



## Efek Teratogenik Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Winstar

*Terratogenic effect of Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. Fruit extract on rat (*Rattus norvegicus* L.) winstar strain

NURUL WIDYASTUTI, TETRI WIDIYANI<sup>♥</sup>, SHANTI LISTYAWATI

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126.

Diterima: 3 Januari 2006. Disetujui: 22 Maret 2006.

### ABSTRACT

Earlier experiments have established that *Phaleria macrocarpa* contain alkaloids, flavonoids, and saponins. The aim of the research was to find out effect of giving *Phaleria macrocarpa* fruit extract orally on growth and development of rat (*Rattus norvegicus* L.) fetus during organogenesis period and teratogenic dosage. The Complete Randomized Design (CRD) with five treatments group, and each group use five repetitions were used in this study. *Phaleria macrocarpa* fruit extract was dissolved in aquadest and administrated orally on 7<sup>th</sup>-17<sup>th</sup> day of pregnancy. The group treated with fruit extract of *Phaleria macrocarpa* dosage 0; 0.008; 0.017; 0.025; and 0.033 g/200 g BW. At 18<sup>th</sup> day of pregnancy, rats were sacrificed and caesarian section to remove the fetuses from uterine. Observation on fetuses include: number of living fetus and intrauterine mortality, body weight and length, morphological malformation, structure of skeletal and ossification result. The quantitative data was analysed by analysis of variance and continued with DMRT (Duncan Multiple Range Test). Qualitative data was analysed descriptively. The result of the research showed that *Phaleria macrocarpa* fruit extract dosage 0.008 g/200 g BW to 0.033 g/200 g BW caused decrease percentage of living fetuses, increase percentage of intrauterine mortality, morphological malformation such as hemoraghe, kinkey and ossification disturbance. Dosage of 0.033 g/200 g BW caused micromelia.

---

<sup>♥</sup> Alamat korespondensi:  
Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta 57126  
Tel. & Fax.: +62-271-663375.  
e-mail: biology@mipa.uns.ac.id

**Keywords:** *Phaleria macrocarpa*, teratogenic, *Rattus norvegicus*, morphological-malformation.

### PENDAHULUAN

Buah maupun daun mahkota dewa oleh masyarakat Indonesia telah digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit dari yang ringan seperti eksim, luka gigitan serangga, sampai kategori penyakit berat seperti lever, sakit jantung, kencing manis dan sebagainya.

Efek suatu bahan sangat erat kaitannya dengan senyawa kimia yang terkandung dalam bahan tersebut. Dalam kulit buah mahkota dewa terkandung senyawa alkaloid, saponin, dan

flavonoid, sedangkan dalam daunnya terkandung alkaloid saponin serta polifenol (Gaotama dkk., 1999). Di antara senyawa-senyawa tersebut flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek anti tumor, immunostimulan, antioksidan, analgesik, anti radang (antiinflamasi), antivirus, antibakteri, antifungi, antidiare, antihepatotoksik, antihiperqlikemik, dan sebagai vasodilator (de Padua *et al.*, 1993; Willaman, 1995 dalam Sumastuti dan Sonlimar, 2002).

Dari penelitian Sumastuti dan Sonlimar (2002) ekstrak buah maupun ekstrak daun mahkota dewa mempunyai efek sitotoksik terhadap sel-sel Hela, dan efek ekstrak buah lebih besar 4 kali daripada efek ekstrak daunnya. Bahan yang mempunyai efek sitotoksik, berpotensi untuk mematikan sel, bahan-bahan yang mempunyai aktivitas antikanker berpotensi sebagai teratogen yang dapat menyebabkan kelainan atau cacat pada embrio yang dikandung.

