

Pengaruh Pemberian Asam Retinoat terhadap Perkembangan Fetus Mencit (*Mus musculus L.*) Swiss Webster

(The Effect of Retinoic Acid to The Development of Mice Fetal (*Mus musculus L.*) Swiss Webster)

DESSI IRMALA SARI¹, SRI NITA², SALNI³, DAN ARUM SETIAWAN³

¹Program Pascasarjana S2 Universitas Sriwijaya, ²Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Kampus Madang, Palembang, Sumatera Selatan, ³Jurusan Biologi Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya

Intisari: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian asam retinoat terhadap perkembangan fetus mencit selama periode organogenesis. Dua puluh empat ekor mencit bunting dibagi secara acak menjadi 6 kelompok perlakuan dengan masing-masing 4 ulangan. Asam retinoat dilarutkan dalam olive oil sebanyak 0,3 ml, diberikan secara injeksi *subcutan* pada saat kebuntingan hari ke 6. Dosis perlakuan asam retinoat adalah 40; 60; 80; 100 mg/kg bb dan pada perlakuan kelompok kontrol tidak diberi perlakuan, serta kelompok pembanding diberi perlakuan pelarut olive oil. Induk mencit dipelihara sampai umur kebuntingan 18 hari. Pada umur kebuntingan 18 hari mencit dibunuh dengan cara dislokasi pada leher, dilaparotomie, memotong uterus, mengamati fetus yang resorp, menghitung jumlah fetus hidup dan mati, menimbang bb fetus, lalu melakukan pengamatan secara visual untuk melihat kecacatan yang terjadi pada mencit. Data jumlah dari hasil pengamatan tersebut diatas dianalisis dengan Anova Satu Arah dan dilanjutkan dengan uji Duncan's untuk mengetahui beda nyata antar perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Asam retinoat yang diberikan pada mencit bunting selama periode organogenesis memberikan pengaruh terhadap perkembangan fetus mencit yang ditandai dengan semakin menurunnya jumlah fetus hidup, bb fetus, dan peningkatan fetus mati dan fetus resorp, dibandingkan dengan kontrol dan pembanding.

Kata kunci: Asam retinoat, Mencit, fetus, Malformasi

Abstract: This study aims to determine the effect of retinoic acid on fetal development of mice during the period of organogenesis. Twenty-four pregnant mice were randomly divided into six treatment groups with 4 replicates. Retinoic acid was dissolved in 0.3 ml of olive oil injected by *subcutan* administration on gestation days of 6. The Doses of retinoic acid treatment were 40; 60; 80; 100 mg/kgbw and the treatment of the untreated control group and the comparison group treated with olive oil solvent. The pregnant mice were maintained up to 18 days of gestation. On gestation day of 18, the pregnant mice were killed by dislocation of the neck, dilaparotomie, cut the uterus, fetal resorp observe, count the number of live and dead fetuses, fetuses weighing, and visual observation to see the defects that occur in mice. The data on the number of observations mentioned above were analyzed by one-way ANOVA followed by Duncan's test to determine significant difference between treatments. The results showed that retinoic acid given to pregnant mice on days of 6 pregnancy influence on fetal development of mice were characterized by the decline in the number of live fetuses, fetal body weight and an increased in fetal death and fetal resorp, compared with the control and treatment.

Keywords: Retinoic acid, mice, fetuses, malformations

E-mail: irmalasari_dessy@yahoo.co.id

1 PENDAHULUAN

Asam retinoat (*Retinoic Acid*) merupakan turunan vitamin A dalam bentuk asam *all-trans retinol* (retinoid dalam bentuk alkohol), dikenal juga dengan sebutan tretinoin (*all-trans retinoic acid*) yang digunakan dalam terapi *acne* atau jerawat (Combs, 2008). Penggunaan asam retinoat sangat berbahaya karena bisa menyebabkan iritasi pada kulit berupa gejala panas, menyengat, kemerahan, *eritema* sampai pengerasan pada kulit. Pada dosis lebih tinggi, dapat menyebabkan menurunnya keratinisasi

sehingga kulit akan semakin kering dan tipis (AHFS, 2010).

