

Efek Teratogenik Asam Salisilat pada Perkembangan Morfologi Fetus Mencit (*Mus musculus L.*) Swiss Webster

DEWI CISELIA¹⁾, ARUM SETIAWAN²⁾, SRI NITA³⁾, DAN SALNI²⁾

¹⁾Program Studi DIII, Krishnamurti, STIKES, Yayasan Pembina, Palembang; ²⁾Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia; ³⁾Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia

Abstract: One of teratogenic chemical is salicylic acid. Therefore it is necessary to do a research on the teratogenic effects of salicylic acid on the morphological development of the mice fetal. The aims of this study is to find the teratogenic effect of salicylic acid On The Morphology Development Of Mice.

This research used randomized complete design 5 treatment and 5 replicated. The data were analyzed with one way Anova and then with Duncan's test. Salicylic acid administered intraperitoneal injection at a dosage 40 mg/kgbw, 60 mg/kgbw, 80 mg/kgbw in 6,7, and 8 days of gestation. The remaining animals were used as an untreated control, and placebo were given by aquades. at 18th days of gestations, twenty five pregnant mice were sacrificed and caesarian sectioned to remove the fetuses and then check fetus body weight, life fetus, dead fetus and morphology fetus.

The results of this study showed that the dose of 80mg/kgbw and 60mg/kgbw salicylic acid cause pregnant mice weight, the administration of salicylic acid from 40mg/kgbw dose can reduce the average weight of the fetus, the provision of 40mg/kgbw salicylic acid may decrease the number the implantation of the fetus and also the number of living fetuses, administration of salicylic acid with 80mg/kgbw doses can cause fetal death (IUGR), giving 60mg/kgbw salicylic acid will cause open eyelids disability, giving salicylic acid does not cause embryonic desorption, disability in the legs, tail, NTD and also ceiling blemish (cleft palate) and kidney defects in the fetus.

Keywords: teratogenic, salicylic acid, mice fetal

Abstrak: Beberapa bahan kimia yang bersifat teratogenik salah satunya adalah Asam salisilat. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian mengenai efek teratogenik asam salisilat pada perkembangan morfologi fetus mencit.

Tujuan penelitian untuk mengetahui efek teratogenik asam salisilat terhadap perkembangan fetus mencit.

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Asam salisilat diberikan secara intraperitoneal pada hari ke-6, 7 dan 8 kebuntingan dengan dosis 40 mg/kgbw, 60 mg/kgbw dan 80 mg/kgbw. Pada hari ke-18 kebuntingan, induk mencit ditimbang kemudian dibedah untuk diambil fetusnya. Fetus ditimbang kemudian dihitung jumlah fetus hidup, fetus mati dan kecacatan. Data dianalisa menggunakan Anova satu arah dan dilanjutkan dengan uji Duncan's.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis asam salisilat 60mg/kgbw dan 80 mg/kgbw menyebabkan penurunan berat badan induk mencit, pemberian asam salisilat mulai dari dosis 40mg/kgbw dapat menurunkan rata-rata berat badan fetus, pemberian asam salisilat mulai dari dosis 40 mg/kgbw dapat menurunkan jumlah implantasi fetus dan juga jumlah fetus hidup, pemberian asam salisilat dosis 80 mg/kgbw dapat menyebabkan kematian janin (IUGR), pemberian asam salisilat mulai dari dosis 60 mg/kgbw menyebabkan kecacatan *open eyelids*, pemberian asam salisilat tidak menyebabkan embrio resorpsi, tidak menyebabkan kecacatan pada kaki, ekor, NTD, dan juga kecacatan langit-langit bercela (cleft palate) serta kecacatan pada organ ginjal fetus.

Kata Kunci: teratogenik, asam salisilat, fetus mencit

E-mail: dewiciselia@gmail.com

1 PENDAHULUAN

Angka kejadian bayi yang lahir dengan cacat bawaan berkisar 1–3% dan akan meningkat menjadi 4–5% bila diikuti sampai usia 1 tahun. Ang-

ka pasti untuk Indonesia belum diketahui. Beberapa cacat bawaan sudah diketahui sejak bayi lahir, sebagian lagi baru diketahui setelah bayi berumur 1 tahun dengan adanya gangguan pertumbuhan, bahkan ada yang baru diketahui setelah usia pra sekolah (Faizah, 2010).

Beberapa bahan kimia yang dapat membahayakan kehamilan diantaranya: Asam salisilat yang terkandung pada obat jerawat dan produk *anti-aging* penggunaan asam salisilat semakin berkembang sebagai bahan *peeling* dalam terapi penuaan kulit, melasma, hiperpigmentasi pasca inflamasi, dan pengobatan jerawat. Penggunaan kosmetik yang mengandung asam salisilat dapat merusak pembelahan dan pertumbuhan sel terutama syaraf, dampak nyata yaitu cacat bawaan seperti bibir sumbing, *down syndrome*, kembar siam, jari dempet, jumlah jari kurang atau lebih, kelainan jantung bawaan, paru-paru dan bila menyerang organ dalam dapat merusak pertumbuhan kulit dan menyebabkan mudah terkena alergi, dapat menimbulkan gangguan reproduksi bila bahan kimia yang terkandung sangat berbahaya, dan yang paling utama adalah ancaman keguguran (Syahida, 2012).