## BAHAN DAN METODE

### *Alat dan bahan*

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini meliputi: blender, kertas saring, *rotary evaporator*, timbangan analitik, pisau, corong, oven, gelas ukur 100 mL, pipet ukur 1 mL dan 10 mL, alumunium foil, spatula, gelas beker 1000 mL, kandang untuk pemeliharaan tikus beserta tempat minum, timbangan analitik, spuit 3 mL, dan kanul. *scalpel*, pinset, gunting bedah, botol jam, botol gelas plastik besar bertutup, gelas ukur 100 mL, wadah plastik berlubang dan tidak berlubang, kertas milimeter blok, lampu, dan lup. kamera digital merek Fuji.

Bahan-bahan yang diperlukan untuk penelitian ini meliputi: etanol, buah mahkota dewa yang sudah tua dan berwarna merah menyala, akuades, tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar umur 3 bulan bunting hari ke nol dengan berat rata-rata 130-180 g, pellet Par G sebagai pakan sehari-hari, ekstrak buah mahkota dewa, dan air, alkohol 95%, aseton gliserin 100 %, zat warna *alcian blue*, zat warna *alizarin red S*, asam asetat glasial, akuades, etanol, dan KOH.

### *Cara kerja*

Volume pencekokan peroral 5 mL. Ekstrak buah mahkota dewa tersebut dilarutkan dalam akuades dengan konsentrasi 5 %. Dosis per hari masing-masing kelompok sebagai berikut:

1. Kelompok I: dosis 0 g ekstrak buah mahkota dewa /200 g BB
2. Kelompok II: dosis 0,008 g ekstrak buah mahkota dewa /200 g BB
3. Kelompok III: dosis 0,017 g ekstrak buah mahkota dewa /200 g BB
4. Kelompok IV: dosis 0,025 g ekstrak buah mahkota dewa /200 g BB
5. Kelompok V: dosis 0,033 g ekstrak buah mahkota dewa /200 g BB

Pada hari ke-7 kebuntingan (hari kawin dianggap hari ke nol kebuntingan) semua tikus

ditimbang untuk diberi perlakuan. Pemberian ekstrak buah mahkota dewa secara oral pada hari ke-7 sampai hari ke-17 kebuntingan (masa organogenesis), pada hari ke-18 tikus dikorbankan dan dibedah caesar untuk diamati fetusnya. Jumlah implantasi dicatat yang terdiri dari jumlah fetus yang hidup, jumlah fetus yang mati, dan jumlah fetus yang resorpsi. Selanjutnya menimbang berat fetus, mengukur panjang fetus dan mengamati morfologi fetus. Untuk pengamatan internal diamati sistem skeletonya (bentuk tulang dan hasil proses penulangan). Untuk pengamatan bentuk fetus dibuat sediaan *Wholemout*. Sebelum fetus dibuat preparat *Wholemout*, kenampakan luar (abnormalitas eksternal) dipotret terlebih dahulu. Abnormalitas internal fetus diamati, kemudian dilakukan pemotretan dengan menggunakan kamera foto.

### *Analisis data*

Data kuantitatif (berat fetus, panjang fetus, jumlah fetus mati resorpsi, jumlah fetus abnormal) yang diperoleh dianalisis dengan analisis varian (ANOVA) secara komputasi, jika ada perbedaan nyata antar perlakuan dilanjutkan dengan uji *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) dengan taraf signifikansi 5 %. Untuk pengamatan abnormalitas eksternal dan internal serta kematian fetus dilakukan analisis secara deskriptif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa terhadap reproduksi induk tikus putih*

Pada hari ke-18 fetus dikeluarkan dengan cara bedah caesar, hal ini dimaksudkan untuk mencegah induk tikus memakan fetus cacat, mati atau hampir mati sehingga dapat berpengaruh pada penghitungan data.

