

SKRIPSI :

NENI NURWIDAYATI

**EFEK TERATOGENIK KORTIKOSTEROID
TERHADAP KEJADIAN PALATOSCHISIS
PADA JANIN MENCIT**



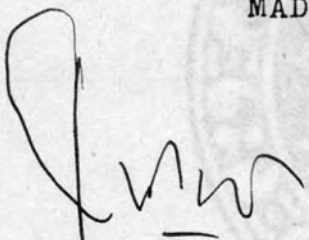
**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1988**

EFEK TERATOGENIK KORTIKOSTEROID
TERHADAP KEJADIAN PALATOSCHISIS
PADA JANIN MENCIT

SKRIPSI

DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA UNTUK MEMENUHI
SEBAGIAN SYARAT GUNA MEMPEROLEH
GELAR DOKTER HEWAN

NENI NURWIDAYATI
MADIUN - JAWA TIMUR



(Dr. ISMUDIONO M.S)
PEMBIMBING UTAMA



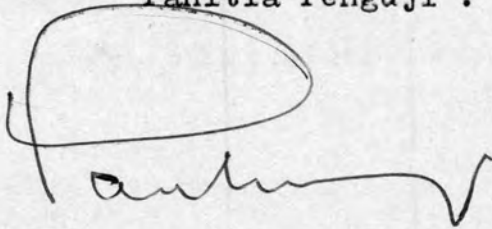
(Dr. R.T.S. ADIKARA M.S)
PEMBIMBING KEDUA

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

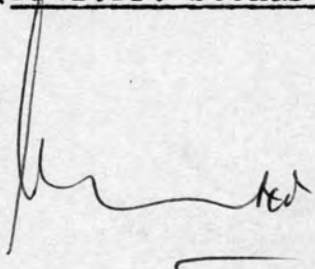
1988

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik scope maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar DOKTER HEWAN.

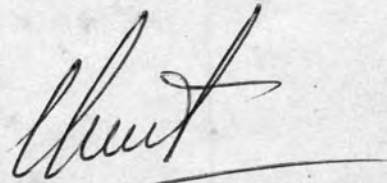
Panitia Penguji :



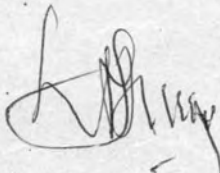
(Prof. Dr. Soehartojo Hardjopranjoto, M.Sc)
Ketua



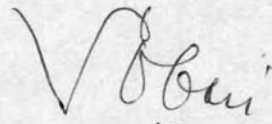
(Drh. Mustahdi Surjoatmodjo, M.Sc)
Sekretaris



(Prof. IGB. Amitaba)
Anggota



(Drh. I Nyoman Pasek)
Anggota



(Drh. Sobari, M.Sc)
Anggota

KATA PENGANTAR

Atas berkah dan rahmad Tuhan Yang Maha Esa, maka selesailah penyusunan tulisan skripsi ini. Skripsi ini adalah merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk menempuh ujian dokter hewan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Penulis mengambil judul "Efek Teratogenik Kortikosteroid terhadap Kejadian Palatoschisis pada Janin Mencit" karena tertarik untuk mengetahui seberapa jauh akibat pemberian kortikosteroid pada mencit bunting terhadap timbulnya palatoschisis dari anak mencit yang dilahirkan.

Penulis ucapkan terima kasih atas bimbingan dan bantuan baik moril maupun materiil sampai terselesainya skripsi ini kepada Dr. Ismudiono M.S dan Dr. Tatang Santanu Adikara M.S selaku pembimbing. Tak lupa penulis ucapkan terima kasih pula kepada :

1. Prof. Dr. Soehartojo Hardjopranjoto M.Sc selaku kepala Jurusan Reproduksi dan Kebidanan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga beserta staf yang telah memberikan semua fasilitas yang penulis perlukan untuk pelaksanaan penelitian.
2. Drs. Kartono atas saran dan nasihat beliau dalam memecahkan persoalan statistik.
3. Para sahabat yang ikut mendorong dan membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

4. Saudara Yadi dan kawan-kawan yang telah banyak membantu dalam pemeliharaan binatang percobaan dan menyiapkan alat-alat untuk penelitian.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan balasan yang berlipat ganda kepada beliau-beliau yang penulis sebuatkan di atas.

Mudah-mudahan skripsi ini bermanfaat bagi dunia ilmu pengetahuan, terutama bidang kesejahteraan manusia dan hewan. Dan sebagai persembahan kepada almamater dan kepada ayahanda serta ibunda tercinta yang telah menjadi sumber semangat bagi prestasi penulis selama ini.

Surabaya, Juli 1988

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
PENDAHULUAN	1
TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Embrigenesis	5
B. Mekanisme Umum Teratogenesis	11
a. Tempat kerja (<u>site of action</u>)	12
b. Tahap kerja (<u>stage of action</u>)	19
C. Mekanisme Aksi Kortikosteroid	21
D. Mekanisme Timbulnya Palatoschisis	26
E. Siklus Estrus Mencit	28
MATERI DAN METODE PENELITIAN	30
I. Materi Penelitian	30
a. Binatang percobaan	30
b. Alat-alat untuk penelitian	31
c. Bahan-bahan untuk penelitian	31
II. Metode Penelitian	31
a. Perkawinan	31
b. Pengelompokan	32
c. Pemeriksaan	34
d. Peubah yang diamati	34
e. Rancangan penelitian	34

	Halaman
HASIL PENELITIAN	35
PEMBAHASAN	43
KESIMPULAN DAN SARAN	47
RINGKASAN	48
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kelompok Kontrol (0,05 ml/hari NaCl fisiologis)	35
2. Kelompok Perlakuan I (0,625 mg/hari kortison asetat)	35
3. Kelompok Perlakuan II (1,25 mg/hari kortison asetat)	36
4. Nilai Prosentase Kejadian Palatoschisis Akibat Pemberian Kortikosteroid pada Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 4 - 7, Hari Ke 8 - 11 dan Hari Ke 12 - 15	38
5. Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis Akibat Pemberian Kortikosteroid pada Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 4 - 7, Hari Ke 8 - 11 dan Hari Ke 12 - 15.....	39
6. Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis dari Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari ke 4 - 7 dan Hari Ke 8 - 11	40
7. Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis dari Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 4 - 7 dan Hari ke 12 - 15	41
8. Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis dari Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari ke 8 - 11 dan Hari Ke 12 - 15	42
9. Rata-rata Berat Lahir Anak Mencit dalam Gram dari Induk yang Diberi Kortikosteroid dosis 0 mg/hari, 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Penghitungan untuk mengetahui pengaruh kortikosteroid terhadap timbulnya palatoschisis pada anak mencit	54
2. Penghitungan untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok kotrol dengan kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari)	55
3. Penghitungan untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari)	56
4. Penghitungan untuk mengetahui pengaruh kortikosteroid pada dosis yang berbeda terhadap timbulnya palatoschisis	57
5. Penghitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid pada beberapa tingkat umur kebuntingan terhadap timbulnya palatoschisis	58
6. Penghitungan untuk mengetahui perbedaan pengaruh kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 4 - 7 dan hari ke 8 - 11	59
7. Penghitungan untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 4 - 7 dan hari ke 12 - 15 terhadap timbulnya palatoschisis	60
8. Penghitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 8 - 11 dan hari ke 12 - 15 terhadap timbulnya palatoschisis.	61
9. Penghitungan untuk mengetahui pengaruh kortikosteroid dosis 0 mg/hari, 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari	62
10. Nilai persentil untuk Distribusi Khi-Kwadrat	66
11. Nilai persentil untuk Distribusi t	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1.	Palatum normal	68
2.	Palatum abnormal (<u>palatoschisis</u>)	68

Kemajuan ilmu dan teknologi dewasa ini telah menghasilkan perkembangan yang pesat diberbagai bidang, antara lain bidang pertanian, perindustrian, kesehatan dan sebagainya.

Salah satu akibat perkembangan di bidang pertanian adalah adanya tingkat pemakaian pestisida yang cukup tinggi dan meluas oleh para petani. Perkembangan di bidang perindustrian ditandai dengan munculnya berbagai macam industri, terutama di kota-kota besar, sehingga dapat mempengaruhi pola lingkungan hidup, baik udara maupun perairan. Perkembangan di bidang kesehatan telah meningkatkan intensitas pemakaian obat, baik obat sintetik maupun obat alamiah.

Konsekuensi logis dari keadaan tersebut di atas adalah kemungkinan terjadinya pengaruh samping yang merugikan bagi kehidupan yaitu berupa bentuk-bentuk keracunan tertentu, baik kronis maupun akut, yang disebabkan oleh pestisida, polutan dan obat tertentu. Bentuk keracunan kronis yang dapat terjadi diantaranya adalah mutasi genetik (akibat pengaruh zat mutagen), kanker (oleh pengaruh zat karsinogen) dan cacat bawaan (oleh pengaruh zat teratogen) (Zainuddin, 1981).

Masih dilakukan penelitian secara terus menerus mengenai perkembangan obat-obatan dan bahan-bahan kimia

yang mempunyai pengaruh merugikan terhadap lingkungan, sehingga perlu dilakukan kewaspadaan terhadap efek teratogenik dari bahan-bahan tersebut di atas (Wilson dan Fraser, 1977).

Penelitian tentang teratologi telah dimulai sejak tahun 1940 pada waktu Warkany dan kawan-kawannya pertama kali menaruh perhatian terhadap kenyataan bahwa faktor-faktor lingkungan seperti defisiensi zat makanan tertentu pada ibu dan radiasi sinar-X, dapat bersifat merugikan terhadap perkembangan janin di dalam kandungan (Wilson dan Fraser, 1977).

Kerusakan janin oleh obat dan zat kimia telah menarik perhatian dunia setelah terjadi bencana thalidomide pada tahun 1960/1961. Thalidomide pernah menimbulkan bencana di Jerman yang dikenal dengan nama Contergan dan di Inggris dengan nama Distaval. Pemakaian obat-obatan ini pada minggu-minggu pertama kehamilan dapat menyebabkan terjadinya kelahiran anak-anak cacat (Merkus, 1976).

Efek teratogenik dari thalidomide adalah phocomelia yaitu kelainan pada kaki dan tangan (Stern Leo, 1973).

Di samping kasus thalidomide masih banyak obat-obat tertentu yang dapat menimbulkan efek teratogenik pada manusia, hingga tahun 1961 adanya kasus malformasi

pada manusia yang disebabkan karena obat-obatan, terutama oleh aminopterin, bisulfan, androgen, progestogen, kortison, quinin, insulin dan tolbutamide (Lenz, 1966).

Kontra indikasi pada penggunaan kortikosteroid yaitu ; keadaan hamil, ulcera pada cornea, diabetes melitus, hipertensi, insufisiensi renalis dan keadaan cardia reserve yang menurun (Jones, dkk, 1977).

Pernah dilaporkan adanya palatoschisis dan cacat bawaan lain pada anak menciit akibat pemberian kortikosteroid pada induk yang bunting (Fraser dan Fainstat, 1951).

Berdasarkan fakta-fakta tersebut di atas maka penulis ingin melakukan penelitian tentang pengaruh kortikosteroid dalam menimbulkan cacat bawaan pada janin menciit.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah pertama, untuk mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid pada induk menciit terhadap kejadian palatoschisis anak yang dilahirkan. Kedua, untuk mengetahui perbedaan frekuensi kejadian palatoschisis pada anak menciit dengan pemberian kortikosteroid dosis yang berbeda. Ketiga, untuk mengetahui periode kebuntingan yang paling peka terhadap kortikosteroid dalam menimbulkan kecacatan.

Mengingat banyaknya masalah dalam uji teratogenesis, maka interpretasi hasil percobaan harus dilakukan dengan hati-hati. Jika uji teratogenesis memberi hasil

yang memuaskan dalam arti tidak ada efek teratogen, maka kita dengan tenang memberikan obat itu pada manusia. Walaupun demikian bukti akhir didapat setelah pemberian pada manusia.

Pengawasan dan kewaspadaan perlu tetap dipertahankan agar jika timbul hal-hal yang tidak diinginkan segera dapat diambil tindakan. Jika uji teratogenesis menunjukkan adanya efek teratogen pada hewan uji belum tentu efek itu ada pada manusia. Dalam hal demikian perlu penelitian lebih lanjut tentang mekanisme teratogen obat tersebut.