BPOM berupaya melindungi masyarakat dari bahaya penggunaan asam salisilat dengan konsentrasi tinggi dalam kosmetik dengan menetapkan kadar maksimum yang diizinkan terkandung dalam produk kosmetik, termasuk anti produk jerawat tidak boleh lebih dari 2% (Wasitaatmadja, 2008).

Namun betapapun rendahnya dosis asam salisilat yang dipakai pada penggunaan kosmetik, masih selalu harus diperhitungkan karena besarnya dosis kumulatif yang di absorpsi kulit pada pemakaian kosmetik yang terus-menerus, tidak dapat diperkirakan. Lembaga Evaluasi Produk Medis Eropa melaporkan bahwa penggunaan asam salisilat pada kelinci dengan dosis 150 mg/kgBB dapat menurunkan tingkat kesuburan dan abnormalitas pada blastosis, sedangkan pada tikus dengan usia kebuntingan 6 sampai 15 hari pemberian asam salisilat dengan dosis per oral 500 mg/kgBB sampai 120mg/kg BB dapat mengakibatkan tingginya lahir mati dan resorpsi pada fetus tikus (EMEA, 1999). Mengingat bahwa masih banyak kosmetik yang beredar mengandung asam salisilat, serta produk kosmetik ini juga masih banyak digunakan oleh ibu-ibu hamil, penulis ingin mengetahui efek teratogenik pemberian asam salisilat pada morfologi fetus mencit (*Mus musculus L*) Swiss Webster.

2 METODE PENELITIAN

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai dengan April 2014, di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : hewan uji yaitu 25 ekor mencit (*Mus musculus L.*) betina bunting, umur \pm 12 minggu, berat 20–22 g. Hewan uji diberi pakan berupa pellet Par G. Asam salisilat untuk perlakuan dan aquades sebagai pelarutnya. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang untuk pemeliharaan hewan percobaan, jarum suntik ukuran 1 ml untuk pemberian perlakuan, satu set alat bedah (*dissecting set*) untuk membedah hewan perlakuan.

Perlakuan

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan masing-masing 5 ulangan. Sebelum perlakuan, ditentukan dosis perlakuan Asam salisilat. Dari hasil uji pendahuluan didapatkan bahwa dosis teratogenik dalam penelitian ini adalah 40mg/kg bb, 60 mg/kg bb dan 80 mg/kg bb, dua puluh lima ekor mencit betina bunting dikelompokkan menjadi 5 kelompok secara acak, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Dosis perlakuan untuk masing-masing kelompok adalah kontrol (tidak diberi apa-apa), pelarut (akuades 0,2ml) secara intra peritoneal, perlakuan hidrokuinon dosis 40 mg/kgbb, perlakuan hidrokuinon dosis 60 mg/kgbb perlakuan hidrokuinon dosis 80 mg/kgbb, perlakuan secara injeksi *peritoneal* menggunakan jarum suntik berukuran 1 ml pada tahap hari ke enam, tujuh dan delapan kebuntingan.

Pengambilan Data

Pada hari ke delapan belas kebuntingan mencit dimatikan dengan cara dislokasi leher, kemudian dilakukan laparotomi untuk mengeluarkan fetus dengan membedah bagian abdomen ke arah atas sampai terlihat uterus yang berisi fetus. Fetus dan plasenta dikeluarkan dengan memotong uterus selanjutnya diamati apakah ada resorpsi pada uterus yang ditandai dengan adanya gumpalan merah sebagai tempat tertanamnya fetus. Jumlah fetus yang diimplantasi pada masing-masing bagian uterus dihitung, fetus hidup, fetus mati dan resorpsi. Setelah fetus dikeringkan dengan kertas tissue, lalu ditimbang berat masing-masing fetus untuk mengetahui berat rata-rata kelahiran. Ada tidaknya kelainan secara visual seperti bentuk ekor, daun telinga, jumlah jari tungkai depan dan belakang. Masing-masing kelompok perlakuan kemudian dibandingkan (Wilson & Warkany, 1975).

Analisis Data

Untuk mengetahui adanya pengaruh perlakuan terhadap jumlah fetus hidup, fetus mati dan resorpsi, berat badan fetus, dan morfologi fetus pada kelompok pembanding maka data dianalisa dengan uji *Analisis of Varians (Anova)*, menggunakan program komputer SPSS 17.00 dan dilanjutkan dengan uji Duncan's untuk melihat perbedaan pengaruh masing-masing perlakuan (Walpole & Myers, 1995).

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengenai efek teratogenik asam salisilat terhadap perkembangan morfologi fetus mencit, berat badan induk mencit sebelum dikawinkan dan berat badan induk mencit umur kebuntingan 18 hari. Pengamatan mengenai efek teratogenik asam salisilat terhadap morfologi fetus mencit meliputi: berat badan induk, berat badan fetus, jumlah fetus pada masing-masing bagian uterus (jumlah fetus yang hidup, mati dan resorpsi), ada tidaknya kelainan secara visual seperti bentuk ekor, daun telinga, kelopak mata kecacatan pada kaki fetus serta pengamatan mengenai cela pada lagit-langit fetus mencit dan morfologi ginjal fetus mencit

Berat Badan Induk Mencit Setelah Pemberian Asam Salisilat

Hasil pengamatan mengenai rerata berat badan induk mencit di usia 18 hari kebuntingan setelah diberi perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata Berat Badan Induk Mencit Usia 18 hari kebuntingan setelah diberi asam salisilat.