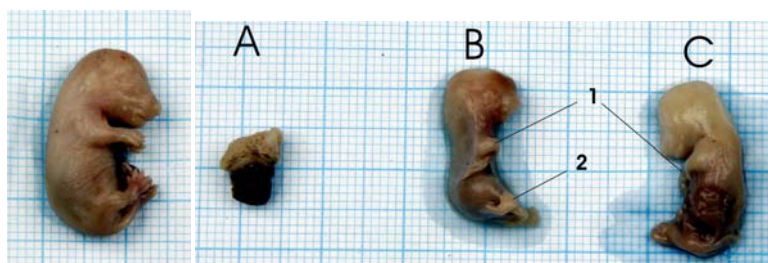
### **Kematian intrauterus (resorpsi dan fetus mati)**

Dari Tabel 1. dapat diketahui bahwa fetus dari kelompok kontrol (dosis 0 g ekstrak buah mahkota dewa /200 g BB) 100% hidup. Pada kelompok yang diberi ekstrak buah mahkota dewa, fetus yang hidup cenderung berkurang (lebih kecil dari 100 %) baik pada dosis yang rendah maupun dosis yang tinggi. Pada hasil uji DMRT hanya kelompok perlakuan ekstrak buah mahkota dewa dosis 0,033 g/ 200 g BB yang berbeda nyata dengan kelompok kontrol sedangkan kelompok yang lain tidak berbeda nyata ( $\alpha > 5 \%$ ).

**Tabel 1.** Hasil pengamatan parameter reproduksi induk tikus putih yang perlakuan dengan ekstrak buah mahkota dewa pada periode organogenesis

Parameter	Dosis (g/200 g BB)				
	0	0,008	0,017	0,125	0,033
Jumlah induk hamil	5	5	5	5	5
Jumlah implan total	40	34	37	42	45
Jumlah fetus tiap induk rata-rata	8	6,8	7,4	8,4	9
Jumlah dan persentase fetus hidup	40 (100 %) <sup>a</sup>	28 (82,35 %) <sup>ab</sup>	34 (91,89 %) <sup>ab</sup>	38 (90,48 %) <sup>ab</sup>	36 (80 %) <sup>b</sup>
Jumlah dan persentase kematian intrauterus					
a. Resorpsi	0 <sup>a</sup>	4 (11,78 %) <sup>a</sup>	3 (8,11 %) <sup>a</sup>	4 (9,52 %) <sup>a</sup>	5 (11,11 %) <sup>a</sup>
b. Fetus mati	0 <sup>a</sup>	2 (5,88 %) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	4 (8,89 %) <sup>a</sup>
Berat fetus rata-rata (gr)	1,39 <sup>a</sup>	1,78 <sup>a</sup>	2,0 <sup>a</sup>	1,71 <sup>a</sup>	1,69 <sup>a</sup>
Panjang fetus rata-rata (cm)	2,24 <sup>a</sup>	2,51 <sup>b</sup>	2,58 <sup>b</sup>	2,44 <sup>b</sup>	2,49 <sup>b</sup>
Jumlah dan persentase fetus hemoragi	0 (0%) <sup>a</sup>	7 (17,5%) <sup>b</sup>	10 (29,4%) <sup>bc</sup>	7 (18,4%) <sup>ab</sup>	19 (50%) <sup>c</sup>

Keterangan: angka yang diikuti huruf superskrip berbeda pada baris yang sama menunjukkan beda nyata berdasarkan uji DMRT.



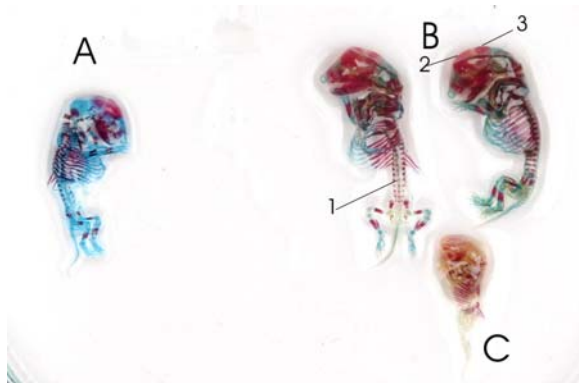
**Gambar 1.** Perbandingan fetus normal dari kelompok kontrol dan fetus abnormal. Keterangan: A.fetus resorpsi B. dan C. fetus mati. 1. mikromelia ekstremitas anterior, 2. mikromelia ekstremitas posterior