Asam retinoat juga berpotensi sebagai zat karsinogen dan zat teratogen. Seorang wanita yang mengoleskan asam retinoat 0,05% dua kali sehari selama sebulan pada wajahnya sebelum menstruasi terakhir dan selama sebelas minggu pertama kehamilan, bayinya mengalami cacat telinga eksternal tanpa lubang dan tidak berfungsi (Briggs *et al.*, 2005). Hal ini menyebabkan asam retinoat dikontra-indikasikan selama kehamilan dan sebelum kehamilan (AHFS, 2010). Asam retinoat mempenga-

ruhi ekspresi gen dengan bergabung pada reseptor yang berada di inti sel. Terdapat dua kelompok reseptor, yaitu *Retinoic Acid Receptors* (RARs) dan *Retinoic X Receptors* (RXRs). Reseptor retinoid tergolong dengan reseptor steroid, hormon steroid, dan kalsitriol. Retinoid dapat mempengaruhi ekspresi reseptor hormon dan faktor pertumbuhan sehingga dapat mempengaruhi pertumbuhan, diferensiasi dan fungsi sel target. Selain itu juga diperlukan untuk pertumbuhan tulang, alat reproduksi, dan perkembangan embrio (Miano *et al.* 2000).

Pada penggunaan dalam sediaan topikal yang berbentuk krim, salep dan gel yang mengandung asam retinoat dosis yang di gunakan dalam konsentrasi 0,001-0,4%, tetapi umumnya di gunakan dosis 0,1%. Kelebihan vitamin A menunjukkan dampak teratogenesis pada hewan pengerat. Sedangkan pada ibu hamil, defisiensi vitamin A dapat menyebabkan cacat lahir, seperti kelainan jantung, sistem saraf pusat, ginjal, paru, jaringan okuler, tulang aksial, serta kematian janin. Mekanisme teratogenis yang terjadi akibat dari kelebihan vitamin A masih belum jelas. Tetapi konsentrasi retinol yang lebih tinggi dapat mengaktifkan satu atau lebih gen-gen yang tidak tepat yang diatur oleh reseptor asam retinoat (RAR/*Retinoic Acid Receptor*) atau reseptor x retinoat (RXR/*Retinoic X Receptor*), yang mempengaruhi tingkat perkembangan dan pertumbuhan janin normal. Selain itu vitamin A juga di perlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan skeletal dan jaringan lunak melalui sintesis protein dan diferensiasi sel-sel tulang termasuk gigi, di mana regulasi ekspresi gen via *nuclear* pengaturan proliferasi dan maturasi sel khususnya pada *retinoic acid receptor reproductive tissue* dan mamalian embryogenesis. Berdasarkan literatur dapat diketahui bahwa Asam retinoat dapat memberikan pengaruh yang merugikan bagi manusia. Hal ini berarti, penggunaan kosmetika yang mengandung bahan kimia berupa asam retinoat harus benar-benar memperhatikan dosis keamanannya.

Pemberian asam retinoat yang diberikan pada induk mencit umur kebuntingan 10 hari dapat menyebabkan penurunan jumlah hasil reproduksi dan kelainan bawaan eksternal janin (Puspita dewi, 2008). Paparan asam retinoat yang berlebihan di dalam rahim menghasilkan cacat bawaan pada tungkai, kraniofasial CNS, urogenital jantung dan kerangka aksial dalam (Amin *et al.* 2005).

Penelitian ini sangat penting dilakukan untuk memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian Asam retinoat selama periode organogenesis yaitu tahap kebuntingan hari ke enam terhadap perkembangan fetus mencit, terutamaterhadap bb fe-

tus, jumlah fetus hidup, fetus mati dan fetus resorp, serta morfologi fetus mencit.

