

# BAB 1

## PENDAHULUAN



### 1.1 Latar Belakang Masalah

Vitamin A adalah istilah umum untuk kelompok senyawa yang memiliki aktivitas biologis dari retinol. Vitamin A merupakan zat gizi esensial untuk penglihatan, reproduksi, pertumbuhan dan diferensiasi jaringan. Sumber utama vitamin A adalah pigmen karotene (umumnya  $\beta$ -karotin) dan retinil ester dari hewan. Senyawa ini diubah menjadi retinol dan diesterifikasi dengan asam lemak rantai panjang. Hasil dari retinil ester diabsorpsi bersama lemak dan ditransportasikan ke hati untuk disimpan (Almatsier, 2005).

Fungsi asam retinoat adalah sebagai regulasi transkripsi gen. Efektivitas asam retinoat dapat dicapai dengan maksimal bila ada reseptor dan konsentrasi serta distribusi asam retinoat berada dalam *range* yang tepat (Ross, 1999).

Vitamin A merupakan teratogen yang kuat pada embrio mencit (Mc Laren, 1999). Konsumsi vitamin A dosis tinggi berbahaya, sebaliknya konsumsi  $\beta$ -karotene dosis tinggi tidak menyebabkan toksisitas (Brody, 1994). Umumnya tanda toksisitas terjadi bila konsumsi lebih dari 10 kali *Recommended Dietary Allowance* (RDA) yang disebabkan perilaku makan dan pengobatan vitamin A dosis tinggi atau suplemen vitamin yang berlebihan (Roos, 1999).

Asam retinoat dan derivatnya dapat menyebabkan kelainan rangka, pemendekan tulang rawan, penurunan jumlah jari-jari dan gangguan *ossification* pada embrio mencit yang induknya diberi retinoat pada umur kebuntingan 10 hari

(Hoffman, 2000). Efek teratogenik tersebut diduga disebabkan karena penurunan proliferasi sel-sel mesenkim.

Mekanisme efek teratogenik dari asam retinoat terhadap kelainan rangka belum banyak diketahui. Meskipun demikian, Okuda (2003) mendapatkan bahwa pemberian asam retinoat pada usia kebuntingan 8,5 atau 10 hari dengan dosis 25 dan 50 mg/kg BB didapatkan kejadian kelainan perkembangan dan morfologi dari rangka, ekor, telinga dan mata. Asam retinoat yang diberikan pada usia kebuntingan 2-16 hari dilaporkan adanya kematian atau resorpsi dan kecacatan setelah induk mencit bunting diberi dosis tunggal 60 mg/kg BB secara gavage (Tzimas and Nau, 2001).

Dari penelitian sebelumnya juga diketahui terdapat malformasi yaitu pemendekan tulang ekstrimitas setelah pemberian vitamin A berlebihan pada mencit bunting. Hal tersebut sesuai dengan teori (Kochar, 1977) yang menyatakan bahwa cacat bawaan tersebut kemungkinan disebabkan hambatan kondrogenesis (Wahyuni, 1991).

Penelitian yang dilakukan pada manusia atau wanita hamil, asam retinoat dosis tinggi diduga menyebabkan terjadinya peningkatan abortus spontan, persalinan prematur, kelainan perkembangan seperti kelainan rangka, otak, kepala dan kelenjar thymus (Tzimas and Nau, 2001). Kejadian ini dapat digunakan sebagai indikasi bahwa asam retinoat dalam dosis tinggi bersifat teratogenik bagi manusia (Ross, 1999).

Khitosan yang disebut juga dengan  $\beta$ -1,4-2amino-dioksi-D-glukosa, adalah turunan senyawa khitin yang diisolasi dari kulit udang, rajungan dan kepiting melalui reaksi kimia atau enzimatis. Khitosan juga merupakan suatu

polimer multifungsi karena mengandung tiga jenis gugus fungsi yaitu asam amino, gugus hidroksil primer dan sekunder, dengan adanya fungsi tersebut khitosan mempunyai kreatifitas kimia yang tinggi (Tokura, 1995). Khitosan tidak beracun, mudah mengalami degradasi dan bersifat polielektrolit, sehingga dapat berperan sebagai penukar ion (*ion exchanger*) dan dapat berperan sebagai absorben (Hirano, 1976). Di samping itu khitosan dapat dengan mudah berinteraksi dengan zat-zat lain seperti protein (Muzzarelli, 1986). Oleh karena itu, khitosan relatif lebih banyak digunakan pada berbagai bidang industri terapan dan industri kesehatan (Zakeri, 1994). Manfaat lain dari khitosan adalah untuk penanganan limbah, industri kosmetik dan obat-obatan serta di bidang gizi, farmasi dan pengobatan AIDS (Vern and Evonne, 2002).

Manfaat dari khitosan tersebut tidak lepas dari glukosamin yang merupakan senyawa dari khitosan yang mempunyai sifat mudah diabsorpsi, cepat masuk peredaran darah dan mempunyai efek *medicinal* secara sistemik pada tubuh (Milanda, 2005).

Masih sedikit literatur yang membahas dosis khitosan untuk manusia maupun industri. Hasil penelitian sebelumnya pemberian khitosan dengan dosis berbeda, yaitu 10 g, 20 g, 30 g dan 40 g menunjukkan hasil yang baik di dalam mengikat khrom pada limbah industri. Pada dosis 40 g didapatkan penurunan tertinggi dari kadar khrom (Efa, 2005).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian khitosan dengan dosis 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari setelah diberi asam retinoat akan mengurangi kelainan morfologi rangka pada fetus mencit?
2. Apakah pemberian khitosan dengan dosis 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari setelah diberi asam retinoat akan mengurangi kelambatan penulangan pada fetus mencit?
3. Apakah ada perbedaan dosis khitosan 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB yang diberikan pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari setelah diberikan asam retinoat terhadap persentase kelainan morfologi rangka fetus mencit?
4. Apakah ada perbedaan dosis khitosan 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB yang diberikan pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari setelah diberikan asam retinoat terhadap kelambatan penulangan fetus mencit?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pemberian khitosan pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari dapat mengurangi kelainan rangka dan kelambatan penulangan pada fetus mencit akibat pemberian asam retinoat.

#### **Tujuan Khusus**

1. Membuktikan bahwa pemberian khitosan dengan dosis 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari

akan mengurangi kelainan morfologi rangka akibat pemberian asam retinoat pada fetus mencit.

2. Membuktikan bahwa pemberian khitosan dengan dosis 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari akan mengurangi kelambatan penulangan akibat pemberian asam retinoat pada fetus mencit.
3. Membuktikan bahwa ada perbedaan antara dosis khitosan 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB terhadap persentase kelainan morfologi rangka fetus mencit setelah diberikan asam retinoat pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari.
4. Membuktikan bahwa ada perbedaan antara dosis khitosan 15 mg/kg/BB, 30 mg/kg/BB dan 45 mg/kg/BB terhadap kelambatan penulangan fetus mencit setelah diberikan asam retinoat pada induk mencit usia kebuntingan 10 hari.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Memberi informasi pada masyarakat efek teratogenik asam retinoat dosis tinggi pada ibu hamil dan salah satu alternatif untuk mengurangi efek teratogenik tersebut adalah khitosan.