

**SKRIPSI**

**UJI TERATOGENIK KOMBINASI EKSTRAK TEMU  
PUTIH (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) DAN  
PROPOLIS PADA TIKUS**

**TERATOGENIC TEST OF THE COMBINATION OF  
WHITE TURMERIC EXTRACT (*Curcuma zedoaria*  
(Berg.) Roscoe) AND PROPOLIS IN RATS**

Disusun dan diajukan oleh

**ISLAMIATY BURHANUDDIN**

**N011 17 1324**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**UJI TERATOGENIK KOMBINASI EKSTRAK TEMU PUTIH  
(*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) DAN PROPOLIS PADA TIKUS**

**TERATOGENIC TEST OF THE COMBINATION OF WHITE TURMERIC  
EXTRACT (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) AND PROPOLIS IN  
RATS**

**SKRIPSI**

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**ISLAMIATY BURHANUDDIN**

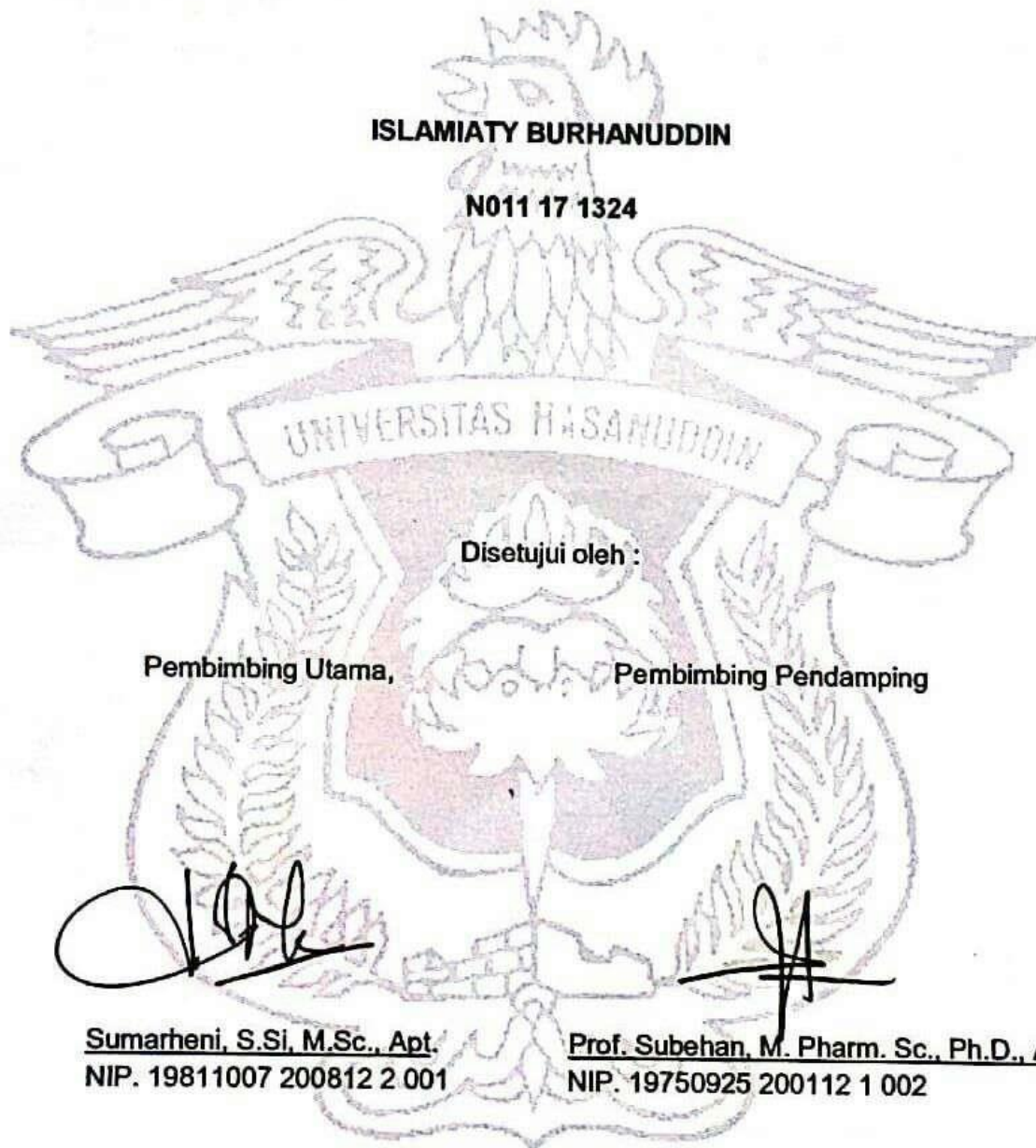
**N011 17 1324**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**UJI TERATOGENIK KOMBINASI EKSTRAK TEMU PUTIH  
(*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) DAN PROPOLIS PADA TIKUS**