Dalam penelitian ini hipotesis yang dapat diambil :

1. Kortikosteroid adalah bahan teratogenik yang jika disuntikkan pada induk mencit pada hari kebuntingan tertentu akan menimbulkan palatoschisis pada anak yang dilahirkannya walaupun dosis yang disuntikkan tersebut cukup kecil.
2. Kenaikan dosis kortikosteroid akan meningkatkan frekuensi palatoschisis pada anak yang dilahirkannya.
3. Terdapat perbedaan kerentanan terhadap kortikosteroid pada berbagai periode kebuntingan.

Anatomi termasuk salah satu ilmu kedokteran dasar merupakan ilmu yang mempelajari struktur tubuh individu sejak pemuahan. Pertumbuhan dan perkembangan tubuh individu mengalami dua periode yang dipisahkan oleh peristiwa kelahiran yaitu periode prenatal (sebelum lahir) dan periode postnatal (setelah lahir). Dalam penelitian teratologi perlu sedikit diketahui tentang pertumbuhan, perkembangan dan struktur serta fungsi dasar tubuh hewan uji secara umum yang dalam hal ini adalah mammalia. Maka uraian selanjutnya hanya menerangkan pertumbuhan dan perkembangan tubuh mammalia pada periode prenatal secara umum (Setokoesoemo, 1986).

A. Embriogenesis.

Proses embriogenesis pada mammalia, dimulai dari pertemuan gamet jantan dan betina, sehingga terbentuk zygote dan kemudian akan mengalami cleavage menjadi blastomer. Selanjutnya akan terbentuk suatu bentukan seperti bola padat terdiri dari sel-sel yang disebut morula. Dan bila sel-sel tersebut membelah diri akan menyusun diri membentuk suatu central cavity, stadium ini disebut blastocyst yang membentuk embrio yaitu massa sel dalam (inner cell mass). Lapisan perifer dari sel-sel tersebut yaitu trophoblast yang kelak akan menjadi

placenta. Villi tumbuh pada permukaannya dan menembus uterus. Sel-sel pada bagian bawah massa sel dalam ber-diferensiasi menjadi endoderm dan suatu ruang kecil, yaitu kuning telur (yolk sac) terbentuk di tengahnya. Sel-sel selebihnya akan membentuk ektoderm dan mesoderm, antara sel-sel ektoderm tumbuh pada kantong amnion. Dua lapis sel yang terletak di antara kuning telur dan kantong amnion adalah cakram embrio. Primitive streak tumbuh pada permukaan atas cakram embrio dan menjadi sumbu memanjang dari embrio. Sel-sel yang menjadi mesoderm bergerak ke dalam dan berproliferasi dari primitive streak. Dan akan menyebar di antara endoderm dari kuning telur dan ektoderm yang membentuk permukaan dari cakram embrio. Bila penyebaran dilanjutkan, akan terbentuk suatu lapisan di bawah trophoblastic ektoderm dan akan menjadi khorion yang terdiri dari ektoderm dan mesoderm. Sel-sel mesoderm juga mengelilingi endoderm dari kuning telur dan ektoderm yang membatasi kantong amnion. Suatu kelompok sel mesoderm yaitu batang tubuh tumbuh di antara cakram embrio dan khorion dan suatu evaginasi endodermal tumbuh ke dalamnya dari bagian posterior kuning telur. Evaginasi ini dan mesoderm di sekelilingnya membentuk allantois (Smith, 1968).

Semua extra embryonic membrane dari amnion, khorion, allantois dan kuning telur sekarang telah

terbentuk dan embrio mulai membentuk diri. Suatu notochord tumbuh di bawah permukaan ektoderm pada sumbu memanjang ketika primitive streak memendek mundur ke arah bagian posterior dari cakram embrio. Ektoderm di atas notochord menebal dan menjadi suatu lempeng saraf. Tepi-tepi lateral dari lempeng saraf menonjol menjadi sepasang lipatan saraf yang lambat laun akan menyatu. Bagian dari lipatan tersebut akan menjadi tabung saraf yang akan berdiferensiasi menjadi corda spinalis dan otak. Bagian luarnya sisa dari permukaan ektoderm menjadi epidermis dari kulit. Sel-sel ektoderm yang berasal dari apex dari tiap lipatan saraf membentuk suatu tonjolan yaitu tepi saraf pada tiap sisi tabung saraf (Smith, 1968).

Proses pelipatan ini pelan-pelan mengambil bagian dorsal dari kuning telur dan memindahkannya ke dalam usus primitif (archenteron). Bagian anterior dari usus primitif, usus depan berdiferensiasi menjadi faring, oesophagus, lambung dan sebagian kecil dari duodenum. Sisa dari usus primitif, usus belakang membentuk sebagian besar saluran usus dan cloaca (Smith, 1968).

Mesoderm menyebar dari primitive streak, bagian lateralnya terbelah menjadi dua lapisan. Bagian dari mesoderm disebut lateral plate dan ruang di antara lapisan disebut dengan extra embryonic coelom, yang nantinya akan bersatu dengan extra embryonic coelom atau

kantong khorion hingga proses pelipatan tersebut di atas memisahkan embrio dari struktur sekitarnya.

Mesoderm pada tiap sisi tabung saraf dan notochord membentuk segmen-segmen dan terbentuk pasangan-pasangan somit. Beberapa mesoderm dari somit menyebar di bawah permukaan ektoderm membentuk dermis kulit, beberapa bermigrasi di sekeliling tabung saraf dan notochord dan berdiferensiasi menjadi columna vertebralis dan sebagian besar tengkorak dan sisanya membentuk myotom.

Suatu garis tipis dari mesoderm yaitu nephrogenic ridge, terletak di antara somit dan lateral plate akan berdiferensiasi menjadi ginjal. Seluruh sistim sirkulasi tumbuh dari mesoderm. Pembuluh darah terdiferensiasi dengan cara pelekukan dan persatuan dari sel-sel mesoderm yang terbentuk tali dan simpul yang timbul pertama pada lapisan mesoderm dekat dengan kuning telur. Sepasang pembuluh yang akan menjadi jantung tumbuh di bagian anterior cakram embrio. Sebelum tabung saraf terbentuk sempurna. Lipatan berikutnya yang membentuk embrio menyebabkan pembuluh-pembuluh ini terletak di bagian depan embrio, dan bersatu membentuk cardiac tube. Pelan-pelan cardiac tube berdiferensiasi menjadi jantung dewasa.

Suatu seri pasangan arcus aorticus membawa darah dari jantung melalui regio faring ke aorta dorsalis. Arteria vitelina meluas dari aorta ke yolk dan arteria umbilicalis mengikuti allantois ke khorion dan membentuk

placenta. Vena-vena tumbuh dengan cara serupa (Smith, 1968).

Tahap kritis untuk timbulnya cacat struktural pada umumnya terjadi selama periode organogenesis (proses pembentukan organ). Sebelum terjadinya implantasi embrio pada mammalia termasuk manusia, kelainan kongenital yang spesifik tidak dapat terjadi.

Perbandingan dalam organogenesis penting diketahui mengingat, bahwa senyawa uji yang diperlakukan bekerja pada periode organogenesis. Urutan organogenesis pada mencit, tikus, hamster, marmot, kelinci, anjing, babi, kera dan manusia adalah serupa. Tetapi waktu terbentuknya alat-alat tubuh berbeda dan hal itu tergantung pada lama kebuntingan (Tadjudin dan Soeradi, 1981).

Kepekaan terhadap faktor-faktor teratogenik selama kehamilan tergantung tingkat perkembangan embrio yaitu sebagai berikut :

a. Tingkat pra-diferensiasi (Tingkat pra-lempeng benih).

Masa ini berlangsung sejak saat pembuahan hingga pembentukan lempeng-lempeng benih (germ layers). Pada golongan mammalia seperti pada hamster dan mencit terjadi 5 hari setelah konsepsi, rat 8 hari, kelinci 9 hari, kera 10 hari dan manusia 11 atau 12 hari setelah konsepsi (Wilson, 1964).

Pada umumnya telah diketahui apabila zat teratogen bekerja pada tingkat pra-diferensiasi yang merusak

seluruh atau sebagian besar sel-sel embrio, mengakibatkan kematian atau zat itu hanya melalui beberapa sel, tetapi dari embrio mampu mengatur keseimbangan tersebut sehingga tidak menimbulkan kelainan-kelainan. Pada saat ini dikenal beberapa contoh dimana zat teratogen, yang diberikan selama tingkat pertama perkembangan menyebabkan kelainan-kelainan. Akan tetapi zat teratogen ini tetap tinggal dalam jaringan induknya dan baru menjadi aktif apabila kepekaan embrio meningkat pada tingkat kedua perkembangan (Langman, 1975).

b. Tingkat diferensiasi awal (masa embrio).

Tingkat perkembangan embrio dimana sel-sel mulai menampakkan perbedaan morfologi yang nyata sebagai akibat dari perubahan-perubahan kimiawi. Selama masa embrio, yaitu tingkat diferensiasi yang efektif, kebanyakan zat-zat teratogenik sangat efektif dan menghasilkan banyak kelainan-kelainan, tetapi jenis kelainan yang dihasilkan tergantung pada organ yang paling peka pada saat zat teratogenik tersebut bekerja. Tiap-tiap organ nampaknya melalui masanya yang paling peka pada permulaan diferensiasinya, dan berbagai organ tubuh menjadi peka yang satu sesudah yang lain. Hal ini dengan jelas diperlihatkan dengan memberi tikus-tikus makanan yang kekurangan asam pteroil glutamat. Dengan cara demikian telah ditemukan bahwa kelainan pada SSP dan jantung ditimbulkan sejak hari ketujuh

hingga hari kesembilan, kelainan-kelainan rangka, saluran kemih dan jantung serta pembuluh-pembuluh darah lainnya dapat ditimbulkan sejak hari kesembilan hingga hari ke 11, dan kelainan-kelainan rangka sejak hari ke 11 hingga hari ke 14 (Langman, 1975).

c. Tingkat organogenesis lanjut (masa janin).

[Selama masa perkembangan ketiga atau masa janin yang ditandai oleh perkembangan alat-alat tubuh, kepekaan terhadap zat teratogenik menurun dengan cepat. Akan tetapi sejumlah kecil alat-alat seperti otak kecil, kulit, otak besar, dan sebagian susunan kemih dan kelenjar masih terus mengalami diferensiasi. Oleh karena itu sebagian dari susunan-susunan tersebut tetap peka terhadap pengaruh faktor-faktor teratogenik hingga tingkat akhir kehamilan.] Mungkin juga faktor-faktor lingkungan dapat merusak otak manusia yang sedang berkembang pada pertengahan kedua kehamilan dan bahkan setelah anak lahir dan menyebabkan keterbelakangan jiwa serta cacat-cacat otak lainnya (Langman, 1975).

B. Mekanisme Umum Teratogenesis.

Di dalam ilmu keturunan dikenal istilah "Like beget like", istilah ini dapat diartikan bahwa orang tua akan merasa prihatin dan mungkin diliputi dengan penuh pertanyaan apabila mereka memperoleh turunan yang

tubuhnya menyimpang dari makna istilah tersebut.

Cacat lahir pada manusia dan hewan telah diketahui dan dilukiskan dalam sejarah teratologi. Menurut Fraser (1979) penyebabnya adalah : Gen mutan (5%), bermacam-macam (20%), aberasi kromosom (10%), lingkungan (5%) dan yang belum diketahui (60%). Ternyata sebagian besar penyebab dari kelainan bawaan belum diketahui (Sukra, 1981).

Faktor-faktor yang menentukan mekanisme teratogenesis adalah tempat kerja (site of action) dan tahap kerja (stage of action).

a. Tempat kerja (site of action).