2 Metode Penelitian

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai Maret 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 24 ekor mencit (*Mus musculus L.*) betina bunting, umur $\pm 2-2,5$ bulan, berat 25-30 g. Hewan uji diberi pakan berupa pellet Par G. Asam retinoat untuk perlakuan dan olive oil 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 6 perlakuan dan masing-masing 4 ulangan. Sebelum perlakuan, ditentukan dosis perlakuan Asam retinoat yaitu 40, 60, 80, dan 100 mg/kgbb. Mencit betina bunting dikelompokkan menjadi 6 kelompok secara acak dengan 4 ulangan. Asam retinoat diberikan secara injeksi *subcutan* menggunakan jarum suntik berukuran 1 ml pada hari ke 6 kebuntingan.

Pengambilan Data

Pada umur kebuntingan 18 hari induk mencit dibunuh dengan cara dislokasi leher, kemudian dilakukan laparotomi untuk mengeluarkan fetus dengan membedah bagian abdomen ke arah atas sampai terlihat uterus yang berisi fetus. Fetus diamati berat badan, jumlah fetus mati dan resorpsi dana da tidaknya kelainan secara visual.

Analisis Data

Data dianalisis dengan Anova Satu Arah dan dilanjutkan dengan uji Duncan's untuk mengetahui beda nyata antar perlakuan pada tingkat kepercayaan 5%.

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji analisis of varian (Anova), menunjukkan bahwa asam retinoat memberikan pen-

garuh yang sangat signifikan ($p < 0,05$) terhadap rerata jumlah fetus hidup yang diberikan dosis perlakuan bila dibandingkan dengan rerata jumlah fetus hidup pada kelompok kontrol dan kelompok pembanding. Pemberian asam retinoat menurunkan rerata jumlah fetus hidup dibandingkan dengan kelompok kontrol dan pembanding.

Penurunan rerata jumlah fetus hidup pada kelompok perlakuan asam retinoat, karena asam retinoat dapat bersifat teratogenik, dan juga dapat disebabkan oleh kesehatan dan ketahanan induk mencit yang menurun akibat pemberian asam retinoat sehinggapada reproduksinya menjadi menurun pula. Hal ini sesuai dengan pendapat Wilson (1973) yang menyatakan "Pemberian teratogen yang kuat mengganggu proses implantasi juga akan menyebabkan turunnya jumlah reproduksi pada uterus, yang pada akhirnya akan menurunkan jumlah fetus pada tiap induk mencit". Selanjutnya Gilbert (1999) menyatakan, jika suatu toksikan diberikan pada tahap organogenesis maka senyawa toksikan tersebut akan mempunyai efektifitas yang tinggi untuk menghasilkan kerusakan fetus.

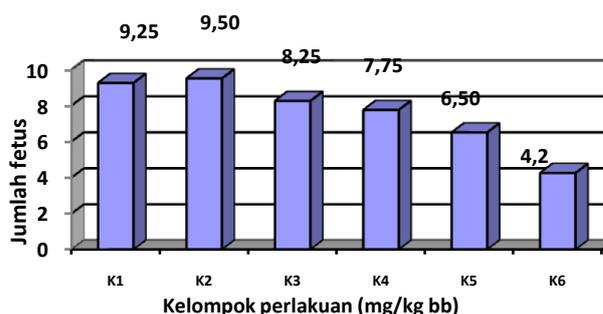
Pada Tabel 2 dapat dilihat terjadi peningkatan jumlah fetus mati pada kelompok perlakuan dosis 80mg/kgbb dan 100mg/kgbb. Hal ini menunjukkan bahwa asam retinoat menyebabkan efek teratogenik yaitu kematian intra uterin dan degenerasi dari sel-sel reproduksi sehingga menghambat pertumbuhan janin.

Kematian fetus tidak terjadi pada setiap induk, hal ini diduga karena kemampuan masing-masing induk berbeda dalam memetabolisir asam retinoat. Diduga fetus yang mati dalam kandungan belum selesai mengalami perkembangan sehingga memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingkan fetus yang lahir hidup.

Menurut Gilbert (1999), jika suatu senyawa toksik diberikan pada tahap organogenesis, senyawa tersebut mempunyai efektifitas yang tinggi untuk menghasilkan kerusakan fetus, hal ini disebabkan karena asam retinoat bersifat fetotoksik.