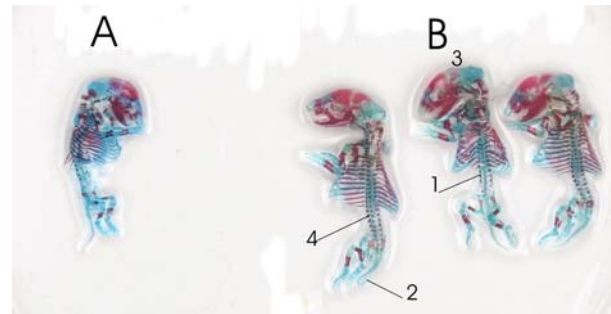
**Gambar 2.** Fetus hemoragi dari kelompok perlakuan dosis 0,008 g /200 g BB. Keterangan: 1. Hemoragi di kepala, 2. Hemoragi di punggung, 3. Hemoragi seluruh badan.



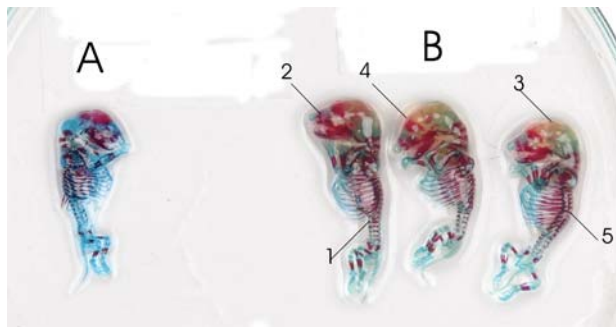
**Gambar 3.** Fetus dengan kelainan mikromelia Gambar 4. Fetus dengan kelainan *kinkey*. Keterangan: 1. Mikromelia ekstremitas posterior Keterangan: 1. *Kinkey*, 2. Mikromelia ekstremitas anterior



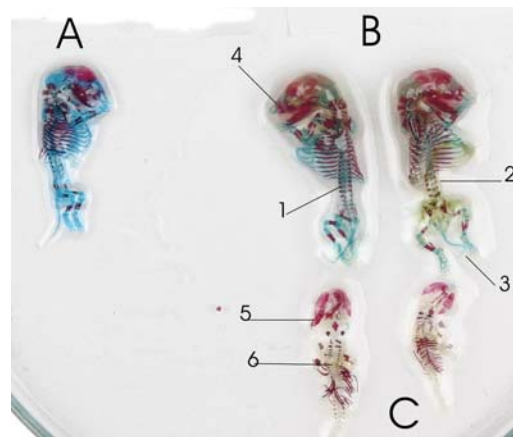
**Gambar 5.** Perbandingan kerangka fetus kelompok dosis 0 g/200 g BB dengan kelompok dosis 0,008 g/200 g BB. Keterangan: A. Kerangka fetus kontrol. B. Kerangka fetus hidup dari kelompok 0,008 g/200 g BB. C. Kerangka fetus mati dari kelompok 0,008 g/200 g BB. 1. Vertebrae 2. Os frontal 3. Os parietal.



**Gambar 6.** Perbandingan kerangka fetus kelompok dengan kelompok dosis 0 g/200 g BB dengan kelompok dosis 0,017 g/200 g BB. Keterangan: A. Kerangka fetus kontrol, B. Kerangka fetus dari kelompok dosis 0,025 g/200 g BB. 1. Vertebrae 2. Vertebrae caudalis 3. Os parietal 4. Fleksi lordosis



**Gambar 7.** Perbandingan kerangka fetus kelompok dosis 0 g/200 g BB dengan kelompok dosis 0,025 g/200 g BB. Keterangan: A. Kerangka fetus kontrol, B. Kerangka fetus dari kelompok dosis 0,025 g/200 g BB. 1. Vertebrae 2. Os nasal 3. Os parietal 4. Os frontal 5. Fleksi kifosis