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (n)	Berat Badan Induk (X ± SD)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	49 ± 3,082 ^a	0,000
2	K ₂ (Pelarut)	5	48,8 ± 1,483 ^a	
3	K ₃ (40)	5	47 ± ,414 ^a	
4	K ₄ (60)	5	43,6 ± 1,140 ^b	
5	K ₅ (80)	5	41,6 ± 2,190 ^b	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

Dari Analisis of Varians (Anova) untuk berat badan induk mencit pada usia kebuntingan 18 hari setelah perlakuan asam salisilat menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok kontrol, pelarut, maupun perlakuan yang sangat bermakna, ($p < 0,005$, $p = 0,000$).

Untuk mengetahui perbedaan antara perlakuan maka dilakukan uji lanjut Duncan, didapatkan kelompok kontrol dengan kelompok pelarut dan asam salisilat dosis 40mg/kgbb tidak berbeda nyata. Perbedaan ditemukan pada pada kelompok perlakuan

perlakuan dosis 60 mg/kgbb terhadap kelompok kontrol, pelarut dan dosis 40mg/kgbb dan juga kelompok dosis 80mg/kgbb yang berbeda nyata terhadap kelompok kontrol, pelarut dan dosis 40mg/kgbb (Tabel 1).

Meskipun antara kelompok kontrol, pelarut dan dosis 40mg/kgbb tidak berbeda nyata, namun ada kecenderungan penurunan berat badan induk mencit, semakin tinggi dosis asam salisilat yang diberikan maka semakin banyak penurunan berat badan yang dialami oleh induk mencit. sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian injeksi asam salisilat pada usia 6,7, dan 8 hari kebuntingan mencit menyebabkan penurunan berat badan induk mencit. Selanjutnya pada dosis 60 dan 80 mg/kgbb terjadi penurunan berat badan induk yang berbeda nyata dengan kontrol.

Berat Badan Fetus Setelah pemberian Asam Salisilat.

Dapat diketahui bahwa pemberian asam salisilat terhadap induk mencit pada usia 6, 7, dan 8 kebuntingan menyebabkan penurunan rerata berat badan fetus mencit. Analisis of Varians (Anova) untuk parameter berat badan fetus menunjukkan bahwa di antara 5 kelompok uji terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$, $p = 0,000$).

Hasil pengamatan mengenai rerata berat badan fetus pada usia 18 hari kebuntingan antar kelompok setelah diberi perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini:

Tabel 2 Rerata berat badan fetus

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (n)	Berat Badan Induk (X ± SD)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	1,304 ± 0, 482 ^a	0,000
2	K ₂ (Pelarut)	5	1,252 ± 0, 122 ^{ab}	
3	K ₃ (40)	5	1,164 ± 0, 128 ^{bc}	
4	K ₄ (60)	5	1,068 ± 0, 991 ^{cd}	
5	K ₅ (80)	5	0,946 ± 0, 823 ^d	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

Dari hasil uji lanjut Duncan didapatkan perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 60 dan 80mg/kgbb, kelompok pelarut dengan kelompok dosis 80mg/kgbb, dan kelompok dosis 40mg/kgbb dengan kelompok dosis 80 mg/kgbb (ditunjukkan dengan huruf yang berbeda dibelakang angka pada Tabel 2).

Dari penelitian didapatkan semakin tinggi dosis injeksi asam salisilat memberikan efek yang berbeda terhadap penurunan berat badan fetus mencit. Semakin tinggi dosis asam salisilat maka semakin ren-

dah berat badan fetus. Salah satu penyebab terjadinya hambatan proliferasi sel adalah cara kerja asam salisilat sehingga menyebabkan terjadinya penghambatan sintesis protein, disamping merangsang peroksidasi lipid (Marti, 2006).

Dengan adanya perbedaan yang nyata antar kelompok perlakuan terhadap penurunan berat badan fetus, dapat dikatakan bahwa asam salisilat bersifat teratogen terhadap perkembangan fetus *Mus musculus* L Swiss Webster.

Jumlah Implantasi Fetus, Fetus Hidup, Fetus Mati, Dan Embrio Resorpsi Setelah Pemberian Asam Salisilat.

Hasil pengamatan mengenai jumlah implantasi fetus mencit setelah diberi perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb didapatkan penurunan jumlah implantasi fetus dan rerata implantasi fetus seperti terlihat pada Tabel 3 di bawah ini

Tabel 3. Rerata Jumlah Implantasi Fetus

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Jumlah Implantasi Fetus (ekor)	Rerata Implantasi Fetus ($X \pm SD$)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	48	9,600 ± 1,140 ^a	0,000
2	K ₂ (Pelarut)	5	47	9,400 ± 1,341 ^a	
3	K ₃ (40)	5	39	7,800 ± 1,095 ^b	
4	K ₄ (60)	5	31	6,200 ± 1,303 ^c	
5	K ₅ (80)	5	27	5,400 ± 1,140 ^c	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