Terdapat empat tingkatan dasar yang merupakan tempat dimana kemungkinan suatu faktor genetik atau suatu faktor luar itu bekerja, yaitu ; (i) Aksi primer kemungkinan terjadi pada kompartemen intraseluler (intracellular compartment). Yaitu pada rangkaian dari interaksi antara inti dan sitoplasma yang mempunyai peranan penting terhadap produksi metabolik yang spesifik dari sel tersebut ; (ii) Aksi primer kemungkinan juga terjadi karena adanya ketidak normalan di dalam struktur dan fungsi dari permukaan sel (cell surfage); (iii) Atau karena adanya ketidak normalan dari matrik ekstraseluler (cellular matrix) ; (iv) Akhirnya kelainan-kelainan yang dapat diketahui kemungkinan akibat primer pada

lingkungan janin (fetal invironment). Yaitu ketidaknormalan pada tingkat organismal atau pada hubungan fetomaternal.

Uraian dari keempat hal tersebut di atas yaitu :

(i) Kompartemen intraseluler (intracelluler compartement).

Selama dua dekade terakhir, telah dilakukan penelitian tentang proses interaksi nukleo-sitoplasmik. Dengan cepatnya perkembangan ilmu pengetahuan, maka informasi yang terkumpul akan dapat menerangkan aksi dari gen mutan dan macam-macam hambatan yang dapat menghambat pertumbuhan.

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor genetik. Dalam mukopolisakarida, cacat pada enzim akan menyebabkan blokade pada degradasi mukopolisakarida dan akan mengakibatkan penumpukan dari polimer-polimernya. Sebagai contoh, Harler's syndrome yang disebabkan karena kekurangan lysosomal enzim α -L-idonidase, sehingga akan terjadi penumpukan heparin sulfat dan dermatan sulfat di dalam sel. Penimbunan yang berlebihan dari kedua metabolisme tersebut di dalam sel secara berangsur-angsur akan menimbulkan kelainan yang berat yaitu ; keterlambatan pertumbuhan, kemunduran mental dan macam-macam kelainan tulang yang disertai dengan payah jantung serta pembesaran hati dan limpa (Leroy dan Crocker, 1966).

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor non genetik. Pada berbagai tingkat interaksi antara nukleo-

sitoplasmik dapat diblokade oleh bahan-bahan penghambat spesifik. Dalam hal ini, bahan penghambat menghalangi proses pembacaan informasi genetik sehingga akan menyebabkan kelainan-kelainan yang diturunkan (phenocopies). Hal ini akan memberikan dua kemungkinan yaitu : (1) Jika hambatan terjadi pada hal yang pokok untuk kehidupan, maka akan mengakibatkan kematian ; (2) Jika hambatan tidak terjadi pada hal yang pokok untuk kehidupan, maka janin akan hidup terus tetapi dengan menderita cacat bawaan (Wilson, 1973).

(ii) Permukaan sel (cell surfage).

Dari berbagai percobaan yang telah dilakukan dikatakan betapa pentingnya permukaan sel dalam banyak proses pertumbuhan, antara lain pada pengenalan sel, agregasi sel, interaksi morfogenetik sel dan migrasi sel. Oleh karena itu kemungkinan besar baik cacat genetik maupun cacat secara eksperimental yang menyebabkan perubahan dari permukaan sel akan dapat merugikan pertumbuhan.

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor genetik. Penelitian secara luas pada mencit dengan mutasi gen pada T locus menunjukkan bahwa hewan yang homozygote akan mempunyai kelainan-kelainan yang umumnya tidak dapat hidup terus. Salah satu dari lethal allele itu adalah t^9 yang menyebabkan ketidak normalan dari

permukaan sel. Pertumbuhan yang tampak normal sampai pada stadium gastrulasi, tetapi sebenarnya migrasi sel mesodermal antara ektoderm dan entoderm menjadi sangat lemah. Dan hubungan ektodermal-mesensimal menjadi terganggu. Pada pemeriksaan mikroskop elektron menunjukkan bahwa pada stadium gastrula dari embrio-embrio homozygote, t^9 gennya mempunyai sel-sel mesoderm yang bentuknya dan hubungan antar selnya tidak normal. Permukaan antigen dari keempat t allele setelah diperiksa menunjukkan perbedaan yang sangat jauh, dan tidak ada cross-reaksi diantara mereka. Jadi t^9 allele tampaknya mempunyai pengaruh pada komponen-komponen permukaan sel. Dengan demikian akan merusak interaksi antar sel dan merubah tingkah laku sel dan akhirnya akan menyebabkan blokade total dari pertumbuhan (Saxen, 1976).

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor non genetik. Pembentukan palatum sekunder berakhir dengan fusi dari palatal shelve, yaitu suatu proses yang hanya dapat terjadi setelah lapisan epitel dari mesenchymal shelve menghilang. Jika kematian sel secara morfogenetik (morphogenetic cell death) ini dihambat, maka fusi tidak akan menjadi lengkap, sebagai akibat akan terjadi belah palatum (cleft palate). Kematian sel-sel epitel dan fusi dari shelve didahului oleh sintesa polisakarida yang cepat pada epitel permukaan. Hal ini telah dibuktikan pada penelitian dengan menggunakan bahan antagonis

glutamin yaitu 6-diazo-5-oxo-norleucine (DON), yang digunakan untuk memblokir sintesis glycosaminoglycans. Dalam penggunaan DON tersebut, kematian epitel dihambat, dan sebagai akibat fusi menjadi tidak lengkap. Pemberian glutamin dengan dosis yang cukup besar akan memulihkan sintesis glycosaminoglycans menjadi normal sehingga proses fusi menjadi lengkap (Saxen, 1976).

(iii) Matrik ekstraseluler (extracellular matrix).

Struktur dan fungsi dari bermacam-macam jaringan dipengaruhi oleh matrik ekstraseluler. Setiap matrik mempunyai komposisi yang unik dan khas untuk setiap jaringan. Karena itu suatu teratogen diduga akan mempengaruhi fungsi jaringan dengan jalan mempengaruhi produksi atau maturasi dari bahan ekstraseluler tersebut.

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor genetik. Dermatosporaxis adalah suatu penyakit keturunan yang baru-baru ini diketemukan pada ternak sapi, yang ditandai dengan adanya kulit yang rapuh serta jaringan dermis yang tidak elastis. Dasar penyakit ini adalah adanya kelainan dan berkurangnya produksi kolagen pada jaringan ikat dermis. Sel-sel yang mengalami mutasi ini tidak mempunyai enzim prokolagen peptidase. Sebagai akibat terjadi penumpukan prokolagen yang tidak normal, dan kemampuan membentuk fibril menjadi tidak sempurna (Saxen, 1976).

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor non genetik. Antibiotika golongan tetrasiklin mempunyai pengaruh terhadap pertumbuhan, dengan jalan mempengaruhi komponen ekstraseluler dan tidak langsung pada sel yang memproduksi molekul ini. Tetrasiklin telah diketahui mempengaruhi mineralisasi jaringan, dimana bahan tersebut menghambat pertumbuhan dan menyebabkan hipoplasia. Cara kerja tetrasiklin diketahui melalui penelitian *in vitro*, pada tulang fetus mencit sebagai target jaringan. Pada konsentrasi dimana terjadi hambatan pertumbuhan jaringan, tetrasiklin ini tidak mengurangi kecepatan proliferasi dari kondroblas dan tidak mempengaruhi sintesis dari kolagen dan mukopolisakarida, yang merupakan komponen utama dari cartilagenous matrix. Aksi primer dari obat ini diketahui yaitu menyebabkan kristalisasi mineral tulang. Pada penggunaan konsentrasi rendah, pembentukan dan pertumbuhan tulang akan dihambat. Obat ini tampaknya mengadakan kompetisi dengan ion-ion anorganik dalam membangun mineral tulang (Kaitila, 1971; Saxen dan Kaitila, 1972; Saxen, 1976).

(iv) Lingkungan janin (fetal invironment).

Pertumbuhan embrio mammalia dikontrol oleh faktor faktor yang komplek, yaitu ; maternal, placenta dan autogenous. Termasuk disini faktor hormonal, mekanisme pertahanan tubuh (immun systim) dan faktor makanan.

Adanya perubahan-perubahan faktor tersebut akan menyebabkan pertumbuhan yang tidak normal.

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor genetik. Banyak cacat herediter menimbulkan perubahan pada lingkungan internal dimana perubahan tersebut mempengaruhi bermacam-macam organ. Termasuk dalam kategori ini ialah adanya perubahan-perubahan pada sistim endokrin. Sebagai contoh, Hereditary Pendred's Syndrome yang ditandai dengan adanya tuli bawaan dan hipotiroid. Deol (1973) dalam penelitiannya menggunakan mencit bunting yang diberi propylthiouracil, didapatkan lesi-lesi berat pada telinga bagian dalam, terutama pada membran tectorialnya pada anak yang diturunkan. Sehingga akan mengakibatkan kehilangan pendengaran. Penambahan tiroksin pada air minum induk akan menyebabkan pertumbuhan telinga bagian dalam menjadi normal sehingga pendengaran menjadi normal. Dari percobaan ini dapat disimpulkan bahwa Pendred's Syndrome, ketulian merupakan akibat sekunder dari gangguan sistim endokrin.

Kelainan bawaan yang disebabkan karena faktor non genetik. Embryonic micromilieu peka terhadap pengaruh dari luar, antara lain ; kekurangan zat makanan tertentu gangguan pada placenta, perubahan pada sistim endokrin induk dan inkompatibilitas feto-maternal pada masa imunisasi yang akan mempengaruhi pertumbuhan organisme. Brent (1971) menyuntikkan antisera kelinci yang telah

diinduksi dengan jaringan tikus tertentu kepada tikus-tikus yang bunting, sehingga dapat menyebabkan cacat kongenital pada keturunannya. Walaupun antibodi itu tidak menembus placenta, antibodi itu tertimbun di dalam epitel kantong kuning telur, suatu struktur yang khas dari placenta rodensia. Tampaknya, terdapat immunoglobulin yang mengganggu fungsi placenta dengan jalan menghalangi transport makanan dan faktor-faktor vital yang lain. Beck (1967) menemukan bahwa dengan pemberian zat warna azo dapat menyebabkan cacat yang khas pada embrio walaupun zat tersebut tidak masuk ke dalam embrio.

b. Tahap kerja (stage of action).

Perkembangan organ-organ tubuh selama embriogenesis adalah merupakan suatu rangkaian kejadian yang berbeda-beda yang dikontrol dengan tepat dalam waktu dan ruang. Sel-sel yang semula telah ditentukan genome yang sama, akan menyebar sedikit demi sedikit, dan dalam penyebarannya ini diikuti oleh bermacam-macam kejadian. Sehingga akan terbentuk suatu susunan jaringan yang teratur dengan bentuk, ukuran dan fungsi yang spesifik. Oleh karena itu tahap permulaan perkembangan mempunyai kepekaan yang tinggi terhadap faktor genetik maupun terhadap faktor luar. Serta perubahan pada setiap tahap pertumbuhan akan mempunyai akibat teratologik yang berbeda-beda. Jadi perkembangan suatu organ meliputi kejadian-kejadian yang dapat dibedakan menjadi ; determinasi

proliferasi, organisasi seluler, migrasi, kematian morfogenetik sel (morphogenetic cell death). Beberapa cacat kongenital yang disebabkan oleh faktor genetik maupun faktor non genetik, dapat diketahui asal kelainannya melalui kejadian-kejadian tersebut di atas.

Determinasi dari sel-sel embrionik yang disertai dengan informasi genetik dan morfogenesis yang sesuai, merupakan proses yang dikendalikan oleh posisi dari sel dan hubungan antar sel-selnya. Jadi determinasi dari sel-sel ini tergantung pada interaksi dari sel-sel. Proses determinasi ini juga peka terhadap faktor genetik maupun faktor-faktor dari luar.

Pengendalian proliferasi sel sangat penting untuk terjadinya embriogenesis yang normal, gangguan di dalam proses proliferasi dapat menyebabkan bermacam-macam kelainan. Secara umum akan menyebabkan embrio menjadi kecil dan secara khusus akan menyebabkan hipoplasia organ atau pada saat organ menetapkan bentuknya maka akan terbentuk organ yang tidak serasi atau organ-organ yang cacat.

Determinasi dan diferensiasi sel memegang peranan penting terhadap spesialisasi permukaan. Dengan demikian maka sel-sel yang sama akan saling mengenal satu sama lain. Kemudian sel-sel yang sama tersebut cenderung mengadakan perlekatan satu sama lain dan membentuk bermacam-macam organ dan komponen-komponen organ.

