

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM  
MEFENAMAT TERHADAP SIKLUS  
BIRAH MENCIT**



OLEH :

*J.X. Heri Purwanto Seputro*

SURABAYA - JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
S U R A B A Y A  
1 9 9 5**

PENGARUH PEMBERIAN ASAM MEFENAMAT  
TERHADAP SIKLUS BIRAH I MENCI

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

pada

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga.

Oleh

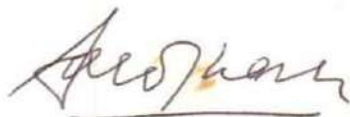
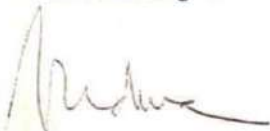
F.X.HERI PURWANTO SEPUTRO  
NIM. 068911878

Menyetujui

Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II



---

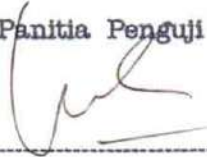
(Dewa Ketut Meles, M.S, Drh.)  
130 701 127

---

(Soedjiharti S, PhD, M.Phil., Drh.)  
130 687 610

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

Menyetujui  
Panitia Penguji



(Dr. Bambang Poernomo S., M.S., Drh)

Ketua



(Dr. Mochammad Zainal A, M.S., Drh)

Sekretaris



(Rudy Sukanto, MSc., Drh)

Anggota



(Dewa Ketut Meles, M.S., Drh)

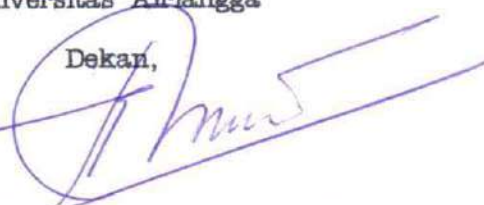
Anggota

Surabaya, 11 Februari 1995

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



(Prof. Dr. H. Rochiman Sasmita, M.S., Drh)  
NIP. 130 350 739

PENGARUH PEMBERIAN ASAM MEFENAMAT  
TERHADAP SIKLUS BIRAH MENCIIT

F.X. HERI PURWANTO SEPUTRO

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian asam mefenamat (Ponstan, Parke Davis) terhadap kemunculan tiap-tiap fase siklus birahi (proestrus, estrus, metestrus dan diestrus) mencit.

Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit betina yang berumur 2,5 - 3 bulan dengan berat badan 18-22 gram. Rancangan percobaan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan dan 6 ulangan. Adapun 4 perlakuan tersebut adalah : pemberian aquadest sebagai kontrol (P0), larutan asam mefenamat dosis 3,33 mg/kg BB (P1), larutan asam mefenamat dosis 10 mg/kg BB (P2) dan larutan asam mefenamat dosis 30 mg/kg BB (P3), yang diberikan secara oral 3 kali sehari selama 10 hari. Pemeriksaan ulas vagina dilakukan 1 jam setelah perlakuan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian asam mefenamat pada dosis 10 mg/kg BB (dosis manusia) tidak berpengaruh terhadap fase proestrus, estrus, metestrus dan diestrus, tetapi pada dosis 3,33 mg/kg BB dan 30 mg/kg BB berpengaruh sangat nyata ( $p < 0,01$ ) terhadap fase estrus, metestrus dan diestrus, yaitu memperkecil fase estrus dan metestrus dan memperpanjang fase diestrus, dan tidak berpengaruh nyata ( $p > 0,05$ ) terhadap fase proestrus. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian asam mefenamat pada dosis 10 mg/kg BB tidak berpengaruh terhadap siklus birahi mencit, tetapi pada dosis 3,33 mg/kg BB dan 30 mg/kg BB berpengaruh sangat nyata terhadap siklus birahi mencit, yaitu memperpanjang fase diestrus sehingga siklus birahi menjadi diperpanjang.



## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhaanahu wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan barokah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

Dengan rasa hormat, penulis menyampaikan segenap rasa terima kasih kepada Bapak Dewa Ketut Meles, M.S., Drh. selaku pembimbing pertama dan Ibu Soedjiharti Sutherland, Ph.D., M.Phil., Drh. selaku pembimbing kedua yang selalu meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan yang sangat berguna dalam penyusunan skripsi ini.

Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas kesempatan serta sarana yang telah diberikan sehingga penelitian dapat dilaksanakan. Juga ucapan terima kasih kepada Universitas Airlangga yang membiayai sebagian dana penelitian melalui dana OPF.

Kepada ibu dan almarhum ayah serta ayah tiri yang tercinta, rasa terima kasih penulis sampaikan, atas sumbangan moril dan spirituil serta doa restunya selama ini.

Akhirnya pada semua pihak yang belum sempat penulis sebutkan diatas, diucapkan banyak terima kasih atas bantuan dan perhatiannya. Semoga amal kebbaikannya mendapat balasan yang setimpal dari Allah Azza wa Jalla amien.