**Gambar 8.** Perbandingan kerangka fetus kelompok dosis 0 g/200 g BB dengan kelompok dosis 0,033 g/200 g BB. Keterangan: A. Kerangka fetus kontrol B. Kerangka fetus hidup kelompok dosis 0,033 g/200 g BB. C. Kerangka fetus mati kelompok dosis 0,033 g/200 g BB. 1. Vertebrae 2. Fleksi kifosis 3. Vertebrae caudalis 4. Os nasal, 5. Maksila 6. Vertebral body center

Pada kelompok yang diberi ekstrak buah mahkota dewa dosis 0,008; 0,017; 0,025; maupun 0,033 g/200 g BB terjadi kematian intrauterus (resorpsi dan fetus mati). Setelah dilakukan analisis statistik terhadap persentase kematian intrauterus hasilnya juga tidak menunjukkan ada perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan ( $\alpha > 5\%$ ) meskipun tidak signifikan tetapi ekstrak buah mahkota dewa mempunyai kecenderungan bersifat embriotoksik, fetotoksik, maupun embrioletal.

Resorpsi ditandai oleh adanya gumpalan merah pada uterus yang tidak memberi respon bila disentuh. Resorpsi berarti tidak berkembangnya embrio menjadi fetus normal,

hal ini terjadi akibat kesalahan morfologi dengan berbagai cacat tubuh yang berakhir dengan kematian (Peters & Berkvens, 1996). Apabila ada teratogen yang mengenai embrio pada stadium pra diferensiasi, maka pengaruhnya ialah semua atau sebagian besar sel-sel embrio akan rusak dan berakhir dengan kematian embrio (Ramelan dan Syahrin, 1994). Semua teratogen apabila diberikan pada dosis yang tinggi atau pada awal perkembangan embrio dapat menyebabkan kematian yang diikuti aborsi (Goldstein *et al*; 1974) atau pada Rodensia khususnya tikus menyebabkan resorpsi.

Fetus mati kemungkinan disebabkan kematian sel-sel pada tahap akhir proliferasi

sehingga hanya sebagian sel yang dapat diperbaiki dan pada saat pembedahan proses resorpsi oleh induk belum sempurna sehingga biasanya fetus yang mati ditemukan dalam keadaan cacat. Fetus yang hidup mempunyai daya tahan paling tinggi terhadap zat asing yang masuk. Fetus ini mampu mengadakan perbaikan kembali sel-sel yang rusak atau mati dengan sel yang baru sehingga memungkinkan fetus untuk bertahan hidup. Kematian intrauterus seperti resorpsi dan fetus mati kemungkinan dapat pula disebabkan oleh adanya kontraksi otot uterus selama masa organogenesis akibat pemberian ekstrak buah mahkota dewa.

Senyawa aktif seperti alkaloid, saponin, dan polifenol yang terkandung di dalam ekstrak buah mahkota dewa dimungkinkan dapat memacu kontraksi otot polos uterus (Sumastuti, 2004). Adanya kontraksi otot polos uterus pada masa kebuntingan dapat menyebabkan gangguan pada janin. Lebih lanjut menurut Sarwono (1984) menyatakan tekanan mekanik pada embrio menyebabkan perubahan arah pertumbuhan. Hal ini bisa mengakibatkan cacat pada fetus. Tingginya persentase resorpsi (lebih dari 10 %) menunjukkan bahwa ekstrak buah mahkota dewa bersifat embriotoksik dan embriolethal. Hasil analisis varian dan uji DMRT menunjukkan antara kelompok perlakuan tidak terdapat beda nyata ( $\alpha > 5\%$ ).

### Berat dan panjang fetus

Hasil ANAVA menunjukkan bahwa peningkatan berat badan fetus itu tidak signifikan ( $\alpha > 5\%$ ). Panjang fetus menunjukkan bahwa peningkatan panjang fetus terjadi secara signifikan ( $\alpha < 5\%$ ), hasil uji DMRT menunjukkan ada perbedaan nyata antara perlakuan dosis 0 g/200 g BB (kontrol) dengan keempat dosis yang lain, tapi tidak ada beda nyata antara kelompok 2, 3, 4, dan 5.

