, 2017) ada dua mekanisme perlindungan kepada janin dari keterpaparan obat dalam sirkulasi darah maternal :

- a) Plasenta sebagai membran permeabel dan sebagai tempat metabolisme beberapa obat yang pasti melewatinya. Jaringan plasenta mengalami beberapa jenis reaksi oksidasi aromatik yang berbeda. Di sisi lain, kapasitas metabolisme plasenta ini mengarah pada pembentukan atau peningkatan jumlah metabolit toksik.
- b) Sekitar 40-60% obat masuk ke aliran darah melalui vena umbilikalis lalu ke hati janin, dan sisanya tidak melewati hati janin. Obat yang masuk ke sirkulasi hepatic dapat dimetabolisme sebelum memasuki sirkulasi janin, dan di dalam plasenta obat tersebut mengalami proses perubahan biotransformasi, yaitu metabolisme obat yang berproses dalam tubuh dan mengubah struktur kimia suatu obat yang dikatalisis oleh enzim. Selama proses ini, molekul bahan aktif berubah menjadi lebih polar. Dengan kata lain, sangat larut dalam air, rendah larut dalam lemak dan mudah dikeluarkan dari ginjal. Selain itu, karena obat umumnya tidak aktif, perubahan biotransformasi memainkan peran yang sangat penting dalam menghentikan efek obat (Soenardirahardjo, 2017).

3) *Mekanisme teratogenik dalam embrio*

Paparan zat toksik teringan pada tubuh embrio biasanya ditunjukkan dengan adanya penurunan bobot tubuh fetus dengan mekanisme berikut :

- a) Toksisitas selama embriogenesis dan pertumbuhan meliputi proses proliferasi, diferensiasi, migrasi sel dan organogenesis. Proses ini terjadi secara berurutan, saling berhubungan dan dikendalikan oleh isyarat informasi, dan dicetak oleh DNA.
- b) Penghambatan embriogenesis atau embriogenesis abnormal berakhir dengan pembentukan individu yang berbeda. Dasar dari perkembangan abnormal adalah malformasi, stunts, hipofungsi, dan kematian. Embrio yang terpapar efek toksik senyawa tertentu dapat mengalami perubahan sitologi dan akhirnya menjadi janin yang cacat (Poernomo, 2017).

Apabila terdapat zat teratogen (aloin) dari lidah buaya yang dapat masuk melalui salah satu dari 3 mekanisme penyerapan maka dapat berdampak pada keamanan pertumbuhan fetus secara normal.

7. Teh Lidah Buaya

Masyarakat Indonesia khususnya sangat menggemari minuman teh baik dalam keadaan dingin maupun hangat karena memberi efek menyegarkan. Telah lama teh diyakini dapat memberi banyak keuntungan bagi kesehatan khususnya dari tumbuhan herbal (Rusanti & Hendrawati, 2017). Berbagai jenis teh dikalangan masyarakat seperti teh hijau, teh pucuk daun, teh oolong, teh hitam dan teh herbal. Teh herbal adalah minuman hasil seduhan dari bunga, biji, daun bahkan akar dari berbagai macam tumbuhan yang diyakini dapat memberi efek tertentu, yang dikeringkan dan tidak mengandung daun teh (*Camellia sinensis*) (Sari et al., 2020). Lidah buaya memiliki potensi untuk diolah menjadi sediaan teh herbal.

Cara pembuatan teh lidah buaya :

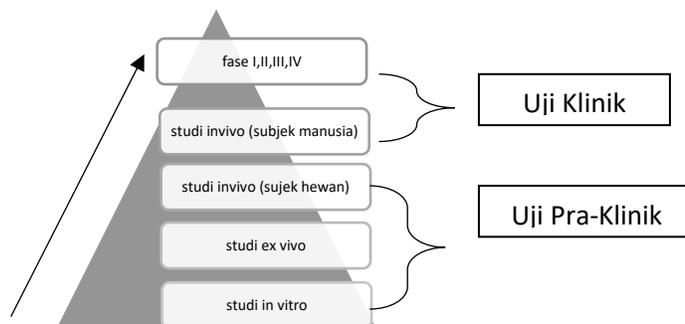
1. Melakukan sortasi dan pencucian awal pelepah lidah buaya pada air mengalir
2. Mengupas dan memisahkan antara kulit luar dan bagian daging/gel
3. Mencuci kembali kulit dan gel di air mengalir sampai getah kuning hilang
4. Memotong bagian kulit sebesar 1 cm dan bagian gel agak menipis agar proses pengeringan lebih efektif dan cepat. Dalam penelitian (Satriadi et al., 2015) Ukuran potongan 1 cm menunjukkan nilai rata-rata aktivitas senyawa tertinggi, sedangkan 2 cm menunjukkan nilai terendah teh kulit lidah buaya.
5. Mencuci ulang pada air mengalir untuk memastikan getah kuning hilang
6. Melakukan proses pengeringan dilakukan secara manual di bawah terik matahari selama 3-7 hari (Satriadi et al., 2015). Dan secara digital menggunakan oven simplisia suhu 50-60°C selama 7 hari, (Edy Hartulistiyoso, 2011). Waktu, suhu pengeringan dan besar potongan yang tidak seragam mengakibatkan kualitas teh berbeda untuk mendapatkan karakteristik teh kulit lidah buaya terbaik. Suhu pengeringan yang terlalu tinggi mengakibatkan kerusakan pada kandungan lidah buaya (Satriadi et al., 2015).
7. Menyimpan kulit dan gel yang sudah mengering dalam toples jar. Sediaan kulit dan gel yang sudah dikeringkan dapat bertahan selama \pm 3 bulan pada suhu ruangan (Prabawati & , Sukatiningsih, 2014).
8. Memanaskan 125 ml air hingga mendidih kemudian masukkan 25 gr bahan kulit dan gel yang sudah dikeringkan lalu diaduk, tutup dan diamkan selama 5 menit hingga didapatkan warna hijau kecoklatan (Erik Lukman, Akhmad Mustofa, 2020).
9. Menyaring ampas dan teh lidah buaya siap diminum

C. Tinjauan Umum Prosedur Uji Pra-Klinik dan Klinik

1. Konsep Uji Pra-Klinik dan Klinik

Peningkatan pemanfaatan obat herbal sebagai terapi komplementer yang tidak disertai keamanan dan kualitas baik akan merugikan pengguna. Pemerintah kesehatan melalui BPOM RI telah mengatur pemanfaatan obat herbal pada peraturan no 13 tahun 2014 mengenai “Pedoman Uji Klinik Obat Herbal” (Jawi, 2014).