**ISLAMIATY BURHANUDDIN**

**N011 17 1324**



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping

Sumarheni, S.Si, M.Sc., Apt.  
NIP. 19811007 200812 2 001

Prof. Subehan, M. Pharm. Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19750925 200112 1 002

Pada tanggal 19 Oktober 2021

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI TERATOGENIK KOMBINASI EKSTRAK TEMU PUTIH  
(*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) DAN PROPOLIS PADA TIKUS

TERATOGENIC TEST OF THE COMBINATION OF WHITE TURMERIC  
EXTRACT (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) AND PROPOLIS IN  
RATS

Disusun dan diajukan oleh :

**ISLAMIATY BURHANUDDIN**

**N011 17 1324**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 1<sup>0</sup> Oktober 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Sumarheni, S.Si, M.Sc., Apt.  
NIP. 19811007 200812 2 001

Prof. Subehan, M. Pharm. Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19750925 200112 1 002



Firzen Naini, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19820610 200801 1 012

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Islamiaty Burhanuddin

NIM : N011 17 1324

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Uji Teratogenik Kombinasi Ekstrak Temu Putih  
(*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) dan Propolis pada Tikus

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Oktober 2021

Yang menyatakan,



Islamiaty Burhanuddin

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrohmanirrohim, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur kehadiran Allah *Subhanahu wata'ala*, Tuhan Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menyampaikan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku pembimbing pertama dan Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu membimbing dan memberi masukan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Prof. Dr.rer-nat. Marianti A.Manggau, Apt dan ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt yang telah memberikan saran, kritik dan masukan terhadap penelitian penulis.
3. Dekan Fakultas Farmasi, para Wakil Dekan, serta bapak/ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, atas ilmu, motivasi dan pengalamannya selama penulis berkuliah di fakultas farmasi.
4. Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan nasehat selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

5. Saudara tak sedarah Pahoehoe Official, terima kasih atas segala canda tawa dan perhatiannya selama ini Nurlina, Asma Aris, Putri Alifyani, Cahya Ningrum, Marwah Salam, Fausia Anggraeni, Fitriana M. Amin, Muthmainnah, Nur Fadhilah, dan St. Yunis Zahra
6. Sahabat penulis, Khusnul Inayah, Ulfa Ramadhani, Desi Andriani, Shafa Haura, Elma Pebryna, Nurfadilla Muthmainna, L.M Alif Fauzan, Nurhalisa Amalia, Indhira Azhari, Nursyahputri Nasution, Laelatul Khusna, Reski Amelia Kamri, Fatmiani Atmin, Dhandy Kashar, Muhammad Raihan serta Achmad Luthfi untuk setiap dukungannya dalam membantu penulis.
7. Teman-teman angkatan “CLOSTRIDIUM” dan Korps Asisten Biofarmasi-Toksikologi serta CIT2 SMANSA yang merupakan sebuah rumah untuk saling berbagi dan berkumpul, semoga kedepannya tetap menjalin kebersamaan
8. Senior dan Junior Farmasi yang telah membantu dan mendoakan untuk segala kelancaran serta terkhusus Kak Apt. Jauhari, S.Si dan Kak Apt. Anwar Sam, S.Si sebagai senior yang selalu meluangkan waktunya untuk membantu penulis.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada kedua orang tua penulis Bapak Burhanuddin dan Ibu Sutrawati serta saudara-saudara penulis Arief Ashari B, Suhadi Ashari B, Nurfitriani B, St. Khadijah B dan Muh. Ali Wardhana B atas segala pengorbanan, doa, motivasi dan semangat sehingga penulis bisa sampai pada tahap ini.



Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 9 Oktober 2021



Islamiaty Burhanuddin



## ABSTRAK

**ISLAMIATY BURHANUDDIN.** *Uji Teratogenik Kombinasi Ekstrak Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) dan Propolis pada Tikus (dibimbing oleh Sumarheni dan Subehan).*

Ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria*) dan Propolis masing-masing diyakini dapat digunakan sebagai antikanker dengan mekanisme yang berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak temu putih dan propolis pada jumlah fetus tikus, bobot dan panjang fetus tikus, kelengkapan organ dalam dan luar fetus tikus serta kelengkapan kerangka tulang fetus tikus. Pada penelitian ini diuji efek teratogenik pada tikus dengan perbandingan konsentrasi 3:1, 1:1, dan 1:3 dengan menggunakan doxorubicin (5mg/kgBB) sebagai kontrol positif. Perlakuan dilakukan pada hari ke-6 hingga ke-19 kemudian dilaparaktomi dan janinnya dikeluarkan untuk dilakukan pengamatan janin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah total fetus dan jumlah fetus yang hidup lebih sedikit didapatkan pada kombinasi 3:1 (E-P), dan tidak didapatkan adanya fetus yang mati dan yang mengalami resorpsi serta tidak terdapat adanya kelainan pada pengamatan bobot dan panjang serta pada pengamatan organ dan kerangka pada fetus. Berdasarkan hasil uji statistik tidak terdapat perbedaan signifikan pada setiap kelompok perlakuan kombinasi ekstrak temu putih dan propolis. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak temu putih dan propolis tidak mengakibatkan efek teratogenik pada fetus tikus.

Kata kunci : *Curcuma zedoaria*, Ekstrak Temu Putih, Propolis dan Teratogenik.

## ABSTRACT

**ISLAMIATY BURHANUDDIN.** *Teratogenic Test of The Combination of White Turmeric Extract (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) and Propolis in Rats* (supervised by Sumarheni and Subehan).

White Tumeric extracts (*Curcuma zedoaria*) and Propolis are each believed to be used as anticancer with different mechanisms. This study aims to examine the effect of giving a combination of white tumeric extract and propolis on the number of rat fetuses, the weight, and length of the rat fetus, the completeness of internal and external organs rat fetus, and the complete skeletal skeleton of rat fetus. In this study, the teratogenic effect was tested on rats with a concentration ratio of 3:1, 1:1. and 1:3 using doxorubicin (5mg/kgBW) as a positive control. The results showed that the total number of fetuses and the number of surviving fetuses were less in the 3:1 combination (EP), and there were no deaths and resorption fetuses and there were no abnormalities in the observation of weight and length as well as on the observation of organs and tissues. skeleton in fetus. Based on the results of statistical tests, there were no significant differences in each treatment group with the combination of white tumeric extract and propolis. Thus, it can be concluded that the combination of white tumeric extract and propolis did not cause teratogenic effects on rat fetuses.

Key words: *Curcuma zedoaria*, White Turmeric Extract, Propolis and Teratogenic.

**DAFTAR ISI**

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Temu Putih ( <i>Curcuma zedoaria</i> )	4
II.2 Propolis	6
II.3 Tikus Wistar	8
II.4 Doxorubicin	9
II.5 Tahapan Perkembangan Embrio	10
II.6 Teratogenik	13
BAB III METODE PENELITIAN	15
III.1 Alat dan Bahan	15

III.2 Cara Kerja	15
III.2.1 Penyiapan Sampel Ekstrak	15
III.2.2 Penyiapan Propolis	16
III.2.3 Penyiapan Hewan Uji	16
III.2.4 Penyiapan Sediaan Uji	16
III.2.4.1 Penyiapan NaCMC 1%	16
III.2.4.2 Penyiapan Ekstrak dan Propolis	17
III.2.4.3 Pembuatan Larutan Bouin	17
III.2.4.4 Pembuatan Larutan Pewarna Alizarin 0,001%	17
III.2.5 Penggunaan Hewan Uji	18
III.2.6 Uji Teratogeink	18
III.3 Definisi Operasional	20
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>22</b>
IV.1 Ekstraksi Temu Putih	22
IV.2 Uji Teratogenik	22
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>29</b>
V.1 Kesimpulan	29
V.2 Saran	29
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>30</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>38</b>