Selama proses morfogenesis, sel dan kelompok sel akan mengalami pergerakan yang terorientasi. Seperti pada migrasi sel-sel yang terbatas pada pola-pola tertentu. Proses tersebut tampaknya dipengaruhi oleh sel-sel didekatnya atau produk-produknya. Gangguan pada prinsip ini akan menghentikan proses migrasi dan sebagai akibat akan terjadi pembentukan pola yang tidak normal.

Berbagai macam organ dan komponen-komponen jaringan secara embrionik dieliminasi secara selektif selama proses embriogenesis. Dan proses kematian sel morfogenetik ini dapat dipandang sebagai satu peristiwa penting dalam morfogenesis, pembentukan organ-organ yang berbeda. Pemacuan dan hambatan terhadap kematian sel akan dapat menyebabkan perkembangan yang abnormal.

C. Mekanisme Aksi Kortikosteroid.

Korteks adrenal mensintesis dua macam hormon steroid yaitu ; kortikosteroid dengan 21 atom C dan androgen dengan 19 atom C. Adapun bahan yang digunakan untuk biosintesis kortikosteroid adalah kolesterol (Hayness dan Murad, 1985). Struktur inti steroid adalah siklopentano perhidropentantren, terdiri dari 4 cincin carbon dengan 17 atom carbon (Norris, 1980).

Kortikosteroid yang dipakai di dalam klinik umumnya dibedakan menjadi dua golongan besar, glukokortikoid dan mineralokortikoid. Glukokortikoid adalah kortikosteroid yang efek utamanya terhadap metabolisme

karbohidrat dan protein dan khasiat antiinflamasi nyata. Sedangkan mineralokortikoid adalah kortikosteroid yang efek utamanya terhadap keseimbangan air dan elektrolit (Jones, dkk, 1977; Suherman, 1980).

Penggunaan kortikosteroid pada suatu penyakit sudah cukup luas. Berdasarkan percobaan-percobaan yang pernah dilakukan, maka dalam menggunakan kortikosteroid haruslah diingat beberapa prinsip (Hayness dan Murad, 1985). Adapun indikasi pengobatan dengan kortikosteroid adalah ;(a) Penyakit-penyakit endokrin, antara lain ; insufisiensi adrenal akut, insufisiensi adrenal kronis, kongenital adrenal hiperplasia. Pada penyakit-penyakit tersebut, pemberian kortikosteroid merupakan terapi substitusi ; (b) Penyakit-penyakit non-endokrin. Kortikosteroid dapat digunakan untuk penyakit di luar penyakit adrenal atau adenohipofisis, karena mempunyai berbagai khasiat farmakologik. Penyakit yang dapat diatasi dengan kortikosteroid, antara lain ; rheumatoid arthritis, rheumatic carditis, nephrotic syndroma dan penyakit-penyakit mata.

Disamping khasiat-khasiat yang menguntungkan dalam meringankan penderita seperti tersebut di atas, kortikosteroid juga dapat menimbulkan efek samping yang tidak menguntungkan. Timbulnya manifestasi efek samping ditentukan oleh dosis dan jangka waktu penggunaan kortikosteroid (Sidharta, 1983).

Akibat penggunaan kortikosteroid dalam jangka waktu yang lama berupa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, hyperglycemia dan glycosuria, meningkatnya kepekaan terhadap infeksi, timbulnya peptic ulcers yang kemungkinan dapat mengalami perdarahan atau perforasi, osteoporosis, myopathy yang karakteristik, hambatan pertumbuhan, habitus penderita chusing meliputi ; moon face, buffalohump, penimbunan lemak di daerah supraklavikuler, obesitas sentral, striae, ecchymosis, acne dan hirsutism (Hayness dan Murad, 1985).

Pada binatang percobaan, kortikosteroid dapat menimbulkan efek teratogenik, yaitu efek yang menimbulkan cacat bawaan jika pada binatang percobaan tersebut diberi kortikosteroid dengan dosis tertentu dan pada umur kehamilan tertentu (Jurand, 1968). Pada mencit kelainan yang sering timbul pada pemberian kortikosteroid adalah timbulnya palatoschisis yaitu adanya celah pada langit-langit (palatum) (Fraser dan Fainstat, 1951 Fraser, dkk, 1957 ; Shah, 1976).

Berat ringannya palatoschisis tergantung dari dosis dan umur kehamilan pada saat penderita diterapi kortikosteroid (Shah, 1976).

✓ Obat ini juga bekerja sebagai imunosupresiva yang dapat mengurangi ketahanan terhadap infeksi. Dengan demikian dapat memperlambat penyembuhan luka dan

regenerasi jaringan, reaksi peradangan ditekan. Maka kortikosteroid lebih sering digunakan sebagai antiflogistik (Wattimena, 1986).

Untuk mengetahui lebih lanjut efek teratogenik kortikosteroid terhadap janin dilakukan penelitian terhadap berbagai binatang percobaan oleh beberapa ilmuwan. Menurut Genberg (1957), pemberian kortikosteroid pada induk mencit yang bunting, selain menimbulkan palatoschisis, juga dapat menimbulkan kelainan bawaan seperti mikromelia, pemendekan pada regio lumbo-sakralis, hilangnya kulit disekitar pusar, hernia umbilikalisis, ekor bunting serta anus imperforatus.

Tetapi yang jelas bahwa kelainan bawaan yang sering timbul pada pemberian kortikosteroid yaitu berupa palatoschisis dan hilangnya cortex dari tulang-tulang panjang serta osteoporosis (Che Kuo, 1970; Silbermann, dkk, 1976).

Pada manusia pernah dilaporkan adanya palatoschisis pada bayi yang ibunya sewaktu hamil menderita diare persisten dan anemia dan mendapatkan pengobatan kortikosteroid 300, 200, 100, 50 dan 25 mg perhari selama beberapa bulan (Harris dan Ross, 1956).

Kortikosteroid juga bersifat teratogenik terhadap hamster. Kelainan yang tampak adalah palatoschisis dan pengurangan rata-rata berat lahir (Shah, 1976). Efek embriotoksik dari kortikosteroid terhadap mencit sama

dengan efek kortikosteroid bila diberikan pada kelinci bunting (Courrier dan Colone, 1951; De Costa dan Abelman, 1952).

Kortikosteroid yang digunakan dalam penelitian ini adalah kortison asetat. Kortison asetat merupakan bubuk kristal putih yang halus, warna putih. Kelarutan sangat mudah larut dalam air, satu bagian kortison dalam 300 bagian alkohol dan satu banding empat dalam chloroform, larut dalam ether, aceton dan larut dalam methyl alkohol (Anonymous, 1979).

Obat-obat kortikosteroid dapat diberikan secara oral, peranteral dan secara topikal. Absorpsi akan lebih cepat bila diberikan secara oral daripada diberikan secara intramuskuler. Konsentrasi puncak dalam darah dicapai dua jam setelah pemberian secara oral dengan dosis 200 mg (Hayness dan Murad, 1985). Sedangkan bila diberikan secara intramuskuler absorpsinya berlangsung selama 24 jam atau lebih (Jones, 1962). Lama kerja dari kortison asetat 8 - 12 jam (Hayness dan Murad, 1985).

Kortison merupakan salah satu dari kortikosteroid alam. Mekanisme kerja kortikosteroid seperti halnya hormon-hormon steroid yang lain yaitu mempengaruhi sintesa protein. Kortikosteroid bereaksi dengan protein receptor di dalam sitoplasma sel yang sensitif membentuk steroid-receptor complex. Complex ini mengalami suatu modifikasi, kemudian bergerak menuju inti dan berikatan

dengan bagian yang spesifik dari kromatin inti. Ikatan ini, melalui mekanisme yang belum diketahui, menstimulasi transkripsi RNA (mRNA) baru, dan akhirnya membentuk sintesa protein spesifik (Suherman, 1980; Hayness dan Murad, 1985).

Pada binatang percobaan kortikosteroid juga dapat menyebabkan perkembangan embrio yang terhambat (Moscona dan Kornotsky, 1960) sehingga dapat menurunkan rata-rata berat lahir. Sekeris dan Lang, 1964, telah dapat menunjukkan bahwa setelah pemberian kortikosteroid pada tikus, sintesa mRNA meningkat. Peningkatan didalam pembentukan molekul DNA dan sintesa protein tergantung kepada sintesa RNA. Enzym-enzym baru yang tersintesa kemungkinan akan dapat merusak sintesa protein yang spesifik yang penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sistim perkembangan. Ini merupakan salah satu mekanisme dari hormon kortikosteroid dalam menyebabkan kematian fetus, kekerdilan dan penurunan daya hidup anak.

D. Mekanisme Timbulnya Palatoschisis. ✓

Didalam proses palatogenesis, mula-mula processus palatinus lateralis menonjol ke arah bawah. Kemudian pertumbuhan berikutnya, processus tersebut akan terus memanjang ke bawah dan berada dalam posisi vertikal ke kiri kanan lidah dan akan bergerak ke medial mendekati bidang median. Sehingga timbul perubahan posisi yaitu

dari posisi vertikal ke arah horisontal (Coleman, 1965; Jurand, 1968; Shah, 1976).

Untuk mencapai posisi horisontal, processus palatinus lateralis mempunyai sesuatu kekuatan dari dalam (intrinsik) yang dipengaruhi oleh faktor-faktor genetik dan faktor-faktor lingkungan. Dalam mencapai posisi horisontal ini kekuatan intrinsik tersebut harus melawan suatu kekuatan dari luar yang menghalanginya, yaitu lidah. Maka lidah harus didorong ke bawah, sehingga sewaktu terjadi pertemuan antara kedua processus palatinus lateralis kiri dan kanan di bidang median maka lidah ini sudah berada di bawah bidang horisontal yang terbentuk dari pertemuan kedua processus palatinus lateralis tersebut (Fraser, 1957).

Proses palatogenesis pada mencit akan terjadi secara sempurna pada hari ke 12 - 13 kebuntingan (Shah dan Travill, 1976). Oleh karena itu, maka dalam melakukan induksi untuk timbulnya palatoschisis sebaiknya zat-zat teratogen diberikan pada hari-hari sebelum hari kebuntingan ke 13 yaitu pada saat pertumbuhan palatum yang optimal dengan dosis yang optimal (Reeve, dkk, 1966).

Palatoschisis akan timbul jika kekuatan intrinsik ini lemah sehingga ia tidak kuasa dalam mendorong lidah ke bawah. Atau dengan kata lain bahwa kekuatan yang dipunyai oleh lidah lebih besar daripada kekuatan

intrinsik yang dipunyai oleh processus palatinus lateralis. Jika dalam hal ini lidah adalah penghalang bagi bertemunya kedua processus palatinus lateralis kiri dan kanan. Faktor lidah inipun dipengaruhi oleh faktor genetik maupun faktor lingkungan. Kedua faktor tersebut biasanya saling menutupi (Fraser, 1957).

E. Siklus Estrus Mencit.

Ovulasi mencit tidak dipengaruhi oleh adanya kopulasi, tetapi ovulasi terjadi secara berkala menurut interval tertentu, biasanya terjadi antara 4 - 6 hari. Siklus estrus ini ada hubungannya dengan perubahan-perubahan yang terjadi pada vagina, uterus dan tuba Fallopii, juga disertai adanya tanda-tanda dari luar tetapi sukar untuk dijasikan suatu pegangan (Wilson, 1964). Misalnya pada waktu estrus tampak aktivitas yang meningkat, nervus dan penakut. Juga dapat diketahui dengan cara merangsang pelvisnya dengan jari, pada mencit yang sedang estrus, telinga akan tertarik ke belakang dan kepala sedikit tengadah. Sedang anus, vulva dan ekor sedikit terangkat ke atas (Farris, 1965).

Siklus estrus mencit dibagi dalam empat periode berdasarkan pemeriksaan hapusan vagina. Keempat periode tersebut adalah : Periode estrus, ditandai adanya sel-sel epitel yang mengalami keratinisasi. Periode metestrus, ditandai adanya peningkatan jumlah lekosit

di antara sel-sel yang mengalami keratinisasi. Periode diestrus, ditandai adanya banyak sel-sel leukosit dan sedikit sel-sel epitel. Kemudian satu hari sebelum estrus akan tampak sel-sel berinti, bentuk seperti koma memanjang, ini merupakan tanda dari periode proestrus. Akhir dari periode proestrus, inti sel-sel epitel terlihat tidak jelas dan ovulasi akan terjadi segera (Cohen, 1977).