Menurut (Teguh Wahyu Sardjono, 2019) penemuan obat atau herbal baru harus teruji untuk membuktikan kebenarannya melalui sebuah uji pra-klinik sebelum pada akhirnya digunakan secara luas. Tujuannya adalah untuk memastikan efektivitas, keamanan, efek samping serta dipastikan tidak menimbulkan malapetaka pada manusia dan golongan tertentu.



Gambar 2.7 Piramida tingkat uji klinik
Sumber : (Teguh Wahyu Sardjono, 2019)

Tahap dan jenis penelitian biologik menurut (Teguh Wahyu Sardjono, 2019) sebagai berikut :

1. Uji Prakinik

Tahap ini disebut uji pengembangan atau non-klinik untuk melihat efek farmakologik, dilakukan sebelum uji klinik pada manusia. Tujuannya

mendeteksi zat bahaya dan mengevaluasi keamanan obat atau herbal baru agar tidak merugikan manusia. Hingga calon produk dinyatakan layak bagi hewan percobaan maka dilanjutkan dengan uji klinik. Uji pra-klinik terbagi menjadi dua percobaan 2 yaitu:

- a. *In-vitro* dari bahasa latin artinya dalam gelas. Penelitian dilakukan di luar organisme hidup biasanya menggunakan tabung reaksi dengan objek kultur sel, bakteri atau organ terisolasi).
- b. *In-vivo* dari Bahasa latin artinya di dalam yang hidup. Konsep eksperimen dilakukan pada organisme hidup seperti hewan, tumbuhan dan manusia.

2. Uji klinik

Merupakan uji lanjutan dari pra-klinik yang bertujuan untuk pembuktian sebuah produk obat aman dan berkhasiat bagi manusia. Uji klinik dibagi 4 fase, yaitu :

- *Uji klinik fase I*

Calon obat diuji pada sample kecil yaitu sekitar 25-50 orang. Tujuannya agar dapat mengidentifikasi dosis maksimum yang masih dapat di toleransi oleh tubuh manusia. Kemudian dosis dinaikkan secara perlahan dua kali lipat dan terus meningkat hingga tampak efek teratogenik(Rahmatini, 2010).

- *Uji klinik fase II*

Menggunakan jumlah sampel sedang yaitu sekitar 100-200 orang. Dengan melihat efikasi obat pada reaksi suatu penyakit yang berpotensi memiliki efek samping terendah. Kemudian mengamati stabilitas sediaan obat dengan tahap IIA (menentukan dosis tepat) dan tahap IIB (menentukan efikasi obat).

- *Uji klinik fase III*

Menggunakan sampel berskala besar (mencapai ribuan) atau metode multicenter. Tujuannya melakukan perbandingan calon obat dengan obat yang sudah berstandar dan beredar. Bila dinyatakan sebanding maka calon obat dapat di terima dan layak diproduksi oleh industri sebagai legal drug dan dipasarkan dengan nama dagang tertentu.

- *Uji klinik fase IV*

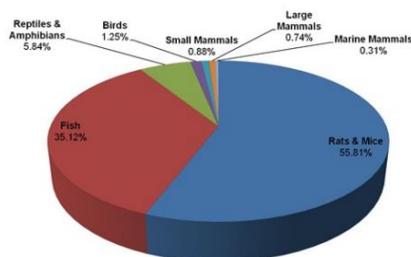
Disebut juga pengembangan pasca pemasaran (*post marketing surveillance*) dengan cara pengamatan pada pasien dari berbagai kondisi, usia, ras dalam jangka waktu yang lama (5-10 tahun) dan apabila dinilai kurang efektif maka obat dapat ditarik kembali.

2. Hewan uji

Tabel 2.5 presentase penggunaan tipe hewan percobaan

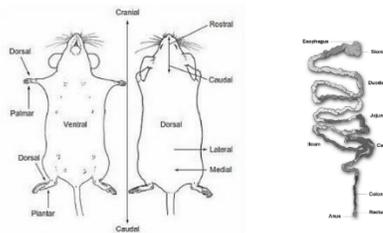
Tipe hewan	Jumlah	Presentase (%)
Rodentia	126.290	55,81
Ikan	61.792	35,12
Reptil dan ampibi	23.691	5,84
Burung	1.358	1,25
Mamalia besar	1.181	0,88
Mamalia kecil	1.778	0,74
Mamalia laut	360	0,31

Sumber : The University Of British Columbia (2013)



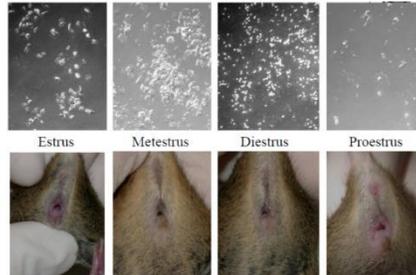
Gambar 2.8 frekuensi penggunaan hewan dalam penelitian