**DAFTAR TABEL**

Tabel	halaman
1. Hasil Ekstraksi Temu Putih	22
2. Bobot Tikus saat Perlakuan	24
3. Jumlah Bobot dan Panjang Fetus	24
4. Jumlah Kelengkapan Organ Dalam Fetus	26
5. Jumlah Kelengkapan Organ Luar Fetus	26
6. Jumlah Kelengkapan Kerangka (Vertebra) Fetus	27
7. Jumlah Kelengkapan Kerangka (Ruas Tulang Anggota Tubuh Depan dan Belakang) Fetus	28
8. Jumlah Fetus Tikus	42
9. Bobot Tikus saat Perlakuan	42
10. Data Statistik Jumlah Fetus Tikus (Homogeneous subsets)	43
11. Data Statistik Jumlah Fetus Tikus (One Way ANOVA)	43
12. Data Statistik Jumlah Fetus Tikus (Post Hoc Tests)	43
13. Data Statistik Jumlah Panjang Fetus Tikus (Homogeneous subsets)	44
14. Data Statistik Jumlah Panjang Fetus Tikus (One Way ANOVA)	45
15. Data Statistik Jumlah Panjang Fetus Tikus (Post Hoc Tests)	45
16. Data Statistik Jumlah Bobot Fetus Tikus (Homogeneous subsets)	45
17. Data Statistik Jumlah Bobot Fetus Tikus (One Way ANOVA)	46
18. Data Statistik Jumlah Bobot Fetus Tikus (Post Hoc Tests)	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. <i>Curcuma zedoaria</i>	5
2. <i>Rattus novergicus</i>	8
3. Doxorubicin	9
4. Janin yang direndam larutan Alizarin 0,001%	25
5. Janin yang direndam larutan Bouin	25
6. Sampel rimpang temu putih	47
7. Perajangan simplisia	47
8. Proses maserasi	47
9. Proses penyaringan	47
10. Ekstrak kental rimpang	47
11. Pembuatan NaCMC 1%	47
12. Pembuatan suspensi ekstrak temu putih	48
13. Pembuatan kombinasi ekstrak temu putih dan propolis	48
14. Kombinasi ekstrak temu putih dan propolis	48
15. Penimbangan bobot induk tikus	48
16. Pemberian doxorubicin secara intraperitoneal	48
17. Pemberian kombinasi ekstrak temu dan propolis secara peroral	48
18. Laparaktomi untuk pengambilan janin	49
19. Pengamatan organ fetus yang direndam larutan bouin	49
20. Pengukuran panjang fetus tikus	49

21. Penimbangan bobot fetus tikus	49
22. Fetus tikus direndam aseton	49
23. Pengamatan kerangka fetus yang direndam alizarin 0,001%	49



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja pembuatan ekstrak temu putih	38
2. Skema kerja rancangan penelitian	39
3. Skema kerja uji teratogenik	40
4. Perhitungan dosis	41
5. Perhitungan %Rendemen	41
6. Hasil Pengamatan Fetus	42
7. Analisis Statistik	43
8. Dokumentasi Penelitian	47
9. Dokumen Rekomendasi Persetujuan Etik	50

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara tropis yang terkenal dengan keanekaragaman tumbuhan yang berpotensi dikembangkan sebagai bahan baku obat. Salah satu tumbuhan yang diketahui memiliki berbagai efek farmakologi yakni temu putih (*Curcuma zedoaria*). Beberapa aktivitas temu putih (*Curcuma zedoaria*) yang telah diteliti diantaranya adalah antikanker (Syu *et al*, 1998), antiradang (Jang *et al*, 2001), antioksidan (Angel *et al*, 2012). Bahan alam lain yang juga sering digunakan sebagai obat herbal adalah propolis. Propolis memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antioksidan, antivirus, antibakteri, antifungal, antidiabetik dan antitumor (Viuda *et al*, 2008 dan Wagh V, 2013).

Ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria*) dan Propolis masing-masing diyakini dapat digunakan sebagai antikanker dengan mekanisme yang berbeda (Shin, 2013 dan Sawicka, 2012). Ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria*) telah diteliti dapat menghambat pertumbuhan sarkoma dan memiliki efek antiproliferatif terhadap beberapa sel kanker (Shin, 2013). Pengujian toksikologi akut pemberian senyawa ekstrak temu putih dengan dosis 2000mg/kgBB, diamati tidak terjadi perubahan perilaku, gejala toksik maupun kematian pada hewan uji (Nani *et al*, 2017). Sedangkan propolis digunakan sebagai agen antikanker melalui aktivitasnya yang dapat menginduksi apoptosis dan terlibat dalam jalur