Kenaikan berat badan dan panjang fetus dipengaruhi oleh hormon. Hormon pertumbuhan sangat penting untuk pertumbuhan embrio yang akan mempengaruhi metabolisme protein, elektrolit, karbohidrat, dan lemak (Ganong, 1989). Sekresi hormon pertumbuhan dikontrol melalui hipotalamus dengan mensekresi *Growth Hormone-Releasing Hormone* (GHRH) dan *Growth Hormone-Inhibiting Hormone* (GHIH) ke dalam darah yang akan mempengaruhi sel somatotrof dalam memproduksi hormon pertumbuhan. Kenaikan berat dan panjang pada fetus yang diberi perlakuan tersebut kemungkinan karena kerja

hipotalamus dalam mensekresi GHRH dan GHIH terganggu oleh adanya alkaloid flavonoid dan saponin dalam ekstrak buah mahkota dewa yang merupakan *xenobiont* (zat asing dalam tubuh).

### Morfologi fetus yang mengalami abnormalitas eksternal setelah perlakuan ekstrak buah mahkota dewa

Kelainan perkembangan fetus dapat diakibatkan karena masuknya zat teratogen ke dalam tubuh induk hamil yang bertepatan pada periode organogenesis. Pada penelitian ini abnormalitas eksternal yang terjadi berupa hemoragi, tubuh bongkok, tulang punggung fleksi, cacat berupa mikromelia dan ekor melingkar (*kinkey*).

Tabel 2. Persentase abnormalitas eksternal pada fetus setelah pemberian ekstrak buah mahkota dewa

Jenis abnormalitas eksternal	Dosis (g/200 g BB)				
	0	0,008	0,017	0,025	0,033
Jumlah fetus	40	30	34	38	38
persentase (%)					
Hemoragi	0	17,5	29,4	18,4	50
persentase (%)					
Mikromelia	0	10	0	0	20
persentase (%)					

### Hemoragi

Menurut Prince dan Wilson (1984) dalam Widiyani dan Sagi (2001) hemoragi atau perdarahan sebenarnya adalah suatu peristiwa keluarnya darah dari sistem kardiovaskular yang disertai dengan penimbunan di dalam ruangan tubuh atau di dalam jaringan tubuh karena gangguan tekanan viskositas cairan pada bagian fetus yang berbeda yaitu plasma darah dan ruang ekstra kapiler. Hemoragi terjadi pada semua kelompok yang diberi perlakuan ekstrak buah mahkota dewa. Hemoragi yang terjadi berupa hemoragi di kepala, leher, punggung, kaki, perut dan seluruh tubuh.

Menurut Wilson (1973) pada keadaan yang normal embrio berkembang dalam amnion yang isotonis terhadap cairan tubuh, adanya alkaloid flavonoid dan saponin dari ekstrak buah mahkota dewa yang mampu menembus barrier plasenta mungkin mengakibatkan terganggunya keseimbangan osmotik tersebut. Kegagalan dalam menjaga keadaan isotonis antara amnion dan cairan tubuh embrio kemungkinan diakibatkan karena belum sempurnanya fungsi-fungsi organ, terutama organ metabolisme dan sekresi sehingga zat-zat kimia dalam peredaran

darah embrio bertahan lebih lama dan kadarnya menjadi lebih tinggi.

### **Tubuh bengkok, punggung fleksi, mikromelia dan kinkey**

Senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, dan saponin yang terkandung dalam ekstrak buah mahkota dewa bersifat sitotoksik sehingga dapat menyebabkan kematian beberapa sel penyusun vertebrae, akibatnya kecepatan pertumbuhan tulang tidak sama sehingga tulang menjadi bengkok. Selain itu senyawa-senyawa tersebut juga meningkatkan kontraksi otot polos uterus yang menyebabkan terjadinya tekanan mekanik pada embrio yang dapat menyebabkan perubahan arah pertumbuhan.