Estrus pertama terjadi pada umumnya umur antara 30 - 45 hari. Masa kawin mencit berakhir pada umur 10 - 12 bulan dan periode kebuntingannya berlangsung selama 19 hari hingga 20 hari. Jumlah anak yang dilahirkan rata-rata 6 - 8 ekor dengan berat lahir rata-rata 1,2 - 1,4 gram (Wilson, 1964).

Penelitian dilakukan di Laboratorium Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga mulai tanggal 25 Nopember 1987 sampai dengan tanggal 23 Mei 1988.

I. Materi Penelitian.

a. Binatang percobaan.

Disini binatang percobaan yang digunakan adalah mencit. Yang diperoleh dari Kebun Binatang Surabaya dengan umur antara 2 - 3 bulan dan berat badan antara 20 - 30 gram. Mencit disini dipilih sebagai binatang percobaan, karena siklus birahi relatif pendek, jumlah yang diperlukan bisa diperoleh, gambaran mengenai respon dan dosis perlakuan dapat dikembangkan lebih luas sampai ketaraf lethal, keselarasan perkembangan dengan keadaan pada manusia dan daya berkembang biaknya memadai (Sukra, 1981).

Dalam penelitian ini memerlukan 90 mencit betina dan beberapa mencit jantan yang tidak ditentukan umur dan berat badannya. Selanjutnya mencit betina dipisahkan dengan mencit jantan pada kandang tersendiri. Pada mencit betina dikelompokkan dalam kandang masing-masing terdiri atas 30 ekor. Bahan pakan yang diberikan berupa bahan pakan komersial Broiler I, air minum dari PDAM.

b. Alat-alat untuk penelitian.

Timbangan roti untuk menimbang mencit secara kasar. Timbangan OHAUS untuk menimbang anak mencit yang baru lahir. Kandang berupa bak plastik persegi panjang dengan tutup terbuat dari anyaman kawat. Mangkuk plastik untuk tempat makanan dan minuman. Kaca pembesar untuk melihat adanya palatoschisis yang terjadi. Untuk menyuntikkan kortison asetat secara intramuskuler diperlukan spuit 1 milliliter.

c. Bahan-bahan untuk penelitian.

Untuk mematikan anak mencit yang akan dilakukan pemeriksaan diperlukan larutan ether. Larutan NaCl fisiologis steril, disuntikkan pada mencit sebagai kelompok kontrol. Dalam penelitian ini digunakan kortison asetat buatan Harsen, yang mengandung 25 mg kortison asetat per milliliter.

II. Metode Penelitian.

a. Perkawinan.

Sebelum penelitian dimulai dilakukan adaptasi terhadap mencit di dalam kandang yang baru selama satu minggu. Kemudian dilakukan hapusan vagina. Jika dalam hapusan vagina dijumpai mencit betina yang estrus, mencit ini diambil dan dikumpulkan dengan mencit jantan. Dua puluh empat jam kemudian dilihat vaginanya bila

didapatkan adanya copulatory plug berarti telah terjadi kopulasi. Copulatory plug ini terjadi pada tikus jenis besar dan mencit yang terbentuk dari sekret-sekret vesikuler yang telah bercampur dengan cairan ejakulat pejantan. Plug ini pada umumnya mengisi vagina mulai dari vulva sampai cervix, tetapi pada jenis tikus besar plug segera menyusut dan jatuh (Hafez, 1970).

Jika tidak didapatkan copulatory plug, maka adanya kopulasi ditentukan dengan jalan mengadakan pemeriksaan hapusan vagina pada yang telah dikawinkan. Jika pada hapusan vagina ini didapatkan spermatozoa, maka kopulasi pasti terjadi. Adanya copulatory plug atau spermatozoa pada hapusan vagina dihitung hari ke nol kebuntingan. Tetapi jika copulatory plug dan spermatozoa tidak ditemukan, maka pada hapusan vagina dari mencit yang telah dikawinkan terlihat adanya fase diestrus yang lebih dari 57 jam. Mulai terlihat fase diestrus dapat dihitung hari pertama kebuntingan. Pemberian tanda dilakukan pada ekor mencit dengan spidol permanen untuk menentukan nomornya sehubungan dengan terjadinya kebuntingan. Selain memberikan nomor pada binatangnya, pada kandang juga ditulis mengenai ; kelompoknya, nomor mencit, tanggal awal kebuntingan dan tanggal kelahiran.

b. Pengelompokan.

Setelah semua bunting, kemudian dibagi dalam kelompok-kelompok sesuai dengan perlakuan yang akan

diberikan. Masing-masing kelompok terdiri atas 30 ekor. Pembagian kelompok-kelompok tersebut adalah :

Kelompok I terdiri atas 30 ekor yang dibagi lagi menjadi 3 sub kelompok sebagai kelompok kontrol. Kelompok ini hanya disuntik dengan larutan NaCl fisiologis steril 0,05 ml/hari (i.m) berturut-turut selama 4 hari pada ; 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari keempat hingga ketujuh, 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari ke delapan hingga ke 11 dan 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari ke 12 hingga ke 15.

Kelompok II terdiri atas 30 ekor yang dibagi lagi menjadi 3 sub kelompok sebagai kelompok perlakuan pertama. Kelompok II disuntik kortison asetat 0,625 mg/hari (i.m) berturut-turut selama 4 hari pada ; 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari keempat hingga ketujuh, 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari kedelapan hingga ke 11 dan 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari ke 12 hingga ke 15.

Kelompok III terdiri atas 30 ekor yang dibagi lagi menjadi 3 sub kelompok sebagai kelompok perlakuan kedua. Kelompok III disuntik kortison asetat 1,25 mg/hari (i.m) berturut-turut selama 4 hari pada ; 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari keempat hingga ketujuh, 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari kedelapan hingga ke 11 dan 10 ekor dengan umur kebuntingan mulai hari ke 12 hingga ke 15.

c. Pemeriksaan.

Setelah fetus dilahirkan, kemudian dihitung jumlahnya dan ditimbang untuk mengetahui rata-rata berat lahir. Setelah dilakukan penimbangan, dimasukkan ke dalam erlenmeyer yang berisi kapas yang telah dibasahi dengan larutan ether kemudian ditutup. Ditunggu sampai fetus tidak bergerak atau pingsan. Kemudian dilakukan pemeriksaan pada rongga mulut dengan cara menggunting seluruh bagian mandibula dan lidah. Dilihat pada bagian palatum dengan menggunakan kaca pembesar untuk mengetahui adanya palatoschisis.

d. Peubah yang diamati.

Peubah yang diamati dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Frekuensi kejadian palatoschisis pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.
2. Perbedaan rata-rata berat lahir antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan.
3. Perbedaan kerentanan terhadap kortikosteroid pada berbagai periode kebuntingan.

e. Rancangan penelitian.

Menggunakan analisis non-parametrik yaitu dengan uji Kruskal-Wallis. Dan analisis parametrik dengan menggunakan uji t.

HASIL PENELITIAN

Kortikosteroid yang disuntikkan pada mencit bunting dosis 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari ternyata dapat menimbulkan kelainan bawaan yaitu palatoschisis pada keturunannya.

Tabel 1 : Kelompok Kontrol (0,05 ml/hari NaCl fisiologis).

No. induk	Umur Kebuntingan hari ke 4 - 7		Umur Kebuntingan hari ke 8 - 11		Umur Kebuntingan hari ke 12 - 15	
	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat
1.	5	-	5	-	6	-
2.	5	-	5	-	6	-
3.	6	-	8	-	9	-
4.	8	-	8	-	5	-
5.	6	-	5	-	7	-
6.	8	-	1	-	8	-
7.	7	-	7	-	3	-
8.	4	-	5	-	8	-
9.	1	-	6	-	3	-
10.	2	-	4	-	3	-

Tabel 2 : Kelompok Perlakuan I (0,625 mg/hari kortison asetat).

No. induk	Umur kebuntingan hari ke 4 - 7			Umur kebuntingan hari ke 8 - 11			Umur kebuntingan hari ke 12 - 15		
	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Prosen-tase ke-cacatan	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Prosen-tase ke-cacatan	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Prosen-tase ke-cacatan
1.	7	-	0	4	1	25	5	2	40
2.	3	-	0	11	1	9.1	3	1	33.3
3.	7	-	0	6	1	16.7	3	-	0
4.	7	-	0	5	-	0	9	1	11.1
5.	8	1	12,5	8	1	12.5	4	1	25
6.	6	-	0	8	1	12.5	9	1	11.1
7.	7	-	0	7	1	14.3	11	1	9.1
8.	8	-	0	3	1	33.3	5	1	20
9.	8	-	0	6	1	16.7	1	1	100
10.	3	-	0	6	1	16.7	4	1	25

Tabel 3 : Kelompok Perlakuan II (1,25 mg/hari kortison asetat).

No. induk	Umur kebuntingan hari ke 4 - 7			Umur kebuntingan hari ke 8 - 11			Umur kebuntingan hari ke 12 - 15		
	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Prosen- tase ke- cacatan	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Prosen- tase ke- cacatan	Jumlah anak yang lahir	Jumlah anak yang cacat	Prosen- tase ke- cacata
1.	2	-	0	5	1	20	10	1	10
2.	9	1	11,1	7	2	28,6	8	2	25
3.	6	-	0	5	1	20	2	1	50
4.	7	-	0	6	1	16,7	3	2	66,7
5.	4	-	0	8	-	0	5	2	40
6.	6	-	0	6	-	0	6	2	33,3
7.	5	-	0	1	1	100	6	1	16,7
8.	5	-	0	3	1	33,3	8	2	25
9.	8	-	0	7	2	28,6	7	2	28,6
10.	3	-	0	2	1	50	3	2	66,7

Hasil analisis statistik dengan uji Kruskal-Wallis, menunjukkan ada perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan ($p \leq 0,05$) (Lampiran 1, 2 dan 3). Tetapi antara kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0,05$) (Lampiran 4).

Timbulnya kelainan bawaan juga tergantung pada saat pemberian obat sewaktu bunting. Dapat terlihat dari hasil analisis statistik dengan uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa kortikosteroid yang diberikan pada saat umur kebuntingan hari ke 4 hingga ke 7, hari ke 8 hingga ke 11 dan hari ke 12 hingga ke 15 menunjukkan perbedaan yang nyata ($p \leq 0,05$). Juga antara kelompok umur kebuntingan hari ke 4 hingga ke 7 dengan kelompok umur kebuntingan hari ke 8 hingga ke 11 dan antara kelompok umur kebuntingan hari ke 4 hingga ke 7 dengan

kelompok umur kebuntingan hari ke 12 hingga ke 15 (Lampiran 5, 6 dan 7). Tetapi antara kelompok umur kebuntingan hari ke 8 hingga ke 11 dengan kelompok umur kebuntingan hari ke 12 hingga ke 15 menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0,05$). (Lampiran 8).

Tabel 9 : Rata-rata Berat Lahir Anak Mencit dalam Gram dari Induk yang Diberi Kortikosteroid Dosis 0 mg/hari, 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari.

0 mg/hari	0,625 mg/hari	1,25 mg/hari
1,4012 ✓	1,1564 ✓	1,0450
1,3700 ✓	1,2833	1,2000
1,5050 ✓	1,2340	1,0300
1,6505 ✓	0,9443	1,0750
1,3702	1,1875	1,1925
1,2340	1,1562	1,1540
1,2110	0,9882	1,2020
1,5020 ✓	0,9984	1,0550
1,8050 ✓	0,9682	0,9880
1,4504	1,1442	1,2000
1,2905	1,0260	0,9640
1,3700	0,9625	0,8360
1,3333	0,9550	1,0050
1,3931	1,1020	0,9960
1,4500	0,8425	1,0850
1,7000	0,8500	1,0170
1,4410 ✓	0,9980	0,8000
1,4000	0,8560	1,0700
1,2783	0,8860	1,0500
1,5850 ✓	1,0933	0,9860
1,3267	0,8560	1,1840
1,4833	1,0933	0,9750
1,3000	0,9800	1,1000
1,5080	0,7978	0,8500
1,4429	1,4300	0,9780
1,2525	1,0689	1,1600
1,5238	0,8860	1,1020
1,4071	1,0200	0,8250
1,2670	0,8260	0,6000
1,3210	1,0240	0,7600

Penurunan rata-rata berat lahir mencit juga terjadi akibat pemberian kortikosteroid pada induk sewaktu bunting. Hasil penghitungan penurunan rata-rata berat lahir mencit yang dianalisis dengan menggunakan

uji t yaitu antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan ada perbedaan yang nyata ($p \leq 0,05$). Tetapi antara kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) menunjukkan tidak ada perbedaan (Lampiran 9).