aktivasi caspase intrinsik (Vatansever *et al* , 2010, Sawicka, 2012). Propolis diketahui merupakan produk alami yang memberi manfaat kesehatan tanpa berpotensi efek samping dan pada dosis 380mg/kg tidak menghambat perkembangan janin (Mukhlas, *et al.*, 2021). Berdasarkan aktivitas terapeutik yang dimiliki oleh kedua bahan ini, maka pemanfaatan keduanya dalam terapi kombinasi untuk mendapatkan efek sinergisme atau mengurangi risiko toksisitas dapat dikembangkan. Dengan demikian salah satu pengujian yang perlu dilakukan yakni uji keamanan berupa uji toksisitas spesifik teratogenik.

Uji teratogenik merupakan suatu uji yang dilakukan bila pemakaian suatu obat diberikan pada masa-masa organogenesis kehamilan. Hal ini dikarenakan suatu senyawa bisa menimbulkan respon teratogen jika mengenai embrio pada masa organogenesis (Hutahean, 2002). Terpaparnya obat pada janin dikarenakan obat masuk melewati plasenta ibu dan janin. Secara umum, obat yang masuk ke dalam sirkulasi ibu bisa masuk ke dalam plasenta dan mempengaruhi pertumbuhan janin. Penelitian yang dilakukan oleh Yulianty, R dan Nawir (2008) menunjukkan bahwa pemberian perasan kunyit putih dapat menimbulkan efek penyusutan fetus pada hewan coba mencit. Efek penurunan bobot fetus mencit juga ditemukan pada pemberian propolis dosis 1400 mg/kg (Fikri, 2019). Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak *Curcuma zedoaria* dan

propolis pada tahap organogenesis pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*).

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas, masalah yang diteliti pada penelitian ini adalah :

Bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) dan propolis dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 pada jumlah total fetus tikus, jumlah fetus hidup, mati, dan resorpsi pada tikus, bobot dan panjang fetus tikus, kelengkapan organ dalam fetus tikus, kelengkapan organ luar fetus tikus, dan kelengkapan kerangka tulang fetus tikus ?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak temu putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe) dan propolis dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 terhadap jumlah total fetus tikus, jumlah fetus hidup, mati, dan resorpsi pada tikus, bobot dan panjang fetus tikus, kelengkapan organ luar fetus tikus, organ dalam fetus tikus dan kelengkapan kerangka tulang fetus tikus.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II. 1 Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe)**

*Curcuma zedoaria* merupakan agen fitoterapi yang dibudidayakan dan digunakan dalam pengobatan oriental. Dalam pengobatan Tiongkok, rimpang *C. zedoaria* mengandung beberapa seskuiterpen spesifik yang efektif melawan perut kembung, kelemahan organ pencernaan, hepatosirosis dan kanker (Yoshioka, *et al.*, 1998) dan (Lee H dan Lin JY, 1988).

Temu putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan tanaman semusim dengan karakteristik daunnya yang bundar dan berwarna hijau muda, akarnya berdaging membentuk umbi, bunganya tumbuh bergerombol terletak di atas batang setinggi 30-70 cm, tumbuhan ini tumbuh pendek, berwarna pucat, memiliki banyak serat, beraroma khas serta memiliki rasa yang pahit (Hutapea JR, 1993).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Syu, *et al* (1998), ekstrak etanol kasar *C. zedoaria* menunjukkan adanya efek penghambatan terhadap sel OVCAR-3 yakni kanker ovarium pada manusia. Selain itu, sebagian kecil ekstrak etanol *C. zedoaria* ini juga menunjukkan efek antitumoral dan enzimatik yang kuat secara *in vitro*.

*C. zedoaria* dilaporkan mengandung minyak atsiri dengan komponen-komponen kamfen, sineol, zingiberen, borneol, kamfor, dehidrokurdion, furadienon, zederon, garmakon dan pinen (Sudarsono, *et al.*, 1996). Minyak atsiri sebagai komponen paling paling aktif berkhasiat dibanding komponen-komponen lainnya, senyawa kurdion dilaporkan memiliki khasiat antikanker dan hepatoprotektor (Anton, 1980). Menurut Lianah (2019) Klasifikasi *Curcuma zedoaria* adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma zedoaria</i> (Berg.) Rosc