Data diatas menunjukkan hewan yang paling sering digunakan adalah mencit dengan presentase antara 40-80%, dikarenakan mencit memiliki struktur anatomi, fisiologis dan genetik yang mirip dengan tubuh manusia di antara kelompok hewan mamalia (Nugroho, 2018). Tikus memiliki banyak keunggulan sebagai hewan percobaan, seperti siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, karakteristik yang beragam, dan kemudahan penanganan. Menurut Arrington (1972) dalam (Rejeki et al., 2018) masa pertumbuhan mencit menggambarkan ciri-ciri mencit yang dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun. Mencit jantan dewasa memiliki berat 20-40 gram dan mencit betina memiliki berat 25-40 gram, istilah yang menggambarkan anatomi mencit. Cranial (ke arah kepala/tengkorak), rostral (ke arah hidung/moncong), caudal (ke arah ekor), ventral (ke arah perut), distal (ke arah kaki), proksimal (ke arah tubuh), dorsal (arah) ke tulang belakang), telapak tangan (ke arah telapak tangan atau telapak kaki). Saluran cerna mencit memanjang setelah rongga mulut sampai esofagus-gastrointestinal-kolon-rektum dan berakhir di anus (Veterinus et al., 2021).



2.9. Anatomi Tubuh dan Pencernaan Mencit
Sumber: (Conour 2014)

Mencit betina dan jantan berkopulasi selama masa estrus. Untuk mengetahui masa estrus dengan mengamati genitalia esterna (vulva) mencit betina yang membengkak dan kemerahan.



Gambar 2.10. Siklus estrus mencit
Sumber: (Conour 2014)

1. Fase distraksi terjadi selama 2 sampai 2,5 hari. Selama tahap disgenetik, terbentuk folikel primer yang belum tumbuh dan beberapa folikel yang telah mengalami pertumbuhan awal. Hormon estrogen masih rendah. Usap vagina menunjukkan bahwa sel epitel berinti dan sel darah putih mendominasi. Rahim berlendir, kelenjar berkontraksi dan tidak aktif, rahim berukuran kecil, dan lendir.
2. Siklus estrus adalah tahap persiapan yang ditandai dengan pertumbuhan folikel yang dikeluarkan oleh follicle-stimulating hormone (FSH), yang menyebabkan folikel cepat tumbuh menjadi folikel Graf. Pada tahap ini, kadar hormon estrogen meningkat dan hormon luteinizing (LH) siap terbentuk. Sel preestrus dicirikan oleh bentuk sel epitel bulat berinti, dengan atau sedikit leukosit. Proestrus berlangsung 2-3 hari. Tingkah laku tikus betina pada tahap ini mulai gelisah, namun keinginan untuk kawin tidak begitu besar. Fase ini berlangsung selama 12 jam.
3. Tahap panas ketiga berarti "kegilaan" atau "gairah". Hipotalamus dirangsang untuk melepaskan gonadotropin-releasing hormone (GRH). Hormon estrogen menyebabkan pola perilaku kawin pada tikus, dan gonadotropin merangsang

pertumbuhan folikel yang terpengaruh FSH, menyebabkan ovulasi. Kadar FSH lebih rendah dari kadar LH. Ketika hubungan seksual terjadi, tikus menjadi hamil.

4. Pada tahap rahim, keinginan tikus berkurang dan mulai berhenti. Karena rahim berkontraksi, ukuran rahim diminimalkan pada tahap ini. Di ovarium, korpus luteum secara aktif terbentuk. Fase ini berlangsung selama 6 jam. Hormon utama adalah hormon progesteron, yang diproduksi oleh korpus luteum.

Jenis perkawinan tikus berdasarkan rasio jantan-betina dibagi menjadi monogami, triplet dan harem. Monogami terdiri dari satu laki-laki dan satu perempuan, triogami terdiri dari satu laki-laki dan dua perempuan, dan harem laki-laki terdiri dari tiga atau lebih perempuan dalam 1 bak perkawinan. Kriteria mencit :

2.6 Kriteria Mencit *Mus Musculus.L*

Parameter	Keterangan	
Bobot	Berat badan Dewasa (betina 18-35 gr, jantan 20-40 gr) Fetus (1-1.5 gr) Panjang badan Dewasa (12-20 cm) Fetus (2-3 cm)	
Morfometri	Dewasa Ekor (8 -10 cm) Telinga (8 -12 cm) Tungkai depan (1.2-1.8 cm) Tungkai belakang (>2 cm)	Fetus Ekor (2-3 cm) Telinga (0,8-1.2 cm) Tungkai depan (0.5 cm) Tungkai belakang (1 cm)
Lama hidup	1-3 tahun	
Suhu	Tubuh (36.5 °C)	
Kebutuhan air minum	Ad. Libitium (6-7 ml/hari)	
Kebutuhan pakan	Pellet (4-5 gr/hari)	
Pubertas	28-29 hari	
Tipe siklus estrus	Poliestrus	
Lama siklus estrus	4-5 hari	
Estrus	9-20 jam	
Mekanisme ovulasi	Spontan	
Lama bunting	18-21 hari	
Jumlah fetus	6-15 ekor (rata-rata 6-8 ekor/kelahiran)	
Kotoran perhari	40-100 gr/hari	
Maturitas seksual	28-49 hari	

Sumber : (Veterinus et al., 2021)

Berat janin adalah salah satu parameter penting untuk dipantau dalam studi teratogenik. Berat janin dan penurunan panjang janin adalah bentuk paling ringan dari efek teratogenik. Berat badan dan panjang badan merupakan parameter yang sensitif untuk mengetahui pengaruh senyawa asing terhadap pertumbuhan janin (Rubiyati, Setiawan, 2016)

Perkembangan embrio mamalia dapat dibagi menjadi tiga tahap: praimplantasi, organogenesis, dan pembentukan janin. Dari sudut pandang toksikologi pertumbuhan, ketiganya sensitif teratogenik (Onainor, 2019).