Tabel 1. Rerata jumlah Fetus hidup pada setiap kelompok perlakuan. (Huruf yang sama di belakang angka menunjukkan tidak ada beda nyata pada uji Duncan's $p < 0,05$)

| Kelompok perlakuan (mg/kgbb) | Jumlah Induk (Ekor) | Jumlah Fetus Hidup (Mean \pm SD) | p-value |
|------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------|
| K1 (Kontrol) | 4 | 9,25 \pm 1,50 ^a | 0,01 |
| K2 (Pembanding) | 4 | 9,50 \pm 1,29 ^a | |
| K3 (40mg/kgbb) | 4 | 8,25 \pm 0,50 ^{ab} | |
| K4 (60mg/kgbb) | 4 | 7,75 \pm 0,50 ^{ab} | |
| K5 (80mg/kgbb) | 4 | 6,50 \pm 1,00 ^{bc} | |
| K6 (100mg/kgbb) | 4 | 4,25 \pm 2,87 ^c | |



Gambar 1. Histogram rerata jumlah fetus hidup

Tabel 2. Rerata jumlah fetus mati pada setiap kelompok perlakuan

| Kelompok perlakuan (mg/kgbb) | Jumlah Induk (Ekor) | Jumlah Fetus mati (Mean \pm SD) | p-value |
|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------|
| K2 (Kontrol) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | 0,74 |
| K2 (Pembanding) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K3 (40mg/kgbb) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K4 (60mg/kgbb) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K5 (80mg/kgbb) | 4 | 0,50 \pm 0,37 ^b | |
| K6 (100mg/kgbb) | 4 | 0,50 \pm 0,37 ^b | |

Keterangan: huruf yang sama di belakang angka menunjukkan tidak ada beda nyata. Pada uji Duncan's $p > 0,05$

Tabel 3. Rerata jumlah fetus resorp pada setiap kelompok perlakuan

| Kelompok perlakuan (mg/kgbb) | Jumlah Induk (Ekor) | Jumlah Fetus Resorp (Mean \pm SD) | p-value |
|------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------|
| K1 (kontrol) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | 0,44 |
| K2 (pembanding) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K3 (40mg/kgbb) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K4 (60mg/kgbb) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K5 (80mg/kgbb) | 4 | 0,00 \pm 0,00 ^a | |
| K6 (100mg/kgbb) | 4 | 2,00 \pm 1,25 ^b | |

Keterangan: huruf yang sama di belakang angka menunjukkan tidak ada beda nyata. Pada uji Duncan's $p > 0,05$

Pada Tabel 3 dapat dilihat rerata jumlah fetus resorpsi pada keenam kelompok perlakuan tidak berpengaruh secara signifikan, hal ini berdasarkan hasil uji analisis of varians (Anova) yang menunjukkan bahwa $p > 0,05$.

Namun pada kelompok perlakuan K6 dengan dosis 100 mg/kg bb asam retinoat pada tahap kebuntingan hari ke 6, rerata jumlah fetus resorp mengalami peningkatan yaitu 2,00 \pm 1,25 ekor dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini memperlihatkan bahwa semakin tinggi dosis pemberian asam retinoat maka semakin besar pula efek yang akan di timbulkan berupa degenerasi sel-sel reproduksi sehingga pertumbuhan janin menjadi terhambat pula.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irmidayanti, dkk (2007) yang melaporkan bahwa pemberian asam retinoat pada mencit putih bunting dapat menyebabkan efek teratogenik yaitu kematian intrauterine dan degenerasi sel-sel reproduksi sehingga menghambat pertumbuhan janin.