**Gambar 1. *Curcuma zedoaria* (Lianah, 2019)**

*Curcuma zedoaria* merupakan tera tahunan dan tumbuh membentuk rumpun. Batangnya semu, tegak dengan tinggi hampir mencapai 2 meter berwarna hijau. Daunnya tunggal, bertangkai dan berpelelah, berbentuk jorong dan lebar dengan pangkal daun meruncing. Bunganya keluar dari samping batang semu dengan panjang mencapai 20-45 cm, memiliki daun pelindung dengan warna merah muda dengan mahkota bunganya berwarna putih dengan tepi merah atau kuning. Rimpangnya berwarna putih atau kuning muda, dengan rasa pahit dan

aroma yang khas, rimpang ini biasa dimanfaatkan sebagai anti kanker dan antioksidan (Lianah, 2019).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Anita (2008), menunjukkan bahwa dosis 300mg/kgBB ekstrak *Curcuma zedoaria* memiliki efek antikarsinogenesis pada tikus yang telah diinduksikan DMBA.

## II. 2 Propolis

Propolis adalah campuran resin alami yang dihasilkan oleh lebah madu dari zat yang dikumpulkan dari bagian tanaman, tunas, dan eksudat. Nama lain dari propolis adalah lem lebah sebab sifatnya seperti lilin, lebah menggunakannya untuk membangun serta memperbaiki sarang mereka (G. A Burdock, 1998) dan (V.S Bankova, *et al.*, 2000).

Jenis lebah penghasil propolis yang banyak dibudidayakan di Indonesia ialah *Apis sp.* dan *Trigona sp.*, namun budidaya lebah *Trigona sp.* relatif lebih mudah sebab lebah jenis ini tidak memiliki sengat (*stingless bee*) serta mudah beradaptasi dengan lingkungan baru (Rosyidi, *et al.*, 2018).

Propolis dilaporkan dapat mengobati infeksi saluran pernapasan atas, flu biasa, penyembuhan luka, pengobatan luka bakar, jerawat, herpes simpleks dan genitalis dan neurodermatitis (Vijay, 2013). Propolis bersifat lipofilik, memiliki bau yang khas dan memiliki warna yang beragam dari kuning kehijauan, merah, dan coklat tua tergantung pada sumber dan umur propolis tersebut (V.S Bankova, *et al.*, 2000).



Propolis terdiri dari sekitar 50% resin, 30% lilin, 10% minyak esensial, 5% serbuk sari, dan 5% dari berbagai senyawa organik (A.G Caravaca, *et al.*, 2006). Senyawa fenolik, ester, flavonoid, terpena, beta-steroid, aldehyd aromatik dan alkohol adalah senyawa organik yang terdapat dalam propolis (S. Huang, *et al.*, 2014). Menurut penelitian yang dilakukan N. Orsolich, *et al* (2004) aktivitas anti tumor dari propolis ditinjau dari aktivitas kemopreventif pada hewan coba dan kultur sel didapatkan bahwa propolis ini memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis DNA dalam sel tumor, menginduksi apoptosis sel tumor, serta mengaktifkan makrofag agar mampu mengatur fungsi sel B, T, dan NK. Adapun kandungan flavonoid pada propolis juga berperan untuk melindungi dari adanya toksisitas agen kemoterapi atau radiasi. Propolis aman bagi manusia pada konsentrasi sekitar 1,4 mg/kg atau 70 mg/hari (F. Mani, *et al.*, 2008).

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Wibowo, *et al* (2021) propolis yang diberikan pada tikus selama kehamilan dengan dosis 1.8mg, 3.6mg dan 7.2mg/200gBB mampu menurunkan tingkat stres oksidatif yang ditandai dengan penurunan kadar MDA yang signifikan. Pemberian propolis selama kehamilan mampu mengurangi kerusakan DNA akibat radikal bebas yang ditandai dengan penurunan kadar 8-OhdG.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Irma, *et al* (2006) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas dan kapasitas fagositosis sel fagosit peritoneum mencit terhadap isolat SGB sesuai

dengan peningkatan dosis propolis 25mg/kgBB, 50mg/kgBB, 100mg/kgBB).