Tabel 2.7 Dampak Pertumbuhan Fetus Mencit Berdasarkan Tahap Perkembangan

Usia Kebuntingan & Tahap Perkembangan	EFEK TERATOGENESIS PADA PERTUMBUHAN
<p>Hari ke 1-3 (Pra Implantasi) & Hari ke 4-6 (Implantasi)</p>	<p>dimulai dengan pemuahan, pembelahan, blastulasi, dan invaginasi awal. Efek samping yang dapat terjadi selama periode ini adalah adanya zat teratogenik yang dapat menyebabkan kematian embrio akibat kematian sebagian besar sel germinal. Tahap diferensiasi sel ini belum berkembang dan merupakan tahap pra-diferensiasi. Bahkan jika sel atau sekelompok sel rusak oleh penghancuran zat beracun, sel-sel sehat dapat membelah di sekitarnya dan menggantikan lokasi dan peran sel yang rusak. Embrio pulih dan perkembangan dapat berlanjut tanpa efek penyakit yang bertahan lama. Jika embrio tidak dapat mentolerir kerusakan, ia akan mati. Efek destruktif dari zat beracun pada embrio pra-implantasi tidak menyebabkan kelainan perkembangan.</p>
<p>Hari ke 7-16 (pembentukan struktur tubuh dan Organogenesis)</p>	<p>Sel menjalani diferensiasi intensif, rekrutmen dan organisasi. Sebagian besar sel menunjukkan perbedaan morfologi yang signifikan, dan adanya teratogen aktif pada tahap ini menyebabkan gangguan perkembangan organ dan menyebabkan banyak kelainan bawaan atau cacat yang diamati saat lahir. Jenis kelainan tergantung pada organ mana yang paling sensitif ketika zat teratogenik bekerja. Tidak semua organ rentan pada saat yang sama selama kehamilan. Dari hari ke-8 hingga ke-12, sebagian besar organ embrionik menjadi sangat rentan.</p>
<p>Hari ke 17-18 (Fetogenesis)</p>	<p>Sebagian besar organ yang terbentuk disebut janin. Selama ini, adanya zat teratogenik dapat menyebabkan kelainan pada otak, gangguan penutupan palatal, atau pseudohermaphoid. Jika zat beracun berpengaruh pada embrio ketika sebagian besar organ terbentuk, janin dapat terus tumbuh tanpa cacat, tetapi dapat memanasifestasikan dirinya dalam bentuk keterlambatan atau disfungsi pertumbuhan..</p>

3. Perhitungan Dosis dan Cara Pemberian Obat pada Hewan Uji

Data aplikasi dosis kuantitatif diperlukan untuk dapat mencapai efek farmakologis yang sama seperti obat pada semua spesies hewan percobaan (Ritter.M.James, 2012). Jika obat digunakan pada manusia, perhitungan konversi ini bahkan lebih diperlukan dan pendekatan terbaik adalah menggunakan rasio luas permukaan tubuh. Beberapa jenis hewan percobaan yang umum digunakan adalah yang berpola sesuai dengan proporsi permukaan tubuhnya. Selain itu, ditentukan pola perbandingan permukaan tubuh manusia (Refdanita et al., 2018).

Tabel 2.8. Konversi dosis berdasarkan perbandingan luas permukaan tubuh hewan coba

Hewan	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2,0 kg	Kera 4,0 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 g	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 g	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1,5 kg	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2,0 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
Kera 4,0 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12 kg	0.008	0.06	0.10	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

Sumber : D.R. Laurence & A.L. Bacharach, *Evaluation of Drug Activities : Pharmacometrics, 1964* dalam (Refdanita et al., 2018)

Berdasarkan tabel diatas maka untuk mencari jumlah dosis yang diperlukan yaitu dengan cara mengkonversi jumlah kebutuhan dosis sebenarnya pada manusia atau jenis hewan di kalikan ke rumus tabel pada jenis hewan yang akan di uji. Langkah-langkah yang dilakukan saat konversi dosis (Wahyuningsih, 2015) :

- 1) Lihat bobot (manusia/hewan) yang diketahui
- 2) Hitung dosis absolut, yaitu dosis yang sesuai dengan bobot pada tabel konversi.
- 3) Hitung dosis (manusia/hewan) yang dicari menggunakan faktor konversi.

Tabel 2.9. metode atau tehnik pemberian obat pada mencit

Metode	Cara pemberian	Gambar
Oral/mulut	Solusi obat diberikan dalam tabung oral. Sebuah probe oral dilekatkan pada langit-langit atas tikus dan perlahan-lahan dimasukkan ke dalam kerongkongan untuk memasukkan larutan obat.	
Subkutan	Kulit daerah tengkuk diangkat dan bagian bawah kulit dimasukkan obat menggunakan spuit 1 ml dan jarum ukuran 27G/0,4 mm.	
Intravena	Menit dimasukkan kedalam kandang restriksi mencit dengan ekor menjulur keluar. Agar terjadi dilatasi pembuluh darah ekor mencit di celup ke air hangat (28-30 °C) Jarum suntik yang digunakan nomor 24	
Intramuscular	Disuntikkan pada paha posterior dengan nomor jarum 24	
Intraperitoneal	Pada saat penyuntikan, kepala lebih rendah dari perut. Untuk mencegah jarum mengenai kandung kemih, suntikkan jarum pada sudut sekitar 100 derajat dari perut di area yang sedikit di luar garis tengah. Jangan menyuntikkan ke daerah yang terlalu tinggi untuk menghindari penyuntikan ke hati.	