Tabel 4. Pengaruh pemberian asam retinoat terhadap rerata berat badan fetus mencit pada kelompok perlakuan setelah dilakukan Laparaktomie

| Kelompok perlakuan (mg/kgbb) | Jumlah Induk (Ekor) | Jumlah Fetus Hidup (Ekor) | Berat Badan Fetus (gram) (Mean±SD) | P value |
|------------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------------|---------|
| K1(kontrol) | 4 | 37 | 1,592± 0,073 ^a | 0,041 |
| K2(pembanding) | 4 | 38 | 1.522± 0,065 ^a | |
| K3(40mg/kgbb) | 4 | 33 | 1.315 ± 0,050 ^b | |
| K4(60mg/kgbb) | 4 | 29 | 1.332± 0,005 ^{ab} | |
| K5(80mg/kgbb) | 4 | 26 | 1,277 ± 0,020 ^c | |
| K6(100mg/kgbb) | 4 | 15 | 0,90 ± 0,633 ^d | |

Keterangan: huruf yang sama di belakang angka menunjukkan tidak ada beda nyata. Pada uji Duncan, $p < 0,05$



Gambar 2. Morfologi fetus mencit yang mengalami penurunan bb. K1 fetus dari kelompok kontrol, K2 fetus dari kelompok pembanding, K3 fetus dari kelompok perlakuan dosis 40mg/kgbb, K4 fetus dari kelompok

perlakuan dosis 60mg/kgbb, K5 fetus dari kelompok perlakuan 80mg/kgbb, K6 fetus dari kelompok perlakuan 100mg/kgbb.

Dari tabel 4. dapat dilihat gambar diagram histogram mengalami penurunan. Hal ini menunjukkan adanya penurunan rerata berat badan fetus mencit dari masing-masing kelompok perlakuan.

Penurunan berat badan fetus mencit yang paling menurun adalah kelompok perlakuan pemberian asam retinoat dengan dosis 100 mg/kg bb dalam 0,3 ml *olive oil* pada tahap kebuntingan hari ke 6. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian perlakuan asam retinoat terhadap berat badan fetus mencit.

Penurunan berat badan fetus dapat merupakan perwujudan dari adanya gangguan pertumbuhan dan perkembangan fetus. Menurut Shah (1977) Penurunan berat badan fetus merupakan bentuk teringan efek teratogenik dan parameter sensitif terhadap suatu zat. Lebih lanjut Wilson (1973) menyatakan, bahwa terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan fetus yang ditujukan dengan semakin kecilnya berat dan panjang fetus, dapat terjadi apabila suatu agen mempengaruhi proliferasi sel, interaksi sel atau pengurangan laju sintesis asam nukleat, protein atau mukopolisakarida selama periode embriogenesis. Proliferasi sel yang terhambat akan mengakibatkan pertumbuhan fetus juga terhambat.

Gangguan perkembangan dalam uterus akan menyebabkan terjadinya kelainan antara lain berupa penurunan berat badan yang tidak normal.

Tabel 5. Rerata Kelainan Morfologi Fetus Mencit

| Klmpk perlakuan | Jmlah Induk (Ekor) | Jmlah Fetus Hidup (Ekor) | Morfologi Fetus (Mean±SD) | | | | | NTD |
|-----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | | Prdrahn bwh kulit | Cacat telinga | Cacat Tungkai Depan | Cacat tungkai belakang | Cacat ekor | |
| K1 | 4 | 37 | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,0 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a |
| K2 | 4 | 38 | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,0 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a |
| K3 | 4 | 33 | 0,25±0,10 ^b | 0,00±0,00 ^a | 0,00±0,00 ^a | 0,25±0,16 ^b | 0,25±0,16 ^b | 0,00±0,00 ^a |
| K4 | 4 | 29 | 0,50±0,37 ^c | 0,50±0,37 ^b | 0,25±0,50 ^b | 0,50±0,37 ^{bc} | 0,50±0,37 ^c | 0,00±0,00 ^a |
| K5 | 4 | 24 | 0,75±0,50 ^c | 0,75±0,50 ^c | 0,25±0,16 ^b | 0,50±0,37 ^{bc} | 0,75±0,50 ^{bc} | 0,00±0,00 ^a |
| K6 | 4 | 15 | 1,00±0,81 ^d | 1,00±0,81 ^d | 0,50±0,50 ^c | 0,75 ± 0,50 ^d | 0,75±0,50 ^{bc} | 0,25±0,16 ^b |

Keterangan: huruf yang sama di belakang angka menunjukkan tidak ada beda nyata

Dari hasil penelitian pemberian asam retinoat diperoleh rerata cacat atau kelainan morfologi pada fetus mencit pada tahapan kebuntingan hari ke 6 yang diberikan secara injeksi *subcutan*, menunjukkan bahwa asam retinoat tidak berpengaruh secara signifikan untuk meningkatkan rerata cacat atau kelainan morfologi pada fetus mencit. Tingkat kecacatan yang berbeda secara nyata hanya terjadi

pada kecacatan telinga, perdarahan bawah kulit, dan kecacatan pada ekor.