### II.3 Tikus Wistar

*Rattus novergicus* dikembangbiakkan pertama kali pada tahun 1906 di *Wistar Institute* dan kini menjadi hewan uji praklinik yang ideal. Tikus wistar (*Rattus novergicus*) merupakan salah satu hewan laboratorium yang sering digunakan dalam penelitian praklinik (Fitria & Mulyati, 2014) dan (Koolhas, 2010). Menurut Krinke (2000), klasifikasi tikus putih (*Rattus novergicus*) sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordota
Sub filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>



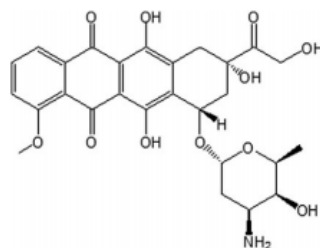
**Gambar 2. *Rattus novergicus* (Hubrecht dan james, 2010)**

Tikus (*rattus novergicus*) berperan sebagai hewan uji untuk analisis beberapa kondisi biomedis seperti penyakit jantung, gangguan metabolisme, gangguan neurologis, transplantasi organ, penyakit autoimun, kanker dan penyakit ginjal. Dalam bidang lain juga seperti penelitian klinis serta toksikologi juga menggunakan hewan ini sebagai hewan uji (Krinke, 2000).

Tikus betina memiliki siklus estrus (birahi) selama 4 atau hari. Siklus ini terdiri dari proestrus, estrus dan diestrus. Apusan vagina merupakan salah satu cara yang banyak digunakan untuk mengidentifikasi fase siklus estrus. Apusan vagina digunakan untuk mengidentifikasi fase dari tiap siklus, karena populasi dari tipe sel berbeda tergantung oleh estrogen yang bersirkulasi. Estrogen menyebabkan terjadinya proliferasi dari sel epitel vagina di proestrus dan kurangnya steroid ini mengakibatkan penurunan jumlahnya (Krinke, 2000)

Untuk mengawinkan tikus, tikus betina yang telah dalam fase proestrus digabung bersama tikus jantan dan dibiarkan semalam. Sumbatan vagina diperiksa keesokan harinya untuk memastikan perkawinan berhasil. Hal yang sama juga bisa dilakukan untuk apusan vagina, apusan vagina diperiksa keesokan harinya setelah tikus betina dan tikus jantan digabung dalam satu kandang. Apusan biasanya mengandung banyak sperma jika perkawinan berhasil. Komposisi sel berbeda dengan fase estrus ketika perkawinan berhasil yakni terdapat banyak leukosit dan sedikit sel kornifikasi (Krinke, 2000)

#### II.4 Doxorubicin



Gambar 3. Struktur kimia doxorubicin  
(Senes-Lopes, *et al.*, 2017)

Doxorubicin atau biasa dikenal dengan nama merek Adriamycin merupakan obat kemoterapi sitotoksik yang banyak digunakan sebagai lini pertama baik digunakan tunggal atau dikombinasikan dengan anti tumor lainnya (R.C Young, 1981). Namun, doxorubicin dapat menimbulkan efek samping toksik akut dan juga kronis tergantung pada dosis yang digunakan (Kalyanarama. B, 2019).

Doxorubicin merupakan antibiotik antrasiklin yang telah digunakan selama kehamilan untuk mengobati tumor ganas seperti kanker payudara, limfoma dan leukemia. Doxorubicin terikat pada protein plasma (74-76%) terutama albumin (Doll DC, *et al.*, 1988) dan (Donegan WL, 1993). Doxorubicin dapat terakumulasi di plasenta dan obat induk serta metabolitnya telah terdeteksi di jaringan janin (d'Incalci, *et al.*, 1983) dan (Karp GI, *et al.*, 1983). Efek samping yang merugikan termasuk preeklamsia pada usia kehamilan 28 minggu (Lambert J, *et al.*, 1991), hambatan pertumbuhan intrauterine (Garcia L, *et al.*, 1999), dan kematian janin (Karp GI, *et al.*, 1983) telah dilaporkan ketika doxorubicin diberikan selama pertengahan atau akhir kehamilan.