Sumber: (Refdanita et al., 2018)

4. Pemusnahan Hewan Uji

Pemusnahan hewan laboratorium didasarkan pada kondisi lokasi dan kapasitas rumah potong hewan dan harus mempertimbangkan kondisi yang diperlukan untuk menghilangkan patogen. Metode yang umum digunakan untuk pemusnahan pasca-perlakuan menurut (Badan Pengawas Obat Dan Makanan, 2020) adalah:

- 1) *Rendering*. Proses penghancuran jaringan hewan uji secara mekanik dan pemanasan, meliputi penggilingan jaringan diikuti dengan pemanasan dan tekanan tinggi. Proses rendering jaringan menghasilkan produk yang dapat bermanfaat misalnya lemak dan protein yang steril.
- 2) *Insinerasi (Pembakaran)*. Teknik pembakaran diantaranya pirolisis, gasifikasi dan bentuk lain dari pemanasan, dengan penghancuran karkas secara utuh menjadi abu. Ruang pembakaran memiliki satu saluran dengan pembuangan gas yang bertujuan untuk membakar gas hidrokarbon dan partikel-partikel dari ruang pembakaran utama.
- 3) *Penguburan*. Pada metode ini seluruh bangkai dikubur dalam tanah dengan kedalaman yang aman dari risiko penggalian oleh hewan liar. Penguburan tidak dapat menginaktivasi seluruh patogen-patogen. Prosedur ini dapat dilakukan pada lokasi penelitian dan penyebaran penyakit lebih terkendali. Namun diperlukan kontrol lingkungan karena prosedur ini berpotensi mengkontaminasi air tanah (Badan Pengawas Obat Dan Makanan, 2020).

D. Hasil Penelitian Yang Relevan Tentang Tumbuhan Berpotensi Sebagai Laksatif/Pencahar

Tabel 2.10. Studi literatur hasil penelitian uji efektifitas tumbuhan sebagai laksatif/pencahar

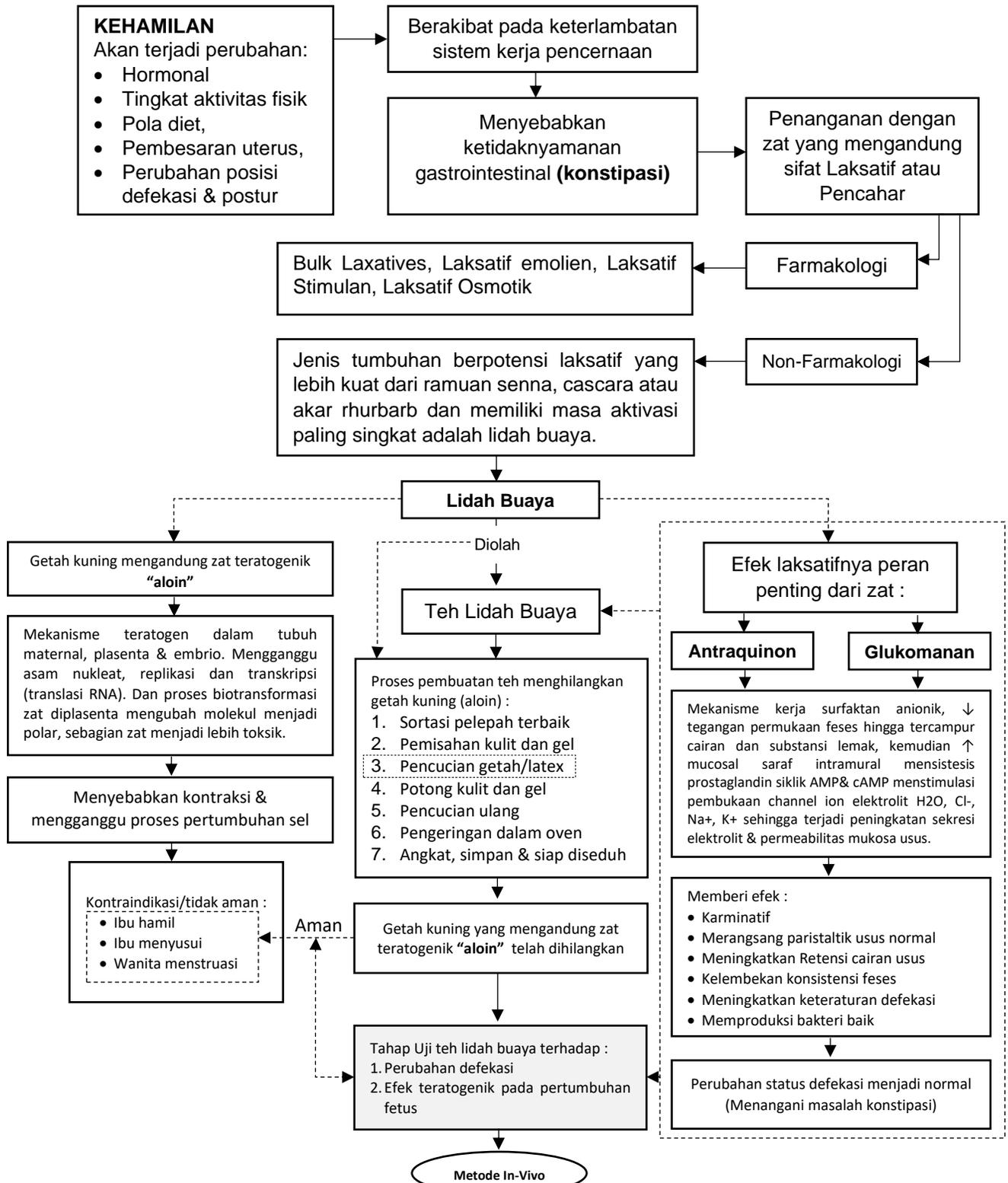
NO	JUDUL, AUTHOR & SUMBER	VARIABEL	SAMPLE DAN METODE PENELITIAN	HASIL DAN KESIMPULAN
1	<p>Banana Resistant Starch and Its Effects on Constipation Model Mice.</p> <p>Author : (Wang et al., 2014) College of Light Industry and Food Sciences, South China Guangzhou, China. DOI: 10.1089/jmf.2013.3016</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independen : Zat Pati buah pisang raja • Dependen : Obat Konstipasi 	<p>SAMPLE (50 ekor tikus jantan dewasa)</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL, Tikus dibuat konstipasi (diberi gambir selama 2 hari)</p> <p>Kelompok kontrol Kelompok A (diberi aquades 10 ml)</p> <p>Kelompok intervensi : Diberi zat Pati buah pisang raja</p> <p>Kelompok B (1,0 g/kg BB) Kelompok C (2,0 g/kg BB) Kelompok D (3,0 g/kg BB) Kelompok D (4,0 g/kg BB)</p> <p>Inervensi selama 5 hari, pengamatan defekasi setiap hari (2-3 jam setelah diberikan bahan uji)</p>	<p>Menunjukkan partikel zat pati buah pisang raja mampu meningkatkan dorongan gastrointestinal, paling efektif terlihat pada dosis 2,0 dan 4,0 g/kg BB untuk mempersingkat waktu defekasi dengan mudah. Efek mulai terlihat setelah 3-5 jam diberi intervensi.</p>
2	<p>Identification Of The Multiple Bioactive Derivatives And Their Endogenous Molecular Targets That May Mediate The Laxative Effect Of Rhubarb In Rats.</p> <p>Author : (Xie et al., 2020) Journal of Chinese Medical Sciences (2020) doi.org/10.1016/j.jtcms.2020.04.004</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independen : Identifikasi Zat laksatif tumbuhan <i>Rhubarb</i> (Batang pohon Talas) • Dependen : Aktivasi pencahar pada mencit yang konstipasi 	<p>SAMPLE (10 tikus Sprague-Dawley jantan BB ± 20 g)</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL, Tikus dibuat sembelit dengan loperamide selama 2 hari.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok kontrol Dulcolax oral 2 mg/kg BB • Kelompok intervensi Diberi ekstrak tumbuhan rhubarb (batang pohon talas) selama 7 hari feses di uji aktivasi pada 10 zat larutan referensi. Sampel tinja seberat 20 mg diekstraksi pada 200 mL metanol 80% dan divorteks (30 menit). Disentrifugasi dilarutkan 200 L metanol 50%, kemudian disentrifugasi pada suhu 4 C selama 10 menit. 	<p>Membuktikan bahwa antrakuinon dan anthrones dalam tumbuhan rhubarb dapat dimetabolisme untuk menghasilkan senyawa bioaktif yang memiliki efek pencahar dengan mengikat c-kit, 5-HT4 dan/atau AQP3. Dan terbukti bahwa ekstrak rhubarb meningkatkan ekspresi c-kit dan 5-HT4, dan mengurangi AQP3 di usus besar tikus. Efek mulai terlihat setelah 4-7 jam diberi intervensi</p>
3	<p>Amelioration Of Gut Dysbiosis And Gastrointestinal Motility By Konjac Oligo-Glucomannan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independen : Daun konjac oligo-glukomanan 	<p>SAMPLE 40 ekor mencit</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL, Tikus diinduksi loperamide, diberi perlakuan selama 14 hari 4 kel :</p>	<p>Hasil : Kelompok intervensi terbukti perbedaan dalam meningkatkan frekuensi buang air besar dan transit usus halus dibandingkan dengan kelompok kontrol.</p>