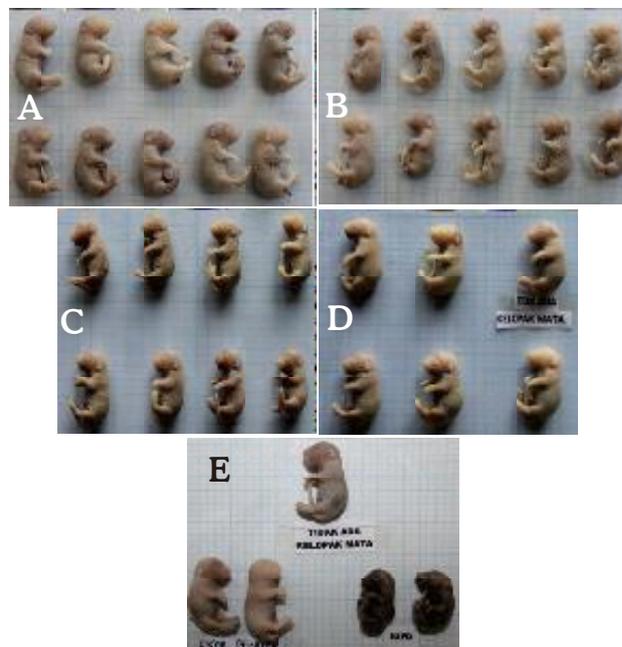
Dari perhitungan Anova untuk rerata jumlah implantasi fetus pada tiap perlakuan menunjukkan bahwa antar kelompok, baik kontrol, pelarut, maupun kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$, $p = 0,000$). Analisis dilanjutkan untuk melihat perbedaan disetiap kelompok dengan menggunakan uji lanjut Duncan di dapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok kontrol dan pelarut terhadap kelompok dosis 40mg/kgbb, 60mg/kgbb, dan 80mg/kgbb, perbedaan pada kelompok 40mg/kgbb terhadap kelompok dosis 60mg/kgbb dan juga 80mg/kgbb.

Tabel 4. Rerata Jumlah Fetus Hidup

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Rerata FetusHidup ($X \pm SD$)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	9,600 ± 1,140 ^a	0,000
2	K ₂ (Pelarut)	5	9,400 ± 1,342 ^a	
3	K ₃ (40)	5	7,800 ± 1,095 ^b	
4	K ₄ (60)	5	6,200 ± 1,304 ^c	
5	K ₅ (80)	5	3,600 ± 1,140 ^d	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

Dari hasil uji Anova mengenai jumlah fetus hidup didapatkan perbedaan yang bermakna (p value < 0,05). Perbedaan di dapatkan pada setiap kelompok perlakuan, namun pada kelompok kontrol dan pelarut tidak didapatkan perbedaan yang nyata.



Gambar 1. Rerata jumlah fetus tiap perlakuan (Keterangan (A): Fetus dari induk mencit kelompok kontrol, (B): Fetus dari induk mencit kelompok pelarut, (C): Fetus dari induk mencit kelompok dosis 40mg/kgbb, (D): Fetus dari induk mencit kelompok dosis 60mg/kgbb, (E): Fetus dari induk mencit kelompok dosis 80mg/kgbb)

Penurunan jumlah fetus hidup sejalan dengan meningkatnya jumlah kematian intrauterus pada kelompok perlakuan. Analisis dilanjutkan dengan uji Duncan, pada analisis jumlah fetus hidup di dapatkan perbedaan anatar kelompok kontrol dan pelarut dengan kelompok perlakuan dosis asam salisilat lainnya. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa semakin tinggi dosis asam salisilat yang diberikan maka jumlah fetus yang hidup semakin sedikit.

Tabel 5. Rerata Fetus Mati

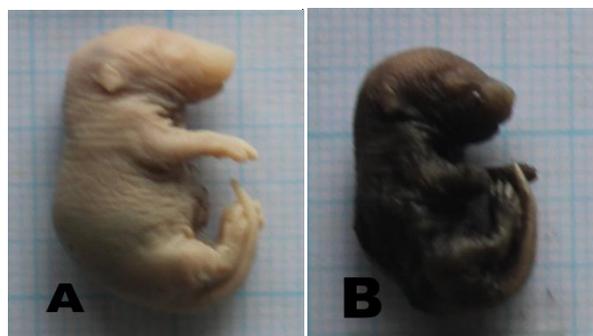
No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Rerata Fetus Mati ($X \pm SD$)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	0,000 ± 0,000 ^a	0,000
2	K ₂ (Pelarut)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
3	K ₃ (40)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
4	K ₄ (60)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
5	K ₅ (80)	5	1,800 ± 0,837 ^b	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

Dari perhitungan Anova untuk rerata jumlah fetus mati terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Uji lanjutan Duncan pada analisis jumlah fetus hidup di dapatkan perbedaan anatar kelompok

asam salisilat dosis 80mg/kgbb terhadap kelompok kontrol, kelompok pelarut, kelompok asam salisilat dosis 40mg/kgbb dan asam salisilat dosis 60mg/kgbb.

Dari data tersebut dapat dilihat bahwa kejadian fetus mati dalam kandungan hanya ditemukan pada dosis 80mg/kgbb, sehingga pada penelitian ini dapat dikatakan bahwa pemberian pelarut dan asam salisilat pada dosis 40, 60 mg/kgbb tidak menyebabkan kematian janin dalam kandungan (IUFD), namun pada dosis 80mg/kgbb dapat menyebabkan kematian janin dalam kandungan sebanyak 33,4%. Kematian fetus tidak terjadi pada setiap induk karena kemampuan induk masing-masing berbeda dalam memetabolisir asam salisilat. Diduga fetus yang mati sejak dalam kandungan belum selesai mengalami perkembangan sehingga memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingkan dengan fetus yang lahir hidup.