Namun, meskipun antara kontrol, pembanding dan kelompok perlakuan dosis tidak berbeda secara nyata, namun ada kecenderungan peningkatan malformasi fetus. Sehingga dapat dikatakan bahwa

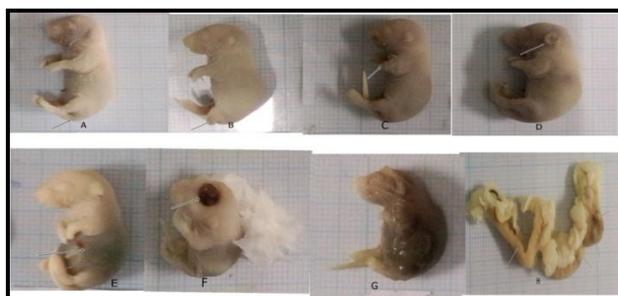
pemberian asam retinoat terhadap induk mencit bunting menyebabkan malformasi.

Peningkatan kelainan morfologi fetus mencit yang paling meningkat adalah kelompok perlakuan pemberian asam retinoat dengan dosis 100 mg/kg bb dalam 0,3 ml *olive oil* pada tahap hari ke 6 kebuntingan. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian perlakuan (asam retinoat) terhadap kelainan morfologi fetus mencit.

Tabel 6. Frekuensi jumlah fetus yang mengalami malformasi dari induk mencit yang di beri RA selama periode organogenesis

| Dosis Perlakuan (mg/ kg bb) | Jumlah Fetus implantasi (Ekor) | Jumlah Fetus yang mengalami malformasi (ekor) | Frekuensi Fetus yang mengalami malformasi (%) |
|-----------------------------|--------------------------------|---|---|
| K1 | 37 | 0 | 0 |
| K2 | 38 | 0 | 0 |
| K3 | 33 | 3 | 9,09 |
| K4 | 29 | 6 | 20,68 |
| K5 | 28 | 14 | 50 |
| K6 | 25 | 15 | 60 |

Menurut Quemello *et al.* (2007), asam retinoat bersifat teratogenik dan dapat menyebabkan terjadinya kelainan morfologi seperti perdarahan bawah kulit, cacat pada kaki tungkai depan, cacat pada tungkai kaki belakang dan cacat pada ekor dan cacat pada telinga fetus mencit



Gambar 3. Kelainan morfologi yang terjadi pada fetus mencit dengan pemberian asam retinoat. (A) fetus yang mengalami cacat ekor (B) fetus yang mengalami cacat kaki belakang (C) fetus yang mengalami cacat tangan (D) fetus yang mengalami cacat telinga (E) fetus yang mengalami perdarahan bawah kulit (F) fetus yang mengalami cacat NTD (G) fetus yang mengalami IUFD (H) fetus yang mengalami resorpsi

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa kelainan perkembangan eksternal hanya ditemukan pada fetus kelompok perlakuan. Peningkatan jumlah fetus dengan kelainan perkembangan menandakan bahwa asam retinoat yang diberikan bersifat teratogenik. Kelainan perkembangan embrio juga diduga karena terganggunya sintesis protein embrionik sehingga proliferasi dan diferensiasi sel terganggu. Hal

ini menyebabkan terjadinya gangguan perkembangan atau malformasi. Kaanin (1998), menyatakan bahwa pemberian suatu teratogen dapat mengakibatkan terjadinya penurunan produksi protein yang merupakan respon terhadap aktifitas adaptasi sel untuk melindungi molekul-molekul penting selama sel-sel tersebut memperbaiki diri sehingga mencegah terjadinya kerusakan lebih lanjut.