<p>On Loperamide-Induced Constipation In Mice.</p> <p>Author : (Hayeewaema et al., 2020) Biology And Microbiota Research Unit, Prince Of Songkhla, Thailand</p> <p>https://doi.org/10.1016/j.jnut.2019.110715 2019 Elsevier</p>	<p>• Dependen : Perbaikan dysbiosis usus & motilitas gastrointestinal pada mencit konstipasi yang diinduksi loperamide</p>	<p>Kelompok kontrol :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok 1 (kontrol negatif) diberi Bifidobacterium • Kelompok 2 (kontrol positif) diberi lactulosa. <p>Kelompok intervensi : Daun konjak glukomanan (KGM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok 3 (100 mg/gr BB) • Kelompok 4 (200 mg/gr BB) <p>Fesses dikumpulkan , kadar air diukur dengan menimbang tinja basah dan dikeringkan pada suhu 100 derajat C selama 30 menit.</p>	<p>Dosis terbaik terapi daun konjak glukomanan ditunjukkan pada kelompok 4 (200 mg/br BB) dengan demikian semakin tinggi dosis semakin berpotensi sebagai pencahar prebiotik dan stimulan untuk meredakan dan mencegah dari sembelit. Efek mulai terlihat setelah 4-5 jam diberi intervensi</p>
<p>4 Laxative Potential of The Konjac Flour (<i>Amorphophallus muelleri Blume</i>) in Treatment of Loperamide Induced Constipation on Sprague Dawley Rats.</p> <p>Author : (Widjanarko et al., 2013)</p> <p>International Journal of Medical Science and Engineering Vol:7 No:11, 2013</p>	<p>• Independen : Tepung Konjak (<i>Amorphophallus muelleri Blume</i>)</p> <p>• Dependen : Pengobatan Konstipasi</p>	<p>SAMPLE 25 ekor tikus albino jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) strain <i>Sprague Dawley</i> yang konstipasi dengan berat badan 175-250 gr.</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL. Tikus dibuat konstipasi (diberi loperamide oral 1ml selama 3 hari), dan diberi perlakuan pada hari ke 4 dan 5. Dibagi dalam 5 kelompok :</p> <p>Kelompok kontrol :</p> <ul style="list-style-type: none"> • kelompok 1 (kontrol normal) tidak diberi tepung konjak. • kelompok 2 (kontrol sembelit) tidak diberi tepung konjak. <p>Kelompok intervensi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok 3 (diberi tepung konjak 300 mg/kg BB) • Kelompok 4 (diberi tepung konjak 600 mg/kg BB) • kelompok 5 (diberi Bisacodyl (Dulcolax) 0,75 mg/kg lanjut pengukuran gastrointestinal transit ratio pada hari keenam. 	<p>Hasil : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio kelompok kontrol konstipasi dan ontrrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian loperamide tidak berpengaruh pada rasio transit gastrointestinal. Diet tepung konjak meningkatkan pergerakan gastrointestinal dibandingkan dengan Dulcolax (obat pencahar standar). Dan dosis 600 mg/kg BB menunjukkan tindakan pencahar yang lebih baik daripada dosis 300 mg/kg BB. Efek mulai terlihat setelah 4-5 jam diberi intervensi.</p>
<p>5 Aloe vera sp effects on the intestinal motility of Wistar rats, 2016. Author : (Bueno et al., 2016)</p>	<p>• Independen : Aloe vera (lidah buaya)</p> <p>• Dependen :</p>	<p>SAMPLE 21 ekor tikus putih</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL Semua tikus dibuat konstipasi (induksi gambir 2 hari)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kel 1 = diberi 1.0 ml aquades 	<p>Menunjukkan perbedaan pada tiga kelompok hewan eksperimen serupa dalam berat, panjang usus dan jarak yang ditempuh dengan metode Transit Entestinal.</p>