Mikromelia terjadi pada fetus dari kelompok dosis 0,008 dan 0,033 g/200 g BB. Mikromelia yang terjadi berupa ekstremitas anterior dan posterior yang kecil. Fase organogenesis merupakan masa yang paling rentan terjadinya cacat. Pada periode ini terjadi diferensiasi sel yang sangat intensif untuk membentuk alat-alat tubuh, sehingga fetus sangat peka terhadap zat teratogenik yang masuk. Menurut Tuchmann-Duplessis (1975) senyawa anti tumor bersifat mengganggu pembelahan sel dan menghambat aktivitas proliferasi.

Menurut Ritter (1977) teratogen dosis rendah akan mengakibatkan kematian beberapa sel atau dapat pula terjadi penggantian sel karena fetus mempunyai kemampuan regenerasi yang tinggi sehingga fetus tersebut normal morfologinya tapi ukurannya kecil. Alkaloid, flavonoid, polifenol, dan saponin yang terkandung dalam ekstrak buah mahkota dewa mempunyai sifat sitotoksik sehingga dapat mengakibatkan kematian sel pada bagian area tertentu (ekstremitas anterior dan posterior) sehingga menyebabkan bentuk ekstremitas menjadi tidak sempurna. Kelainan *kinkey* berupa ekor melingkar terjadi pada kelompok dosis 0,025 g/200 g BB. Kematian sejumlah sel akibat adanya senyawa alkaloid, flavonoid dan saponin mengakibatkan kecepatan pertumbuhan pada tulang ekor tidak sama sehingga terjadi bentuk ekor *kinkey* (melingkar).

#### *Morfologi tulang fetus yang mengalami malformasi akibat pemberian ekstrak buah mahkota dewa pada fase organogenesis.*

Pada kelompok dosis 0,008 g/200 g BB (Gambar 5.) abnormalitas yang terjadi pada fetus hidup berupa tulang belakang (*vertebrae*) lurus,

keterlambatan osifikasi pada *os nasal*, keterlambatan osifikasi di *os parietal*.

Kelainan perkembangan rangka yang terjadi akibat perlakuan ekstrak buah mahkota dewa berupa *vertebrae caudalis* yang melingkar, *os parietal* tidak terbentuk, *vertebrae* lurus atau fleksi seperti yang terlihat pada Gambar 6. Kemungkinan bentuk *vertebrae* yang fleksi dan lurus diakibatkan adanya kematian sel pada tempat tertentu sehingga kecepatan pertumbuhan antar ruas pada *vertebrae* menjadi tidak sama. Adanya tekanan mekanik berupa kontraksi otot polos uterus akibat alkaloid dari mahkota dewa selama fetus masih dalam uterus induk juga dapat mengubah arah pertumbuhan tulang.

Pada Gambar 7. ditunjukkan, kelompok dosis 0,025 g/200 g BB mengalami kelainan rangka berupa keterlambatan hasil osifikasi pada *os nasal*, *vertebrae* lurus, keterlambatan osifikasi pada *os frontal* dan *os parietal*, serta fleksi kifosis (*vertebrae* bengkok).

Gambar 8. menunjukkan kelainan pertumbuhan dan perkembangan skeleton pada kelompok dosis 0,033 g/200 g BB yaitu adanya kelainan bentuk *vertebrae* yang lurus maupun *fleksi kifosis*. *Vertebrae caudalis* yang melingkar serta keterlambatan osifikasi pada *os nasal*, maksila, *vertebral body center*.