Protein yang mengalami penurunan merupakan kelompok protein plasma dan protein inti yang disintesis dalam jumlah besar setelah organisme tersebut mengalami stress. Adanya penurunan jumlah protein merupakan awal munculnya kelainan pada jaringan akibat terganggunya sintesis protein embrionik (Karp, 1996).

Perkembangan fetus melibatkan sebuah pola kompleks dari agregasi sel, pergerakan morfogenesis dan migrasi sel, yang kesemuanya tergantung pada derajat karakteristik biokimia membran sel dan bagian intraselular dari nutrien penting dan zat induksi. Penghambatan siklus sel embrional ini mempunyai peranan penting dalam mekanisme teratogenesis (Wei dan Sulik, 1996). Dari data dan pembahasan dapat dibuktikan bahwa ternyata asam retinoat menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel sehingga menimbulkan malformasi pada fetus. Asam Retinoat merupakan suatu teratogen, meskipun bukan merupakan teratogen yang spesifik. Hal ini karena malformasi yang ditimbulkan tidak spesifik pada suatu organ tertentu, tetapi terjadi pada beberapa organ, seperti pada bagian muka (*craniofacial*), bagian abdomen, bagian tungkai dan ekor. Pada bagian *craniofacial*, malformasi yang ditimbulkan yaitu tidak ada daun telinga (*anotia*). Sedangkan untuk bagian kardiovaskular berupa hemoragi (perdarahan) pada kulit. Asam retinoat menimbulkan malformasi pada bagian ekor berupa ekor pendek. Untuk bagian ekstremitas, malformasi yang ditimbulkan berupa tungkai memendek (*micromelia, pocho-melia*).

4 KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Asam retinoat dapat berpengaruh terhadap berat badan induk, berat badan fetus, jumlah fetus hidup, fetus mati, fetus resorpsi dan morfologi fetus.

Saran

Agar penelitian ini dapat diteliti lebih lanjut untuk meneliti histopatologi dari organ-organ dalam dari fetus mencit.

UCAPAN TERIMAKASIH

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

REFERENSI

- American Society of Health-System Pharmacy. 2010. AHFS Drug Information. ASHP Inc USA
- Amin, A, M. Najafi Mehr, MR Safae. 2005 . *Morphological Malformations in Limbs and Skeletal Structures Induced by Retinoic acid in Mouse Embryo* in Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A, vol 29, no A1 Printd in The Islamic Republic of Iran
- Briggs, Gg. 2005. *Drug in Pregnancy and Lactation*, seventh edition. Lippincott William and Wilkins. California.
- Combs, GF. 2008. *The Vitamin: Fundamental Aspects in Nutrition and health*. Third edition. Elsevier Academic Press. USA
- Irnidayanti, Yulia 2007. *Effect of Retinoic Acid on fetus reproductive organ mice (Mus musculus) Swiss Webster* in International journal of medical and biological sciences 6 2012
- Kaanin E.M., 1998, Pengaruh metabolit pelentur plastic (MAA) terhadap reproduksi hewan percobaan, *Warta Biotek*. **XII**:5-9.
- Karp G., 1996, *Cell and Molecular Biology, Concepts and Experiment*, John wiley and sons Inc., New York, 602-609.
- Puspita dewi, 2008. Efek Pemberian Asam Retinoat yang di berikan pada Induk Mencit umur Kebuntingan 10
- Shah, A. H., Al-Shareef, A.M. Agcel, and S. Qureshi, 1998, Toxicity Studies in Mice of Common Spices *Cinnamomum zeylanicum* Bark and *Piper longum* fruit, *Plant Foods and Nutrition*, 52 (3) pp. 231 –239.
- Wei X and K.K Sulik, 1996. Phatogenesis of caudal dysgenesis/siromelia induced by ochratoxin and oxidative phosphorilation, *Toxicol.*, **36**:119-123
- Wilson, JG & J. Warkany. 1975. *Teratology Principles and Techniques*. University of Chicago. II. 1975. _____