Tabel 4 : Nilai Prosentase Kejadian Palatoschisis Akibat Pemberian Kortikosteroid pada Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari ke 4 hingga ke 7, hari ke 8 hingga ke 11 dan hari ke 12 hingga ke 15.

Umur kebuntingan hari ke 4 - 7	Umur kebuntingan hari ke 8 - 11	Umur kebuntingan hari ke 12 - 15
0	25	40
0	9,1	33,3
0	16,7	0
0	0	11,1
12,5	12,5	25
0	12,5	11,1
0	14,3	9,1
0	33,3	20
0	16,7	100
0	16,7	25
0	20	10
11,1	28,6	25
0	20	50
0	16,7	66,7
0	0	40
0	0	33,3
0	100	16,7
0	33,3	25
0	28,6	28,6
0	50	66,7

Tabel 5 : Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis Akibat Pemberian Kortikosteroid pada Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 4 - 7, Hari Ke 8 -11 dan Hari Ke 12 - 15.

Umur kebuntingan hari ke 4 - 7	Umur kebuntingan hari ke 8 - 11	Umur kebuntingan hari ke 12 - 15
11,5	43	53,5
11,5	23,5	50,5
11,5	35	11,5
11,5	11,5	27
30	30	43
11,5	30	27
11,5	32	23,5
11,5	50,5	39
11,5	35	59,5
11,5	35	43
11,5	39	25
27	47	43
11,5	39	55,5
11,5	35	57,5
11,5	11,5	53,5
11,5	11,5	50,5
11,5	59,5	35
11,5	50,5	43
11,5	47	47
11,5	55,5	57,5
264	721	845
R ₄₋₇	R ₈₋₁₁	R ₁₂₋₁₅

Tabel 6 : Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis dari Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 4 - 7 dan Hari Ke 8 - 11.

Umur kebuntingan hari ke 4 - 7	Umur kebuntingan hari ke 8 - 11
11	34
11	22
11	29,5
11	11
25	25
11	25
11	27
11	37,5
11	29,5
11	29,5
11	32,5
23	35,5
11	32,5
11	29,5
11	11
11	11
11	40
11	37,5
11	35,5
11	39
246	574
R ₄₋₇	R ₈₋₁₁

Tabel 7 : Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis dari Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 4 - 7 dan Hari Ke 12 - 15.

Umur kebuntingan hari ke 4 - 7	Umur kebuntingan hari ke 12 - 15
10	35,5
10	33,5
10	10
10	23
25	29,5
10	23
10	20
10	27
10	40
10	29,5
10	21
23	29,5
10	37
10	38,5
10	35,5
10	33,5
10	26
10	29,5
10	32
10	38,5
228	592
R_{4-7}	R_{12-15}

Tabel 8 : Rank Prosentase Kejadian Palatoschisis dari Kelompok dengan Umur Kebuntingan Hari Ke 8 - 11 dan Hari Ke 12 - 15.

Umur kebuntingan hari ke 8 - 11	Umur kebuntingan hari ke 12 - 15
23	33,5
5,5	30,5
15	2,5
2,5	8,5
10,5	23
10,5	8,5
12	5,5
30,5	19
15	39,5
15	23
19	7
27	23
19	35,5
15	37,5
2,5	33,5
2,5	30,5
39,5	15
30,5	23
27	27
35,5	37,5
357	463
R ₈₋₁₁	R ₁₂₋₁₅

✓ Pengobatan terhadap hewan yang bunting merupakan salah satu masalah yang perlu diperhatikan. Walaupun pengobatan tersebut sebenarnya ditujukan pada induknya, tetapi perkembangan janin yang dikandung, sedikit banyak juga menerima pengaruh dari obat yang diberikan tersebut, yang kemungkinan akan menyebabkan pengaruh-pengaruh yang merugikan bagi perkembangannya.

✓ Karena perkembangan organisme merupakan deretan peristiwa yang rumit serta kompleks maka dengan sendirinya memerlukan organisasi biologis yang rumit pula. Gangguan sementara yang sekecil apapun akan mengakibatkan gangguan yang berat untuk perkembangan seluruh organisme. Terjadinya kelainan atau cacat, pada prinsipnya tergantung pada faktor periode perkembangan embrio yang bersamaan dengan peristiwa primer, yaitu periode kritis dan periode sensitif (Setokoesoemo, 1986).

Penelitian pada berbagai binatang percobaan menunjukkan dengan jelas adanya efek teratogenik kortikosteroid yang spesifik yaitu timbulnya celah pada langit-langit mulut (palatoschisis) (Jurand, 1968).

✓ Timbulnya kelainan pada janin akibat zat teratogen tergantung dari beberapa faktor, yaitu ; genetik, besarnya dosis, cara pemberian, saat pemberian obat, masa pemberian obat dan lingkungan (Tadjuddin, 1981).

✓ Peranan obat-obatan pada pembentukan kelainan perkembangan janin masih sulit ditafsirkan, karena sebagian besar penelitian-penelitian yang telah dilakukan dalam bidang ini masih bersifat retrospektif. Termasuk kortikosteroid sebagai suatu zat yang dapat bersifat teratogenik pada binatang percobaan tertentu, sampai sekarang belum diketahui secara jelas mekanisme kerja selama proses teratogenesis.

Palatoschisis yang timbul pada keturunan mencit yang induknya diberi kortikosteroid mulai hari kebuntingan keempat hingga ke 15 menunjukkan pengaruh yang nyata terhadap saat dimana peristiwa embriologik yang khas terjadi. Palatoschisis akan terjadi apabila pemberian kortikosteroid dilakukan pada saat fissura nasomaxillaris belum menutup. Kejadian ini kemungkinan tidak disebabkan oleh suatu keterlambatan proses perkembangan tetapi oleh suatu perubahan degenerasi. Perubahan secara embriologiknya belum diketahui secara jelas (Fraser dan Fainstat, 1951).

Kortikosteroid yang diberikan secara intramuskuler ke dalam mencit dengan dosis masing-masing 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari pada tingkat kebuntingan tertentu ternyata dapat menyebabkan belahan langit-langit mulut pada anak yang dilahirkannya (palatoschisis). Jika dilihat secara sepintas selalu dengan peningkatan dosis

dari 0,625 mg/hari menjadi 1,25 mg/hari dapat menyebabkan peningkatan frekuensi kejadian palatoschisis. Tetapi setelah dilakukan analisis secara statistik, menunjukkan bahwa walaupun ada peningkatan dosis dari 0,625 mg/hari menjadi 1,25 mg/hari belum cukup untuk meningkatkan frekuensi kejadian palatoschisis ($p > 0,05$). Hal ini kemungkinan karena dosis yang ditingkatkan dua kali lipat belum cukup besar untuk meningkatkan frekuensi kejadian palatoschisis.

Pemberian kortikosteroid pada penelitian ini dilakukan pada umur kebuntingan mulai hari keempat hingga ke 15. Karena efek teratogenik yang diakibatkan bukan hanya tergantung pada bahan teratogennya saja, tetapi juga tergantung pada waktu pemberian sewaktu bunting. Ternyata prosentase kejadian palatoschisis yang ditimbulkan akibat pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari keempat hingga ketujuh, hari kedelapan hingga ke 11 dan hari ke 12 hingga ke 15 adalah berbeda-beda. Karena periode itu adalah periode dimana embrio paling mudah terserang oleh faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan. Sebagian besar kelainan bawaan yang tampak pada waktu lahir disebabkan karena pengaruh buruk pada masa-masa tersebut. Tetapi umur kebuntingan antara hari kedelapan hingga ke 11 dengan hari ke 12 hingga ke 15 tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0,05$). Hal ini

berarti bahwa antara umur kebuntingan hari kedelapan hingga ke 11 dengan hari ke 12 hingga ke 15 mempunyai kepekaan yang sama terhadap kortikosteroid dalam menimbulkan palatoschisis. Jadi palatogenesis terjadi antara umur kebuntingan hari kedelapan hingga ke 15.

Kortikosteroid juga dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan pada anak yang dilahirkan. Timbulnya hambatan ini berhubungan dengan besarnya dosis yang diberikan. Penghambatan pertumbuhan yang pada pemakaian kortikosteroid disebabkan kombinasi beberapa faktor. Dari hasil analisa statistik dengan memakai uji t, didapatkan adanya perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan terhadap penurunan rata-rata berat lahir mencit ($p \leq 0,05$). Tetapi antara kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) tidak ada perbedaan yang nyata terhadap penurunan rata-rata berat lahir mencit ($p > 0,05$). Hal ini berarti efek penghambatan pertumbuhan dari kortikosteroid tergantung besar dosis yang diberikan.

Dengan demikian maka timbulnya kelainan bawaan dan penurunan rata-rata berat lahir mencit yang induknya diberi kortikosteroid tergantung pada besarnya dosis yang diberikan dan saat pemberian sewaktu bunting.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan :

1. Pemberian kortikosteroid dosis 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari pada mencit dengan umur kebuntingan hari keempat hingga ketujuh, hari kedelapan hingga ke 11 dan hari ke 12 hingga ke 15 ternyata dapat menyebabkan timbulnya palatoschisis pada anak yang dilahirkan.
2. Doasis yang ditingkatkan dua kali lipat dari 0,625 mg/hari menjadi 1,25 mg/hari belum cukup besar untuk meningkatkan frekuensi kejadian palatoschisis.
3. Umur kebuntingan yang paling peka (periode kritis) terhadap kortikosteroid adalah umur kebuntingan hari kedelapan hingga hari ke 15.
4. Pemberian kortikosteroid pada induk mencit juga dapat menyebabkan penurunan rata-rata berat lahir anak yang dilahirkan.

Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan, maka disarankan untuk :

1. Mengadakan penelitian lebih lanjut mengenai obat-obatan atau bahan dari lingkungan yang dapat bersifat teratogenik. Agar penelitian embriotoksisitas pada binatang percobaan mempunyai arti lebih besar untuk akstrapolasi demi keamanan manusia dan hewan.
2. Penelitian pada binatang percobaan sebaiknya digunakan kombinasi beberapa macam zat atau bahan. Karena pada umumnya manusia dan hewan sekaligus berhubungan dengan bermacam-macam zat atau bahan dari lingkungan.

Telah dibicarakan mengenai efek teratogenik kortikosteroid terhadap kejadian palatoschisis pada janin mencit. Kortikosteroid disuntikkan secara intramuskuler dengan dosis 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari pada beberapa tingkat umur kebuntingan tertentu. Sebagai hewan percobaan digunakan 90 ekor mencit betina. Dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri atas 30 ekor untuk kontrol, perlakuan I (0,625 mg/hari) dan perlakuan II (1,25 mg/hari). Pemberian kortikosteroid dilakukan empat hari berturut-turut pada saat umur kebuntingan hari ke 4 hingga ke 7, hari ke 8 hingga ke 11 dan hari ke 12 hingga ke 15.

Ternyata kortikosteroid mempunyai efek teratogenik yaitu timbulnya palatoschisis pada keturunannya. Pada uji statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis menunjukkan ada perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan ($p \leq 0,05$). Sedangkan antara kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0,05$).

Timbulnya kelainan bawaan pada janin akibat pemberian kortikosteroid pada induk selain tergantung besar dosis yang diberikan juga tergantung pada masa pemberian obat sewaktu bunting.