## **II.5 Tahapan Perkembangan Embrio**

Perkembangan embrio terbagi menjadi beberapa tahapan yaitu preimplantasi, implantasi dan diferensiasi (Theiler, 1989).

a. Preimplantasi

Pada tahap ini, terbagi menjadi beberapa tahapan yakni fertilisasi, pembelahan, dan blastokista.

a) Fertilisasi

Pada tahap ini, perkembangan embrio dimulai dengan pembuahan dimana spermatozoa dari pria dan oosit dari wanita bergabung sehingga membentuk organisme baru yang disebut zigot.

b) Pembelahan

Zigot akan menjalani serangkaian pembelahan mitosis yang mengakibatkan bertambahnya jumlah sel dengan cepat. Sel akan menjadi semakin kecil pada setiap pembelahan yang dikenal *blastomer* dan akan sampai pada tingkat delapan sel yang akan membentuk gumpalan bersusun longgar. Setelah kurang lebih selama tiga hari setelah pembuahan, sel-sel tersebut akan membelah lagi sehingga membentuk 16 sel yang disebut *morula*. Sel-sel bagian dalam *morula* disebut massa sel dalam yang akan membentuk jaringan-jaringan embrio yang sebenarnya, sedangkan sel-sel sekitar membentuk massa sel luar yang akan membentuk trofoblas yang kemudian membentuk plasenta. Pada tikus, fase pembelahan ini akan terjadi sampai hari ke 3,5 setelah konseptus.

c) Blastokista

Pada tahap ini, kurang lebih saat *morula* memasuki rongga rahim yang dimana cairan mulai menembus zona pelusida yang akan

masuk ke dalam ruang antar sel yang terdapat di massa sel dalam. Secara berangsur-angsur ruang antar sel akan menyatu sehingga terbentuklah sebuah rongga yang disebut *blastokel*.

b. Implantasi

Sel-sel yang terdapat di dalam massa sel dalam disebut *embrioblas* yang terletak pada salah satu kutub, sedangkan sel-sel yang terdapat di massa sel luar akan menipis dan membentuk dinding epitel untuk blastokista. Zona pelusida akan menghilang sehingga implantasi bisa terjadi. Pada manusia, terjadi pada hari ke dua belas, blastokista telah terbenam seluruhnya dalam stroma endometrium sehingga blastokistanya hanya sedikit menonjol ke dalam rongga rahim. Sedangkan pada tikus, proses ini akan terjadi pada hari ke 4,5 setelah konseptus.

c. Diferensiasi

Pada manusia, *gastrulasi* terjadi pada pekan ketiga sedangkan pada tikus terjadi pada hari ke 5-8. Pada proses *gastrulasi*, akan membentuk ketiga lapisan germinal pada embrio, diantaranya yaitu ektoderm, mesoderm, dan endoderm. Pada masing-masing lapisan tersebut akan berkembang pada seluruh jaringan dan akan membentuk tubuh organisme beserta organ-organnya.

Selama perkembangan pekan ketiga hingga kedelapan pada manusia dan pada hari kesembilan pada tikus, merupakan suatu masa yang disebut embriogenik atau masa organogenesis. Pada masa ini,

sebagian besar organ dan sistem organ terbentuk, sehingga pada masa ini populasi sel induk membangun setiap sel primordia dan interaksi ini akan sangat peka terhadap gangguan pengaruh genetika dan pengaruh lingkungan. Serta pada masa ini juga merupakan masa terjadinya kebanyakan cacat lahir struktural.

## **II.6 Teratogenik**

Uji teratogenik yaitu suatu uji yang dilakukan bila pemakaian suatu obat diberikan pada masa-masa organogenesis kehamilan. Hal ini dikarenakan suatu senyawa bisa menimbulkan respon teratogen jika mengenai embrio pada masa organogenesis (Hutahean, 2002). Teratogen merupakan zat atau senyawa kimia lain yang dalam kehamilan bisa menimbulkan perubahan bentuk ataupun terjadinya kelainan fungsi organ selama perkembangan janin. Faktornya berupa faktor genetis seperti mutasi dan aberasi, faktor lingkungan seperti adanya infeksi, penggunaan obat-obatan, radiasi, serta defisiensi vitamin atau hormon (Mulyani, *et al.*, 2020).

Cacat struktural kongenital terjadi pada 2-3% bayi yang lahir hidup dan 2-3% lainnya dikenali pada anak-anak umur 5 tahun hingga cacat totalnya menjadi 4-6%. Cacat lahir ini merupakan salah satu penyebab besar kematian bayi hingga 21% dari semua kematian bayi (Waris, 2002 ; T.W Sadler dan Joko Suyono, 1999). Terpaparnya obat pada janin dikarenakan obat masuk melewati plasenta ibu dan janin. Secara umum,



obat yang masuk ke dalam sirkulasi ibu bisa masuk ke dalam plasenta dan mempengaruhi pertumbuhan janin.