Gambar 2. Perbedaan Fetus Lahir Hidup Dan Fetus Mati Dalam Kandungan (Keterangan: (A) Fetus lahir hidup dari kelompok kontrol (B) Fetus mati dalam kandungan dari kelompok perlakuan asam salisilat 80mg/kgbb.)

Tabel 6. Rerata Embrio resorpsi

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Rerata Embrio Resorpsi (X ± SD)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
2	K ₂ (Pelarut)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
3	K ₃ (40)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
4	K ₄ (60)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
5	K ₅ (80)	5	0,000 ± 0,000 ^a	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

Sedangkan untuk kejadian embrio resorpsi, pada penelitian ini tidak ditemukan adanya kejadian embrio resorpsi baik pada kelompok kontrol, pelarut maupun perlakuan, sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian injeksi asam salisilat pada usia 6, 7, dan 8 hari kebuntingan induk mencit tidak menyebabkan embrio resorpsi.

Kecacatan Kelopak Mata Fetus Mencit

Hasil pengamatan mengenai kecacatan kelopak mata (*open eyelids*) pada fetus mencit setelah diberi

perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb dapat dilihat pada Tabel 7 di bawah ini:

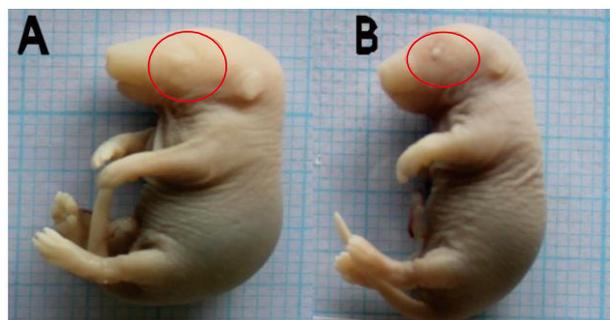
Tabel 7. Kejadian Open Eyelids Pada Fetus Mencit Setelah Diberikan Asam Salisilat

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Rerata open eyelids (X ± SD)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
2	K ₂ (Pelarut)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
3	K ₃ (40)	5	0,200 ± 0,147 ^a	0,000
4	K ₄ (60)	5	1,200 ± 0,836 ^b	
5	K ₅ (80)	5	1,400 ± 0,547 ^b	

Keterangan: angka-angka yang diikuti oleh huruf kecil yang sama tidak berbeda nyata pada uji lanjut Duncan (α : 0,05)

Dari Tabel 7 dapat dilihat, pada kelompok kontrol, pelarut, dan perlakuan asam salisilat dosis 40mg/kgbb tidak ditemukan kecacatan pada mata, namun kejadian mata terbuka terjadi pada kelompok perlakuan asam salisilat dosis 60mg/kgbb dan dosis 80mg/kgbb.

Dari perhitungan Anova untuk kecacatan mata terbuka (*open eyelids*) pada fetus mencit menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok kontrol, pelarut dan perlakuan dosis 40mg/kgbb dengan kelompok perlakuan dosis 60mg/kgbb, dan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok kontrol, pelarut dan perlakuan dosis 40mg/kgbb dengan kelompok perlakuan dosis 80mg/kgbb.



Gambar 3. Perbedaan Fetus Normal Dengan Fetus Yang Mengalami Kecacatan Open Eyelids. Keterangan (A): fetus normal dari kelompok kontrol, (B): kecacatan Open Eyelids dari kelompok asam salisilat 80mg/kgbb

Dari hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa asam salisilat dapat mengakibatkan kecacatan pada mata, berupa lahir dengan keadaan mata terbuka, malformasi berupa kelopak mata terbuka (*open eyelids*) merupakan kelainan perkembangan yaitu pada saat lahir, kelopak mata terbuka secara spontan (Hassemer *et al.*, 2010). Pada mencit pembentukan kelopak mata terjadi pada usia kebuntingan 15,5 hari (Findlater *et al.* 1993). Selama perkembangan mata, lapisan epithelium bergerak menutupi kornea menuju pusat mata yang menyebabkan mata tertu-

tup (Li *et al*, 2003), yang di picu oleh sinyal dari *epidermal growth factor receptor (EGFR)* (Schneider *et al.*, 2008). Asam salisilat yang bersifat menghambat sintesis prostaglandin dan mengganggu sintesis protein akan menyebabkan terjadinya gangguan sinyal *EGFR*, yang pada akhirnya memicu terbentuknya kelopak mata terbuka pada fetus mencit.

Kecacatan pada Kaki Fetus

Hasil pengamatan mengenai kecacatan pada kaki fetus mencit setelah diberi perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb disajikan dalam Tabel 8.