Dengan pemberian kortikosteroid pada berbagai tingkat umur kebuntingan tertentu dapat menimbulkan jumlah kejadian palatoschisis yang berbeda-beda. Dengan uji Kruskal-Wallis menunjukkan ada perbedaan yang nyata antara ketiga kelompok umur kebuntingan yang berbeda-beda tersebut ($p \leq 0,05$). Tetapi antara umur kebuntingan hari kedelapan hingga ke 11 dengan umur kebuntingan hari ke 12 hingga ke 15 tidak perbedaan yang nyata terhadap timbulnya kejadian palatoschisis ($p > 0,05$).

Kortikosteroid juga dapat menyebabkan penurunan rata-rata berat lahir menciit yang induknya diberi kortikosteroid sewaktu bunting. Dari hasil analisis statistik dengan memakai uji t, menunjukkan ada perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan terhadap penurunan rata-rata berat lahir ($p \leq 0,05$). Tetapi antara kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) tidak ada perbedaan yang nyata ($p > 0,05$).

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DAFTAR PUSTAKA

- Anonimous. 1979. The Pharmaceutical Codex. 11th Ed. The Pharmaceutical Press. London : 227 - 229.
- Beck, S.L. 1967. Effects of position in the uterus on faetal mortality and on response to trypan blue. J. Emb. Exp. Morph. 17 : 617 - 124.
- Brent, R.L. 1971. Antibodies and Malformation. In : Malformation Congenitales des Mammiferes (ed. H.Tuchmann-Duplessis). Masson. Paris : 187 - 220.
- Che-Kuo, K., dan Johannessen, L.B. 1970. Skeletal changes in cortisone treated male rates. J. Dent. Res. 49 : 34 - 41.
- Cohen, J. 1977. Reproduction. Butter Worths. London : 263 - 290.
- Coleman, R.D. 1965. Development of the rat palate. Anat. Rec. 151 : 107 - 118.
- Courrier, R., dan Colone, A. 1951. Cortisone et gestation chez la lapine. C. r. hebd. Seans. Acad. Sci. Paris 232 : 1164 - 1166.
- Danniel, W.W. 1978. Biostatistics ; A Foundation for Analysis in the Health Sciences. John Wiley & Sons. New York : 223 - 231.
- De Costa, E.J., dan Abelman, M.A. 1952. Cortisone and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec. 64 : 746 - 767.
- Deol, M.S. 1973. An experimental approach to the understanding and treatment of hereditary syndrome with congenital deafness and hypothyroidism. J. Med. Genet. 10 : 235 - 242.
- Farris, E.J., dan Driffith, J.Q.Jr. 1962. The rat in Laboratory Investigation. 2nd Ed. Hafner Publishing Company. New York ; 24 - 27.
- Fraser, F.C., Walker, M.D., Transler, D.G. 1957. Experimental production of congenital cleft palate ; Genetic and environmental factors. Pediatric 19 : 282 - 287.
- Fraser, F.C., dan Fainstat, T.D. 1951. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. Pediatric 8 : 527 - 533.

- Gunberg, D.L. 1957. Some effects of exogenous hydrocortisone of pregnancy in the rat. *Anat. Rec.* 129(2) : 133 - 151.
- Hafez, E.S.E. 1970. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animal*. Lea & Febiger. Philadelphia.
- Harris, J.W.S., dan Ross, I.P. 1956. Cortisone therapy in early pregnancy ; Relation to cleft palate. *Lancet* 1 : 1045 - 1047.
- Hayness, R.C., dan Murad, F. 1985. Adrenocorticotropic Hormone ; Adrenocortical Steroids and their Synthetic Analogs ; Inhibitors of Adrenocortical Steroid Biosynthesis. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7nd Ed. (Goodman & Gilman's). Macmillan Publishing Company. New York : 1459 - 1489.
- Jones, L.M. 1962. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2nd Ed. Iowa-State University Press. Ames. Iowa U.S.A : 822 - 830.
- Jurand, A. 1968. The effect of hydrocortisone acetate on the development of mouse embryos. *J. Emb. Exp. Morph.* 20(3) : 355 - 366.
- Kaitila, I. 1971. The mechanism by which Tetracycline Hydrochloride inhibits mineralization in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* : 584 - 594.
- Langman, J. 1975. *Medical Embryology*. 3th Ed. The Williams & Wilkins Company. Baltimore.
- Lenz, W. 1966. Malformation caused by drugs in pregnancy. *Amer. J. Dish. Child.* 112 : 518.
- Leroy, J.G., dan Crocher, A.C. 1966. Clinical definition of the harler - hunter phenotypes. A review of 50 patients. *Amer. J. Dish. Child.* 112 : 518.
- Mc. Donald, L.E. 1977. Hormones Influencing Metabolism. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 4th Ed. (Jones, L.M., Booth, N.H., dan Mc. Donald, L.E). Oxford & IBH Publishing Co. New Delhi-Bombay-Calcuta : 659 - 679.
- Merkus, F.W.H. 1976. Het voorschrijven van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. *Pharmaceutisch Weekblad* 3 : 525 - 535.

- Moscona, M.H., dan Karnofsky, D.A. 1960. Cortisone-Induced modifications in the development of the chick embryo. *Endocrinology* 66 : 533 - 549.
- Norris, D.O. 1980. *Vertebrate Endocrinology*. Lea & Febiger. Philadelphia.
- Reeve, L.M., Porter, K., dan Lefkowitz, W. 1966. In vitro closure of the rats palate. *J. Dent. Res.* 53 : 1057.
- Saxen, L., dan Kaitila, I. 1972. The Effect and Mode of Action of Tetracycline on Bone Development in Vitro. In : *Adv. Exp. Biol. Med.* 27. Plenum Publishing Co. New York : 205 - 218.
- Sekeris, C.E., dan Lang, N. 1964. Stimulation of messenger RNA synthesis in rat liver by cortisol. *Life. Sci.* : 169 - 173.
- ✓ Setokoesoemo, B.R. 1986. Masalah Pengaruh Lingkungan pada Perkembangan Embrio. Pidato Pengukuhan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Airlangga University Press. Surabaya.
- Shah, R.M., dan Travill, A.A. 1976. The teratogenic effects of hydrocortisone on palatal development in the hamster. *J. Emb. Exp. Morph.* 35(1) : 213 - 224.
- Sidharta, P. 1983. Sakit Neuromuskuloskeletal dalam Praktek Umum. PT. Dian Rakyat : 318 - 335.
- Silbermann, M., dan Levitan, S. 1970. Corticosteroid induced mandibullar growth retardation and palatal malformation in the I.C.R mouse fetus. *J. Anat.* 128: 747 - 765.
- Smith, V.W. 1968. *General Zoology*. W.B. Sauders Co. Philadelphia. London. Toronto : 576 - 584.
- Soebahagiono, S. 1978. Masalah pemakaian obat pada wanita hamil. *Bulletin ISFI Jatim X (1)* : 7 - 16.
- Stern Leo, M.D. 1973. The lesson of thalidomide. *Clin. Pharm. Therap.* 14 : 660 - 661.

- Strong, L.C. 1965. The Care of Experimental Mice. In : The Care and Breeding of Laboratory Animals (Farris, E.J). John Wiley & Sons, Inc. New York. London. Sydney : 79 - 96.
- Sudradjat, M. SW. 1985. Statistika Non-parametrik. Armico. Bandung. : 187 - 199.
- Suherman, S.K. 1980. Adrenokortikotropin, Adrenokortikosteroid dan Kortikosteroid Sintetik. Dalam : Farmakologi dan Terapi. 2nd Ed. Bag. Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Sukra, Y. 1981. Kepastian teratogenesis dalam percobaan binatang. Medika (10) (7) : 687 - 690.
- Tadjudin, M.K., dan Soeradi, O. 1981. Kesulitan-kesulitan pelaksanaan uji teratogenesis. Medika (9)97) : 610 - 612.
- Wattimena, Y.R., Widiyanto, M.B., Sukandar, E.Y. 1986. Toksikologi Umum. Gajah Mada University Press. Jogjakarta.
- ✓ Wilson, J.G. 1964. Embryological Consideration in Teratology. In : Teratology Principle and Technique (Wilson, J.G. & Warkany, J. Edit.). The University of Chicago Press. Chicago. London : 251 - 261.
- Wilson, J.G. 1973. Environment and Birth Defects. Academic Press. New York.
- Wilson, J.G. 1977. Embryotoxicity of Drugs in Man. In : Handbook of Teratology. Vol. I (J.G. Wilson & F.C. Fraser, eds). Plenum. New York : 307 - 342.
- Zainuddin, M. 1981. Mutagen karsinogen dan teratogen. Bulletin ISFI Jatim XIII (1-2) : 7 - 10.

Lampiran 1 : Penghitungan untuk mengetahui pengaruh kortikosteroid terhadap timbulnya palatoschisis pada anak menciit. (Tabel 1, 2 dan 3).

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1)$$

$$H = \frac{12}{90(90+1)} \left[\frac{(795)^2}{30} + \frac{(1571,5)^2}{30} + \frac{(1728,5)^2}{30} \right] - 3(90+1).$$

$$= \frac{12}{8190} \left[\frac{6.089.349,6}{30} \right] - 273.$$

$$= 297,4 - 273.$$

$$= 24,4.$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat didapatkan $X^2(2;0,05) = 5,991$. Oleh Karena $H > 5,991$, maka diputuskan untuk menolak H_0 dan menerima H_1 . Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan pemberian kortikosteroid dosis 0 mg/hari, 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari memberikan pengaruh yang berbeda-beda dalam menimbulkan kelainan bawaan.

Lampiran 2 : Penghitungan untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari).
(Tabel 1 dan 2).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[\frac{(630)^2}{30} + \frac{(1200)^2}{30} \right] - 3(60+1) \\
 &= \frac{12}{3660} \left[\frac{1.836.900}{30} \right] - 183. \\
 &= 200,75 - 183. \\
 &= 17,75.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat didapatkan $X^2(1;0,05) = 3,84$.

Oleh karena $H > 3,84$, maka diputuskan untuk menolak H_0 dan menerima H_1 . Ini berarti ada suatu perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dalam menimbulkan palatoschisis.

Lampiran 3 : Penghitungan untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari). (Tabel 1 dan 3).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[\frac{(630)^2}{30} + \frac{(1200)^2}{30} \right] - 3(60+1). \\
 &= \frac{12}{3660} \left[\frac{1.836.900}{30} \right] - 183. \\
 &= 200,75 - 183. \\
 &= 17,75.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat diperoleh $X^2_{(1;0,05)} = 3,84$.

Karena $H > 3,84$, maka diputuskan untuk menolak H_0 dan menerima H_1 . Ini berarti bahwa ada suatu perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) dalam menimbulkan palatoschisis.

Lampiran 4 : Penghitungan untuk mengetahui pengaruh kortikosteroid pada dosis yang berbeda terhadap timbulnya palatoschisis. (Tabel 2 dan 3).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[\frac{(836,5)^2}{30} + \frac{(993,5)^2}{30} \right] - 3(60+1). \\
 &= \frac{12}{3660} \left[\frac{1.686.774,5}{30} \right] - 183. \\
 &= 184,36 - 183. \\
 &= 1,35.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat diperoleh $X^2(1;0,05) = 3,84$.

Ternyata nilai $H < 3,84$. Sehingga diputuskan untuk menerima H_0 dan menolak H_1 . Ini berarti bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari) dalam menimbulkan palatoschisis. Ternyata dengan pemberian kortikosteroid dosis dua kali lipat belum dapat meningkatkan frekuensi kejadian palatoschisis.

Lampiran 5 : Penghitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid pada beberapa tingkat umur kebuntingan terhadap timbulnya palatoschisis. (Tabel 5).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[\frac{(264)^2}{20} + \frac{(721)^2}{20} + \frac{(845)^2}{20} \right] \\
 &\quad - 3(60+1). \\
 &= \frac{12}{3660} \left[\frac{1.303.562}{20} \right] - 183. \\
 &= 213,70 - 183. \\
 &= 30,70.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat diperoleh $X^2(2;0,05) = 5,99$.

Karena nilai $H > 5,99$, maka diputuskan untuk menolak H_0 dan menerima H_1 . Ini berarti bahwa ada perbedaan yang nyata antara kelompok dengan umur kebuntingan hari ke 4-7, ke 8 - 11 dan hari ke 12 - 15 dalam menimbulkan palatoschisis akibat pemberian kortikosteroid.