<p>Universitas Marília (UNIMAR), Castro Alves, Marília-São Paulo, Brasil. Jilid 1; Edisi 2; Mei 2016; ISSN: 2455-7404</p>	<p>Transit entestinal pada mencit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kel 2 = diberi 1,0 ml bisacodyl • Kel 3 = diberi 1,0 ml aloe vera <p>Intervensi selama 5 hari dan menilai dengan Metode Transit Entestinal. Menghitung rasio normal jarak marker panjang usus seluruhnya (pylorus- rectum).</p>	<p>Membandingkan motilitas usus terbaik diperoleh pada kelompok 3 (kelompok 1,0 aloe vera) bila dibandingkan dengan kelompok lainnya. Efek pada aloe vera mulai terlihat setelah 2-3 jam diberi intervensi.</p>
<p>6 Laxative potential of the ethanolic leaf extract of aloe vera (L) Brum.f.in wistar rats with loperamide-induced constipation in Nigeria.</p> <p>Author : (Ashafa et al., 2011) Journal of natural pharmaceuticals DOI: 10.4103/2229-5119/86268</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independen : Ekstrak lidah buaya dan Gaviscon (obat pencahar) • Dependen : Konstipasi pada mencit 	<p>SAMPLE 36 ekor tikus albino jantan</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL Tikus dibuat konstipasi (loperamide oral 3 mg/kg/BB. 0,9% natrium klorida selama 3 hari). intervensi 5 hari diamati selama 6 jam pertama dihari ke-5.</p> <p>Kelompok kontrol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kel. 1 (obat gaviscon/ pencahar) <p>Kelompok intervensi (diberi ekstrak lidah buaya)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kel. 2 (dosis 50 mg/hari) • Kel. 3 (dosis 100 mg /hari) • Kel. 4 (dosis 200 mg/hari) 	<p>Pengobatan tikus sembelit dengan ekstrak lidah buaya lebih baik dibandingkan dengan pemberian obat pencahar (gaviscon). Ekstrak lidah buaya dengan dosis 200 mg/kg BB lebih efektif meningkatkan motilitas usus, meningkatkan volume tinja, dan menormalkan berat badan pada tikus yang mengalami konstipasi. Efek mulai terlihat setelah 1-2 jam diberi intervensi.</p>
<p>7 Pengaruh pemberian variasi dosis seduhan bubuk kopi robusta manggarai terhadap efek laksatif pada mencit putih betina</p> <p>Author : (Keraru, 2017) Journal ilmu pengetahuan alam Univ. sanata dharma Jogjakarta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independen Kopi robusta manggarai • Dependen Konstipasi pada mencit 	<p>SAMPLE 20 ekor mencit betina putih</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL Tikus dibuat konstipasi (gambir 5 ml@ekor selama 2 hari). Dibagi 5 kelompok. Intervensi selama 7 hari</p> <p>Kelompok kontrol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kel.1 air hangat 5 ml/200gBB (negatif). • Kel.2 dulcolax 0,252 mg/200gBB (positif) <p>Kelompok intervensi (diberi kopi robusta manggarai)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kel. 3 (dosis 0.15 g/200gBB/hari) • Kel. 4 (dosis 0.3 g/200gBB/hari) • Kel. 5 (dosis 0.6 g/200gBB/hari) 	<p>Kopi Robusta Manggarai memiliki efek pencahar yang ditunjukkan dengan frekuensi defekasi rata-rata yang tinggi dan konsistensi feses dalam kategori normal dibandingkan dengan kelompok kontrol. Efek optimal dapat diperoleh dengan mencelupkan pada dosis 0.3g/200g BB. Efek penurunan kopi Robusta Manggarai berasal dari metabolit kafein, senyawa teofilin, yang melemaskan otot polos saluran pencernaan.</p>
<p>8 Antibacterial And Laxative Activities Of Strictinin Isolated From Pu'er Tea (<i>Camellia Sinensis</i>).</p> <p>Author :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independen : aktivitas laksatif dari teh Pu'er (<i>Camellia sinensis</i>) • Dependen : 	<p>SAMPLE 30 ekor tikus Sprague Priae Dawley dengan berat 200-250 g</p> <p>METODE STUDI EKSPERIMENTAL,</p>	<p>Hasil : Teh Pu'er (<i>Camellia sinensis</i>) ditemukan mengandung strictinin. Dan berefek pada feses tikus yang lebih banyak , konsistensi lembek daripada tikus di kelompok yang tanpa pengobatan. Dosis strictinin yang lebih tinggi</p>