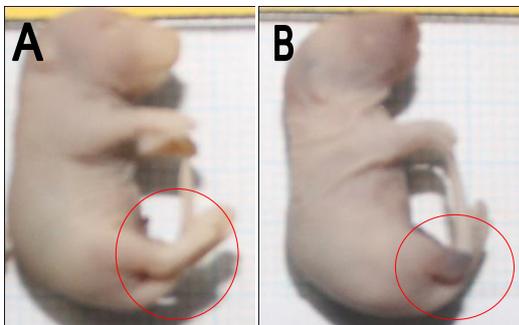
Tabel 8. Rerata kecacatan pada kaki fetus mencit

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Rerata cacat kaki (X ± SD)	p value
1	K ₁	5	0,000 ± 0,000 ^a	0,213
2	K ₂	5	0,000 ± 0,000 ^a	
3	K ₃	5	0,000 ± 0,000 ^a	
4	K ₄	5	0,400 ± 0,347 ^a	
5	K ₅	5	0,200 ± 0,147 ^a	

Keterangan: huruf yang sama dibelakang angka pada suatu kolom menunjukkan tidak ada beda nyata

Dapat dilihat, bahwa kecacatan kaki terjadi pada kelompok perlakuan dosis 60 dan 80 mg/kgbb sedangkan pada kelompok kontrol, pembandingan dan perlakuan dosis 40mg/kgbb tidak ditemukan kecacatan pada kaki fetus.

Dari perhitungan Anova untuk kecacatan pada kaki fetus mencit menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antar kelompok, baik kontrol, pelarut, maupun kelompok perlakuan. Pada penelitian ini dapat dikatakan bahwa pemberian asam salisilat tidak menyebabkan cacat kaki pada fetus. Namun di dapatkan adanya kejadian cacat ekor pada kelompok perlakuan dosis 40, 60, dan 80mg/kgbb seperti pada gambar di bawah ini:



Gambar 4. Perbedaan fetus normal dengan fetus yang mengalami kecacatan kaki (Keterangan: (A) fetus normal dari kelompok kontrol, (B) kecacatan kaki dari kelompok asam salisilat 80mg/kgbb)

Kejadian Neural Tube Defects (NTD)

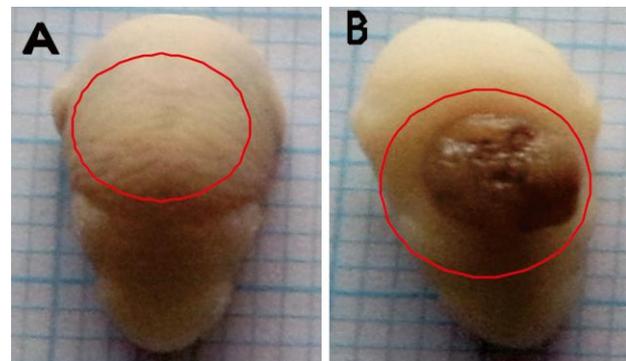
Hasil pengamatan mengenai kejadian NTD pada fetus mencit setelah diberikan perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb disajikan dalam Tabel di bawah ini:

Tabel 9. Kejadian NTD Pada Fetus Mencit

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Kejadian NTD (X ± SD)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	0,000 ± 0,000 ^a	0,431
2	K ₂ (Pelarut)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
3	K ₃ (40)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
4	K ₄ (60)	5	0,000 ± 0,000 ^a	
5	K ₅ (80)	5	0,200 ± 0,147 ^a	

Keterangan: huruf yang sama dibelakang angka pada suatu kolom menunjukkan tidak ada beda nyata

Dapat dilihat, bahwa kejadian NTD terjadi pada kelompok perlakuan dosis 80mg/kgbb saja, sedangkan pada kelompok kontrol dan pembandingan dan perlakuan dosis 40 dan 60mg/kgbb tidak ditemukan kejadian NTD pada fetus mencit. Dari perhitungan Anova untuk kejadian NTD pada fetus mencit menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antar kelompok, baik kontrol, pelarut, maupun kelompok perlakuan. Pada penelitian ini dapat dikatakan bahwa pemberian asam salisilat tidak menyebabkan *Neural Tube Defects (NTD)*, namun di dapatkan adanya kejadian NTD pada kelompok perlakuan dosis 80mg/kgbb yaitu sebanyak 1 ekor fetus, seperti pada gambar di bawah ini:



Gambar 5. Perbedaan Kepala fetus normal dengan fetus yang mengalami NTD (Keterangan : (A): kepala fetus normal dari kelompok kontrol, (B): kepala fetus dengan NTD dari kelompok asam salisilat 80mg/kgbb)

Kejadian Langit-langit Bercelah (Cleft Palate) pada Fetus mencit

Hasil pengamatan mengenai cleft palate pada fetus mencit setelah diberikan perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb dapat dilihat pada Tabel di bawah ini:

Tabel 10. Kejadian Cleft Palate

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Kejadian Cleft Palate (X ± SD)	P value
1	K ₁ (Kontrol)	5	0,000 ± 0,000	
2	K ₂ (Pelarut)	5	0,000 ± 0,000	
3	K ₃ (40)	5	0,000 ± 0,000	
4	K ₄ (60)	5	0,000 ± 0,000	
5	K ₅ (80)	5	0,000 ± 0,000	

Pada penelitian ini tidak ditemukan kejadian langit-langit bercela (cleft palate). Sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian injeksi asam salisilat pada usia kebuntingan 6, 7 dan 8 hari tidak menimbulkan kecacatan langit-langit bercela pada fetus mencit. Keadaan langit-langit fetus mencit pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 6. Irisan kepala fetus mencit. (Keterangan: tidak ditemukan cleft palate pada setiap irisan kepala fetus di setiap kelompok perlakuan.)