Hambatan pertumbuhan tulang khususnya osifikasi dapat terjadi karena penyerapan kalsium oleh osteoblas terganggu. Sel osteoprogenitor merupakan sel tulang yang sangat aktif membelah, sel ini membentuk osteoblas yang berperan dalam osifikasi. Alkaloid dalam ekstrak buah mahkota dewa diduga menghambat pembelahan sel pada sel osteoprogenitor sehingga pembentukan osteoblas terganggu dan akibatnya penyerapan kalsium oleh sel ini menjadi terhambat. Menurut Nogrady, 1992 dan Katzung, 1997 induksi senyawa alkaloid dapat mengganggu replikasi sel, menghambat mitosis (pembelahan sel) pada tahap metafase dengan menghambat terbentuknya spindle mitotik sehingga akan menyebabkan kromosom pecah, menyebar, atau mengelompok dan mengakibatkan sel mati.

### **KESIMPULAN**

Pemberian ekstrak buah mahkota dewa pada induk tikus putih selama periode organogenesis pada dosis 0,008; 0,017; 0,025; 0,033 g/ 200 g BB tidak memberikan pengaruh secara nyata

terhadap kematian intra uterus dan berat fetus, tetapi pada persentase fetus hidup terdapat beda nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok dosis 0,033 g/ 200 g BB, dan terhadap panjang fetus terdapat beda nyata antara kelompok kontrol dengan semua kelompok yang diberi perlakuan. Pemberian ekstrak buah mahkota dewa pada dosis 0,008; 0,017; 0,025; 0,033 g/200 g BB menyebabkan berbagai abnormalitas interna dan eksterna. Abnormalitas eksterna berupa hemoragi, punggung fleksi, dan cacat bentuk tubuh tidak sempurna. Abnormalitas interna berupa gangguan osifikasi. Dosis ekstrak buah mahkota dewa 0,008 sampai 0,033 g/200 g BB berpengaruh pada panjang fetus. Ekstrak buah mahkota dewa pada dosis 0,008 sampai 0,033 g/200 g BB menyebabkan hemoragi. Dosis 0,033 g/200 g BB menyebabkan cacat tubuh pada fetus.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Astuti, M. 2004. *Efek Teratogenik Natrium Siklamat pada Tikus putih (Rattus norvegicus L.) Galur Wistar*. [Skripsi]. Surakarta: FMIPA UNS.
- Gaotama, I.B.I., S. Sugiarto, dan I.J. Praoti. 1999. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid V. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan.
- Goldstein, A., L. Aronow, and S.M. Kalman. 1974. *Principles of Drug Action*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: A Willey Biomedical Health Publication.
- Katzung, B.G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Nogrady, T. 1992. *Kimia Medisinal: Pendekatan secara Biokimia* Penerjemah: Rosyid, R dan A. Musadad). Bandung: Penerbit ITB.
- Peters, P.W.J. and J.M. Beerkvens. 1996. General reproduction toxicology. In: Niensink, R.J.M., J.D.Vries, and M.A. Hollingger. *Toxicology: Principle and Application*. New York: CRC Press.
- Ramelan, W. and H.M. Syahrin. 1994. *Kelainan pada Proses Perkembangan Embrio (Teratologi), Reproduksi dan Embriologi Dari Satu Sel Menjadi Organisme*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Ritter, E.J. 1977. Altered biosynthesis In: Wilson, J.G. and F.C. Fraser (eds.) *Hand Book of Teratology*. Vol.2. New York: Plenum Press.
- Sarwono. 1984. *Ilmu Kebidanan*. edisi 2 cetakan ke 2. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka.
- Sumastuti, R. dan M. Sonlimar. 2002. Efek sitotoksik ekstrak buah dan daun mahkota dewa (**Phaleria macrocarpa** (Scheff) Boerl.) terhadap sel hela. *Medika* 28 (12): 773-777.
- Sumastuti, R. 2004. Pengaruh infus daun dan buah makuta dewa pada rahim marmot. *Medika* 30 (1): 16-23.
- Tuchmann, D. 1975. *Drug Effect on the Fetus*. New York: Adis Press.
- Widiyani, T. dan M. Sagi. 2001. Pengaruh aflatoxin B1 terhadap pertumbuhan dan perkembangan embrio dan skeleton fetus mencit (**Mus musculus**). *Tecnosains* 24 (3): 409-427.