<p>Hsieh SK, Xu JR, Lin NH, et al (2016)(Hsieh et al., 2016) Department of Veterinary Medicine, Taichung, Taiwan, http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2016.03.014</p>	<ul style="list-style-type: none">• Obat pencahar pada mencit yang konstipasi diinduksi loperamide	<p>Semua tikus dibuat konstipasi dengan menginduksi loperamide, dan secara acak membagi dalam 3 kelompok :</p> <p>KEL.1 tidak diberi obat KEL.2 diberi teh Pu'er dosis 0,25 g/kg KEL.3 diberi teh Pu'er dosis 0,5 g/kg</p> <p>Diobservasi selama 24 jam dicatat. Kotoran tikus dikumpulkan setiap 2 jam selama 12 jam pertama dan terakhir pada 24 jam.</p>	<p>(0,5 g/kg) terbukti memiliki efek pencahar yang lebih baik daripada dosis yang lebih rendah (0,25 g /kg). Efek mulai terlihat setelah 3 jam diberi intervensi.</p>
---	--	--	---

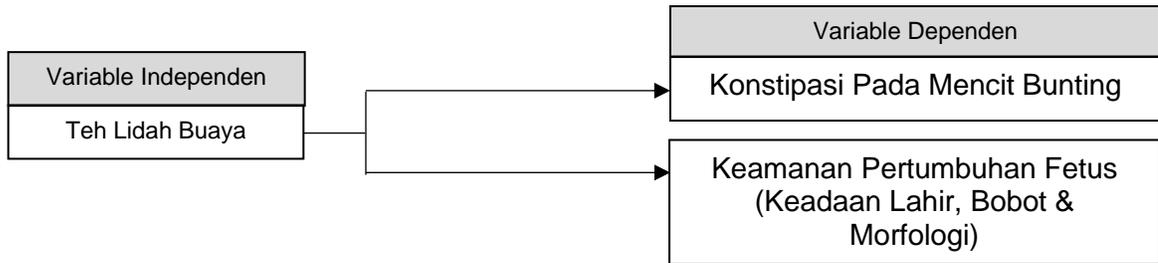
E. Kerangka Teori



Gambar. 2.11 Kerangka Teori Penelitian

Sumber : (Johnson et al., 2014), (James L. Hutchinson 2013), (Roerig et al., 2012), (Poernomo, 2017), (Ji, 2015)

F. Kerangka Konsep



Gambar. 2.12 Kerangka Konsep Penelitian

G. Hipotesis

1. Ada pengaruh teh lidah buaya terhadap penanganan konstipasi pada mencit (*Mus Musculus. L.*) bunting.
2. Teh lidah buaya aman terhadap pertumbuhan fetus pada mencit (*Mus Musculus. L.*) bunting

I. Definisi Operasional

Tabel 2.11 Definisi Operasional

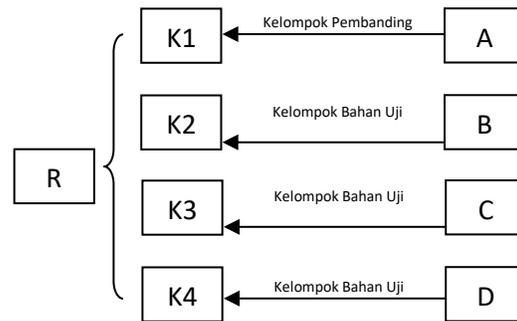
No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Independen						
1	Teh lidah buaya	Produk olahan dari lidah buaya yang dijadikan sebagai bahan uji intervensi	Lembar observasi	Observasi	K1: Dulcolax sirup 0.1 ml K2: dosis 0,1 gr/hari K3: dosis 0,2 gr/hari K4: dosis 0,4 gr/hari	Nominal
Dependen						
2	Konstipasi	Keadaan sulit mengevakuasi buang air besar pada mencit	Lembar observasi	Observasi	Kategori defekasi berdasarkan kadar air dalam feses : 0 = Keras (k) <45% 1 = Normal (n) 45-56% 2 = Agak lembek (al) 57-68% 3 = Lembek (l) 69-80% 4 = Cair (c) >80% (Sumber: Behera & Ray, 2016).	Ordinal
3	Pertumbuhan fetus	Proses tumbuh mencapai bentuk struktur sempurna dari tubuh fetus	Lembar observasi	Observasi	PERTUMBUHAN FETUS KEADAAN FETUS : • KEADAAN LAHIR 1 = Semua kelahiran fetus dalam keadaan hidup 2 = Terdapat kelahiran fetus dalam kondisi mati/resorpsi • BOBOT FETUS 1 = Normal (BB 1–1,5 gr/ekor dan PB 2-3cm/ekor) 2 = Tidak Normal (Bobot Lahir Rendah = BB<1 gr/ekor atau kerdil = PB<2cm/ekor) • MORFOLOGI 1 = Normal (Semua Bagian Tampak Utuh /Sempurna) 2 = Cacat (Terdapat Bagian Tidak Utuh/Tidak Sempurna) (Sumber: Veterinus et al., 2021)	Ordinal

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *True Eksperimental* Studi tahap Pra-Klinikal Laboratorik menggunakan *Pre-Post Test Randomized Control Group Design*. Dengan metode in-vivo. Adapun rancangan penelitian sebagai berikut:



Keterangan :

- | | |
|----------------------------------|--|
| R : randomisasi | |
| K1 : kelompok pembanding | A : diberi Dulcolax sirup 0.1 ml/ekor/hari |
| K2 : kelompok bahan uji 1 | B : diberi teh lidah buaya 0,1 gr/ekor/hari |
| K3 : kelompok bahan uji 2 | C : diberi teh lidah buaya 0,2 gr/ekor/hari |
| K4 : kelompok bahan uji 3 | D : diberi teh lidah buaya 0,4 gr/ekor/hari |

B. Lokasi dan Waktu Penelitian

1. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Dan Laboratorium Entoanimal Fakultas Kedokteran Universtas Hasanuddin Makassar

2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada 24 Mei sampai dengan 17 Juni tahun 2022