Kecacatan pada morfologi ginjal fetus mencit

Hasil pengamatan mengenai kecacatan pada ginjal fetus mencit setelah diberikan perlakuan asam salisilat dengan dosis 40, 60, dan 80 mg/kgbb dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

Tabel 11. Kecacatan ginjal fetus mencit

No	Perlakuan (mg/kgbb)	Jumlah Induk (ekor)	Kecacatan ginjal (X ± SD)	p value
1	K ₁ (Kontrol)	5	0,000 ± 0,000	
2	K ₂ (Pelarut)	5	0,000 ± 0,000	
3	K ₃ (40)	5	0,000 ± 0,000	
4	K ₄ (60)	5	0,000 ± 0,000	
5	K ₅ (80)	5	0,000 ± 0,000	

Dapat dilihat, bahwa tidak ditemukan kecacatan pada ginjal fetus baik pada kelompok kontrol, pelarut maupun perlakuan setiap dosis. Gambar morfologi ginjal fetus dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 7. Morfologi ginjal Fetus (Keterangan: tidak ditemukan kecacatan pada setiap ginjal fetus di setiap kelompok perlakuan)

4 KESIMPULAN

Asam salisilat adalah bahan kimia yang bersifat teratogenik yang dapat menyebabkan penurunan berat badan, jumlah fetus, dan *open eyelids* pada fetus mencit

Saran

Agar ibu hamil tidak menggunakan produk kosmetik ataupun obat-obatan yang mengandung asam salisilat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada LPPT UGM yang telah banyak membantu selama proses penelitian ini.

REFERENSI

- [1] Amori, G. (2006). *Muss Musculus*. IUCN Red List of Threatened Species. IUCN 2007. Post on 2007
- [2] Anief, M. 1997. *Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta
- [3] Badan POM RI. 2011. *Asam Salisilat*. Sentra Informasi keracunan Nasional (Sikernas). Bidang Informasi keracunan, Pusat Informasi Obat dan Makanan.
- [4] Baden HP, Baden LA. *Keratolytic agents*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitz Patrick Dermatology in General*. 5th Ed. New York: Mc Graw Hill medical. 2003; p. 2352-5.
- [5] Bashir SJ, Dreher F, Chew AL, Zhai H, Levin C, Stern R. *Cutaneous bioassay of salicylic acid as a keratolytic*. *Int J Pharmaceutics*. 2005;292:187-94.
- [6] Belsito D, Bickers D, Bruze M, Calow P, Greim H, Hanifin JM. *A toxicologic and dermatologic assessment of salicylates when used as fragrance ingredients*. *J Food and Chemical Toxicol*. 2007;45:(Suppl.)318-61
- [7] Bhimantoro, FX. 2012. *Produk Kosmetik Yang Harus Dihindari Saat Hamil*. Fimela.com
- [8] Brodell RT, Cooper KD. *Therapeutic shampoos*. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic*