Lampiran 6 : Penghitungan untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 4 - 7 dan hari ke 8 - 11 terhadap timbulnya palatoschisis. (Tabel 6).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{40(40+1)} \left[\frac{(246)^2}{20} + \frac{(574)^2}{20} \right] - 3(40+1). \\
 &= \frac{12}{1640} \left[\frac{389.992}{20} \right] - 123. \\
 &= 142,68 - 123. \\
 &= 19,68.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat menunjukkan bahwa $X^2_{(1;0,05)} = 3,84$. Karena nilai $H > 3,84$, maka diputuskan untuk menolak H_0 dan menerima H_1 . Yang berarti bahwa pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 4 - 7 dan hari ke 8 - 11 mempunyai perbedaan dalam menimbulkan palatoschisis.

Lampiran 7 : Penghitungan untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 4 - 7 dan hari ke 12 - 15 terhadap timbulnya palatoschisis. (Tabel 7).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{40(40+1)} \left[\frac{(228)^2}{20} + \frac{(592)^2}{20} \right] - 3(40+1). \\
 &= \frac{12}{1640} \left[\frac{402.448}{20} \right] - 123. \\
 &= 147,24 - 123. \\
 &= 24,24.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat menunjukkan bahwa $\chi^2(1;0,05) = 3,84$. Karena nilai $H > 3,84$, maka diputuskan untuk menolak H_0 dan menerima H_1 . Ini berarti bahwa ada perbedaan antara kelompok umur kebuntingan hari ke 4 - 7 dengan kelompok umur kebuntingan hari ke 8 - 11 dalam menimbulkan palatoschisis akibat pemberian kortikosteroid.

Lampiran 8 : Penghitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid pada umur kebuntingan hari ke 8 - 11 dan hari ke 12 - 15 terhadap timbulnya palatoschisis. (Tabel 8).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1). \\
 &= \frac{12}{40(40+1)} \left[\frac{(357)^2}{20} + \frac{(463)^2}{20} \right] - 3(40+1). \\
 &= \frac{12}{1640} \left[\frac{341.818}{20} \right] - 123. \\
 &= 125,06 - 123. \\
 &= 2,06.
 \end{aligned}$$

Dari Tabel Khi-Kwadrat menunjukkan bahwa $X^2_{(1;0,05)} = 3,84$. Karena nilai $H < 3,84$, maka diputuskan untuk menerima H_0 dan menolak H_1 . Ini berarti bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok umur kebuntingan hari ke 8 - 11 dengan hari ke 12 - 15 dalam menimbulkan palatoschisis akibat pemberian kortikosteroid.

Lampiran 9 : Penghitungan untuk mengetahui pengaruh kortikosterid dosis 0 mg/hari, 0,625 mg/hari dan 1,25 mg/hari terhadap penurunan rata-rata berat lahir anak yang dilahirkan. (Tabel 9).

1. Kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari).

$$H_0 : \mu_0 = \mu_1$$

$$H_1 : \mu_0 > \mu_1$$

μ_0 : rata-rata berat lahir menciit kelompok kontrol.

μ_1 : rata-rata berat lahir menciit kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari).

$$\bar{x}_0 = 1,4191$$

$$\bar{x}_1 = 1,0205$$

$$S_0 = 0,1393$$

$$S_1 = 0,1487$$

$$n_0 = 30$$

$$n_1 = 30$$

$$t = \frac{\bar{x}_0 - \bar{x}_1}{\sqrt{\frac{S_p^2}{n_0} + \frac{S_p^2}{n_1}}}$$

$$S_p^2 = \frac{(n_0 - 1) S_0^2 + (n_1 - 1) S_1^2}{n_0 + n_1 - 2}$$

$$= \frac{(30 - 1)(0,1393)^2 + (30 - 1)(0,1487)^2}{30 + 30 - 2}$$

$$= 0,0208$$

$$t = \frac{1,4191 - 1,0205}{\sqrt{\frac{0,0208}{30} + \frac{0,0208}{30}}}$$

$$= 10,7151$$

$$t_{(58;0,05)} = 1,6707.$$

Ternyata $t_{hitung} > t_{tabel}$, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Jadi pada pemberian kortikosteroid dosis 0,625 mg/hari dapat menurunkan rata-rata berat lahir anak yang diturunkan.

2. Kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari).

$$H_0 : \mu_0 = \mu_2$$

$$H_1 : \mu_0 > \mu_2$$

μ_0 : Rata-rata berat lahir mencit kelompok kontrol.

μ_2 : Rata-rata berat lahir mencit kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari).

$$\bar{x}_0 = 1,4191$$

$$\bar{x}_2 = 1,0162$$

$$S_0 = 0,1393$$

$$S_2 = 0,1463$$

$$n_1 = 30$$

$$n_2 = 30$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{S_p^2}{n_0} + \frac{S_p^2}{n_2}}}$$

$$\begin{aligned}
 S_p^2 &= \frac{(n_0 - 1)S_0^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_0 + n_2 - 2} \\
 &= \frac{(30 - 1)(0,1393)^2 + (30 - 1)(0,1487)^2}{30 + 30 - 2} \\
 &= 0,0204.
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 t &= \frac{1,4191 - 1,0162}{\sqrt{\frac{0,0204}{30} + \frac{0,0204}{30}}} \\
 &= 15,4368.
 \end{aligned}$$

$$t_{(58;0,05)} = 1,6707.$$

Ternyata $t_{\text{hitung}} > t_{\text{tabel}}$, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima. Jadi pada pemberian kortikosteroid dosis 1,25 mg/hari dapat menurunkan rata-rata berat lahir keturunannya.

3. Kelompok perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan kelompok perlakuan II (1,25 mg/hari).

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 : \mu_1 > \mu_2$$

$$\bar{x}_1 = 1,0205$$

$$\bar{x}_2 = 1,0162$$

$$S_1 = 0,1487$$

$$S_2 = 0,1463$$

$$n_1 = 30$$

$$n_2 = 30$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{S_p^2}{n_1} + \frac{S_p^2}{n_2}}}$$

$$\begin{aligned}
 S_p^2 &= \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \\
 &= \frac{(30 - 1)(0,1487)^2 + (30 - 1)(0,1463)^2}{30 + 30 - 2} \\
 &= 0,0218.
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 t &= \frac{1,0205 - 1,0162}{\frac{0,0218}{30} - \frac{0,0218}{30}} \\
 &= 0,0113.
 \end{aligned}$$

$$t_{(58;0,05)} = 1,6707.$$

Ternyata $t_{hitung} < t_{tabel}$, maka H_1 ditolak dan H_0 diterima. Jadi dapat disimpulkan bahwa antara perlakuan I (0,625 mg/hari) dengan perlakuan II (1,25 mg/hari) menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata dalam menyebabkan penurunan rata-rata berat lahir anak yang diturunkan.

Lampiran 10 : Nilai persentil untuk Distribusi
Khi-Kwadrat.


d. f.	$\chi^2_{.005}$	$\chi^2_{.025}$	$\chi^2_{.05}$	$\chi^2_{.90}$	$\chi^2_{.95}$	$\chi^2_{.975}$	$\chi^2_{.99}$	$\chi^2_{.995}$
1	.0000393	.000982	.00393	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	.0100	.0506	.103	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	.0717	.216	.352	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	.207	.484	.711	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	.412	.831	1.145	9.236	11.070	12.832	15.086	16.750
6	.676	1.237	1.635	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	.989	1.690	2.167	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	2.180	2.733	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.700	3.325	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	3.247	3.940	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.816	4.575	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	4.404	5.226	18.549	21.026	23.336	26.217	28.300
13	3.565	5.009	5.892	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	5.629	6.571	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	6.262	7.261	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801
16	5.142	6.908	7.962	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267
17	5.697	7.564	8.672	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718
18	6.265	8.231	9.390	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156
19	6.844	8.907	10.117	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582
20	7.434	9.591	10.851	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997
21	8.034	10.283	11.591	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401
22	8.643	10.982	12.338	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796
23	9.260	11.688	13.091	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181
24	9.886	12.401	13.848	33.196	36.415	39.364	42.980	45.558
25	10.520	13.120	14.611	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928
26	11.160	13.844	15.379	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290
27	11.808	14.573	16.151	36.741	40.113	43.194	46.963	49.645
28	12.461	15.308	16.928	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993
29	13.121	16.047	17.708	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336
30	13.787	16.791	18.493	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672
35	17.192	20.569	22.465	46.059	49.802	53.203	57.342	60.275
40	20.707	24.433	26.509	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766
45	24.311	28.366	30.612	57.505	61.656	65.410	69.957	73.166
50	27.991	32.357	34.764	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490
60	35.535	40.482	43.188	74.397	79.082	83.298	88.379	91.952
70	43.275	48.758	51.739	85.527	90.531	95.023	100.425	104.215
80	51.172	57.153	60.391	96.578	101.879	106.629	112.329	116.321
90	59.196	65.647	69.126	107.565	113.145	118.136	124.116	128.299
100	67.328	74.222	77.929	118.498	124.342	129.561	135.807	140.169

(Biostatistics ; A Foundation for Analysis in
the Health Sciences. John Wiley & Sons.
New York, 1978).

Lampiran 11 : Nilai persentil untuk Distribusi t.

d. f.	t _{.90}	t _{.95}	t _{.975}	t _{.99}	t _{.995}
1	3.078	6.3138	12.706	31.821	63.657
2	1.886	2.9200	4.3027	6.965	9.9248
3	1.638	2.3534	3.1825	4.541	5.8409
4	1.533	2.1318	2.7764	3.747	4.6041
5	1.476	2.0150	2.5706	3.365	4.0321
6	1.440	1.9432	2.4469	3.143	3.7074
7	1.415	1.8946	2.3646	2.998	3.4995
8	1.397	1.8595	2.3060	2.896	3.3554
9	1.383	1.8331	2.2622	2.821	3.2498
10	1.372	1.8125	2.2281	2.764	3.1693
11	1.363	1.7959	2.2010	2.718	3.1058
12	1.356	1.7823	2.1788	2.681	3.0545
13	1.350	1.7709	2.1604	2.650	3.0123
14	1.345	1.7613	2.1448	2.624	2.9768
15	1.341	1.7530	2.1315	2.602	2.9467
16	1.337	1.7459	2.1199	2.583	2.9208
17	1.333	1.7396	2.1098	2.567	2.8982
18	1.330	1.7341	2.1009	2.552	2.8784
19	1.328	1.7291	2.0930	2.539	2.8609
20	1.325	1.7247	2.0860	2.528	2.8453
21	1.323	1.7207	2.0796	2.518	2.8314
22	1.321	1.7171	2.0739	2.508	2.8188
23	1.319	1.7139	2.0687	2.500	2.8073
24	1.318	1.7109	2.0639	2.492	2.7969
25	1.316	1.7081	2.0595	2.485	2.7874
26	1.315	1.7056	2.0555	2.479	2.7787
27	1.314	1.7033	2.0518	2.473	2.7707
28	1.313	1.7011	2.0484	2.467	2.7633
29	1.311	1.6991	2.0452	2.462	2.7564
30	1.310	1.6973	2.0423	2.457	2.7500
35	1.3062	1.6896	2.0301	2.438	2.7239
40	1.3031	1.6839	2.0211	2.423	2.7045
45	1.3007	1.6794	2.0141	2.412	2.6896
50	1.2987	1.6759	2.0086	2.403	2.6778
60	1.2959	1.6707	2.0003	2.390	2.6603
70	1.2938	1.6669	1.9945	2.381	2.6480
80	1.2922	1.6641	1.9901	2.374	2.6388
90	1.2910	1.6620	1.9867	2.368	2.6316
100	1.2901	1.6602	1.9840	2.364	2.6260
120	1.2887	1.6577	1.9799	2.358	2.6175
140	1.2876	1.6558	1.9771	2.353	2.6114
160	1.2869	1.6545	1.9749	2.350	2.6070
180	1.2863	1.6534	1.9733	2.347	2.6035
200	1.2858	1.6525	1.9719	2.345	2.6006
∞	1.282	1.645	1.96	2.326	2.576

(Biostatistics ; A Foundation for Analysis in the Health Sciences. John Wiley & Sons. New York, 1978).



Gambar 1 : Palatum normal.

Gambar 2 : Palatum abnormal (palatoschisis).