- drug therapy. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 719-29.
- [9] Brook C. and N. Marshall, 1996, *Essential Endocrinology* 3th ed, Blackwell Science ltd, London, 43-45.
- [10] Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. *Analgesic-Antipyretic agents; Pharmacotherapy of gout*. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 11th Ed. New York: Pergamon Press; 2005. p. 671-715
- [11] Campbell. A. 2004. *Biology*. Sixth Edition. Benjamin Cummings. San Fransisco.
- [12] Del Rosso J. *Pharmacotherapy update: current therapies and research for common dermatologic conditions*. The many roles of topical salicylic acid. *Skin and Aging*. 2005;13:38-42.
- [13] Djuanda A. *Pengobatan topikal dalam dermatologi*. Maj Kedok Indonesia. 1994;(Suppl):S15-6.
- [14] Faizah, Zinatul. 2010. *Campomelic Dysplasia Congenital Anomaly*. Indonesia Paediatric Society.
- [15] Farag I.M., K.B. Abdel-Aziz, S.A. Nada, N.S. Tawfek, T. Farouk and H.R. Darwish, 2010, Modulation of ochratoxin-induced oxidative stress, genotoxicity and spermatotoxic alterations by *Lactobacillus rhamnosus* GG in male albino mice, *J. Amer. Sci.*, **6**(12) : 575-587.
- [16] Findlater G.S., R.D. McDougal and M.H. Kauffman, 1993, Eyelid development, fusion and subsequent re-opening in the mouse, *J. Anat.*, **183**:121-129.
- [17] Fox LP, Merk HF, Bickers. *Dermatological pharmacology*. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 2005. p. 1679- 706.
- [18] Ganong P., 2005, Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology-ochratoxin A, *Vet. Sci. Commun.*, **1**: 349-358.
- [19] Gilbert S.F., 1999, *Development Biology*, Sinauer Associates, New York Inc. 106.
- [20] Gyanendra Signh. 2009. *Role Of Apoptosis In Mediating Salicylic Acid-Induced Teratogen In Vitro*. Department of Ophthalmology. LSU Health Science Center. New Orleans. USA.
- [21] Hessel AB, Cruz-Ramon JC, Lin AN. *Agents used for treatment of hyperkeratosis*. In: Wolverton SE, editor. Comprehensive dermatologic drug therapy. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 745-60.
- [22] Hutahean, 2002. *Perkembangan Embrio Mamalia*. Jakarta. FKM. Universitas Indonesia.
- [23] Katzung, B.G. 2009. *Farmakologi Dasar Dan Klinik*. Buku 3 edisi VIII, Medica. Jakarta
- [24] Kimball J.W., 1983. *Biologi*. edisi Kelima Jilid 2. Penerbit Erlangga. Jakarta.
- [25] Kotwani Anita, Metha. V.L, and Iyengar. B. 1995. *Aspirin by Virtue of its acisic property may act as teratogen in early chick embryo*. Department of Pharmacology. New Delhi.
- [26] Lamondo, Bindar, Y. 2000. *Ekonomi, Rokok dan Konsekuensinya*. Teknik Kimia Jakarta. ITB
- [27] Lee HS, Kim IH. *Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients*. *Dermatol Surg*. 2003;29:1196-9.
- [28] Lim HW. *Photoprotection and sun-protective agents*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatologic in general medicine*. 7th Ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008. p. 2137-41.
- [29] Lin AN, Nakatsui T. *Salicylic acid revisited*. *Int J Dermatol*. 1998;37:335-42.
- [30] Lu F.C., 2009, *Basic Toxicology-Fundamentals, Target Organs and Risk Assessment*, 5th edition, Informa Health Care, New York, London, 155-157.
- [31] Marti N.B., 2006, *Ochratoxin A and ochratoxigenic modultds in grapes, must and wine, ecophysiological study*, tesis doctoral Universitat de Lleida Spain, from URL : http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UdL/AVAILABLE/TDX0406107172700/Tbmn10de18.pdf. 10 Juni 2007.
- [32] McGarrity. C, Samani. N, Beck. F and Gulamhusein. A. 1980. *The effect of sodium salicylate on the rat embryo I culture: an in vitro model for the morphological assessment of teratogenicity*. Department of anatomy. University of Liecester.
- [33] Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR, Tedeschi A. *Management of cutaneous warts: An evidence-based approach*. *J Clin Dermatol*. 2004;5:311-7.
- [34] Nashville, Donelson Pike. 1997. OHS, MDL. *Information System.Inc*
- [35] Nazir. S, Naqvi. S.H, Ahmed. H. 2011. *Effect of Aspirin on the Developing Teeth of Neonates*. *Int. J. Morphol*, 29(1): 278-285.
- [36] Nongae, 2008. *Siklus Kelamin, Dilakukan Untuk Melihat Dan Mengetahui Daur-Daur Estrus Pada Hewan (Tikus Putih)*. Jakarta. EGC
- [37] Overman. D.O. and J.A. White. 1983. *Comparative Teratogenic Effects of Methyl Salicylate Applied Orally or Topically to Hamsters*. Department of Anatomy, West Virginia University.
- [38] Panjaitan, Kaspiah. 2003. *Efek Infus Sarang Semut pada tahap Organogenesis Perkembangan embrio menciit (Mus Musculus)*. Gorontalo.
- [39] Parish LC, Witkowski JA. *Tradisional therapeutic agents*. *Clinic Dermatol*. 2000;18:5-9.
- [40] Pfohl-Leszkowics A. and R.A. Manderville, 2007, *Ochratoxin A : an overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans*, *Mol. Nutr. Food Res.*, **51**:61-99.
- [41] Physician desk reference. 56th Ed. New York: *Medical Economics Company Inc*; 2002
- [42] Ritter E.J., 1977, *Altered Biosynthesis in " Handbook of Teratology"*, vol 2 Plenum Press, New York, 99-116.
- [43] Rough. 1984. *Mouse in Development*

- [44] Shah, M.R., 1977, Effect of prenatal administration of hadacidin a cancer chemotherapeutic agent of the development of hamster fetuses, *J. Embriol. Exp. Morph.*, **39**:203.
- [45] Shakila nazir, 2011, Hormonal effects on ontogeny of swimming ability in the rat : assesment of control nervous system development, *Sci.*, **168**: 147-150.
- [46] Siswandono dan B. Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- [47] Steel, R.G.D. & J.H. Torrie, 1989. *Prinsip dan Prosedur Statistika. Penerjemah Sumantri, B. gramedia*. Jakarta.p. 168-177,209-219.
- [48] Syahida, Novia. 2012. *Penggunaan Kosmetik Yang Aman Bagi Ibu Hamil*. Informasitips.com
- [49] Thomas. M.A, Amosu. A.M, Degun. A.M. 2013. *Teratogenic Effect of maternal oral ingestion of aspirin of neural tube development of foetal wistar rats*. Department of Anatomy, Bowen Universsity of Nigeria, Department of Community Health of Venda South Africa, Departmen of Community Medicine University of Ibadan Nigeria.
- [50] Tjay. H.T, dkk. 2002. *Obat-obat Penting Khasiat Penggunaan, Efek-Efek Sampingnya*. Edisi VI. PT Elax Media Komputindo Gramesia. Jakarta
- [51] Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE. *Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid*. *Br J Dermatol*. 1998;139:655-9.
- [52] Wasitaatmadja, M.S. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. UI. Press: Jakarta
- [53] Wilcoxon, F. & R.A. Wilcox. 1965. *Some Rapid Approximate Statistic Procedure*. Lederk Laboratories. New York.
- [54] Wilson J.G., 1973, *Environment and Birth Defects*, Academic Press New York, San Fransisco, London, 92-94.
- [55] Yatim. W. 1982. *Reproduksi dan Embriology*. Edisi I. Tarsito. Bandung, Akses 2 April 2002. _____