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	i
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR LAMPIRAN .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Tujuan Penelitian .....	2
1.3. Hipotesis Penelitian .....	2
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Asam Mefenamat .....	4
2.2. Prostaglandin .....	5
2.3. Efek Asam Mefenamat Pada Sintesis Prostaglandin .....	6
2.4. Siklus Birahi .....	7
2.5. Siklus Birahi Pada Mencit .....	9
BAB III. MATERI DAN METODE .....	12
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian .....	12
3.2. Materi Penelitian .....	12
3.2.1. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian .....	12

3.2.2. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian .....	12
3.2.3. Hewan percobaan .....	13
3.3. Metode Penelitian .....	13
3.3.1. Persiapan .....	13
3.3.2. Perlakuan .....	13
3.3.3. Cara pembuatan larutan asam mefenamat .....	14
3.3.4. Cara pembuatan preparat ulas vagina .....	14
3.4. Parameter .....	15
3.5. Rancangan dan Analisis Penelitian .....	15
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>17</b>
<b>BAB V. PEMBAHASAN .....</b>	<b>20</b>
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>23</b>
6.1. Kesimpulan .....	23
6.2. Saran .....	23
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>24</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>25</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>27</b>

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Angka kemunculan masing-masing fase siklus birahi yang diperoleh selama 10 hari (2 siklus birahi) .....	17
2. Hasil rata-rata angka kemunculan tiap fase siklus birahi selama 10 hari (2 siklus birahi) yang telah diboboti berdasarkan teorema peluang ( $x + SD$ ).....	17



## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok kontrol (P0) .....	27
2. Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok dosis 3,33 mg/kg BB ..	28
3. Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok dosis 10 mg/kg BB ....	29
4. Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok dosis 30 mg/kg BB ....	30
5. Contoh perhitungan untuk memperoleh hasil pengamatan terboboti berdasarkan teorema peluang pada frekwensi kemunculan dari tiap ulangan mencit .....	31
6. Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan Proestrus Selama 10 Hari (2 siklus birahi) .....	32
7. Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan estrus Selama 10 Hari (2 siklus birahi) .....	34
8. Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan metestrus selama 10 Hari (2 siklus birahi) .....	36
9. Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan diestrus selama 10 Hari (2 siklus birahi) .....	38
10. Perbedaan Rata-rata Perlakuan Berdasarkan Uji BNT .....	39

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Rumus bangun asam mefenamat (Sumber : Martindale, 1989) .....	4
2. Biosintesis prostaglandin (Sumber : Shearn, 1986) .....	6

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.11. Latar Belakang Masalah

Rasa nyeri pada umumnya merupakan suatu gejala, yang fungsinya memberikan tanda tentang adanya gangguan-gangguan di dalam tubuh. Gangguan-gangguan itu dapat berupa peradangan, infeksi kuman atau kekejangan otot. Rasa nyeri dapat disebabkan oleh rangsangan mekanis atau kimiawi yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan, sehingga jaringan tersebut melepaskan mediator rasa nyeri yaitu histamin, serotonin, plasmakinin dan prostaglandin. Zat-zat ini dapat mengakibatkan reaksi-reaksi radang dan kejang-kejang dari jaringan otot yang selanjutnya merangsang reseptor-reseptor nyeri yang letaknya pada ujung-ujung syaraf di kulit, selaput lendir dan organ-organ lain. Dari tempat ini rangsangan dialirkan melalui syaraf sensoris ke susunan syaraf pusat, yaitu melalui sumsum tulang belakang ke thalamus dan akhirnya ke pusat nyeri di otak besar dan distnilah rangsangan dirasakan sebagai rasa nyeri.

Prostaglandin adalah suatu kelompok hormon yang terbentuk dari asam arakhidonat. Hormon-hormon tersebut berefek vasodilatasi dan memperbesar permeabilitas kapiler-kapiler darah (Tan dan Kirana, 1978). Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (PGF) adalah salah satu contoh prostaglandin yang berperanan dalam reproduksi hewan betina. Hormon ini dapat merangsang kontraksi otot-otot licin, menyebabkan regresi korpus luteum, mengendalikan siklus birahi, transport ovum dan berperanan pada saat partus (Partodihardjo, 1980). Adanya kerusakan pada jaringan, akan menyebabkan jaringan itu melepaskan mediator rasa nyeri, antara lain prostaglandin. Dengan adanya mediator itu maka rasa nyeri dapat dirasakan. Untuk menanggulangi rasa

nyeri biasanya digunakan obat analgetika, salah satunya adalah asam mefenamat. Asam mefenamat adalah obat golongan analgesik non narkotik yang digunakan sebagai analgesik, anti piretik dan anti-inflamasi. Kerjanya menghalangi penerusan rangsangan dalam reseptor rasa nyeri. Asam mefenamat menghambat sintesis prostaglandin (Martindale, 1989). Adanya hambatan pada sintesis prostaglandin akan menyebabkan terhambatnya produksi PGF yang berperan dalam proses reproduksi. Berdasarkan permasalahan diatas maka dapat dirumuskan Apabila sintesis PGF terhambat maka regresi korpus luteum akan terhambat pula, sehingga siklus birahipun menjadi diperpanjang dan pembentukan folikel yang baru menjadi terhambat. Atau dengan perkataan lain, "Apakah dengan terhambatnya sintesis prostaglandin akibat pemberian asam mefenamat akan berpengaruh terhadap siklus birahi mencit?".

#### 4.1.2. Tujuan Penelitian

Bertitik tolak dari permasalahan diatas, penelitian ini dilakukan dengan tujuan meneliti pengaruh pemberian asam mefenamat terhadap siklus birahi pada mencit dengan jalan mengamati perubahan yang terjadi pada fase prooestrus, estrus, metestrus dan diestrus.

#### 4.1.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah bahwa pemberian asam mefenamat pada mencit betina secara oral akan memperpanjang siklus birahi.



#### 41.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini adalah apabila <sup>hasil penelitian</sup> asam ~~mefenamat~~ ternyata mempengaruhi siklus birahi, maka hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bahwa asam mefenamat selain sebagai obat analgesik, anti piretik dan anti-inflamasi juga berpengaruh terhadap proses reproduksi.

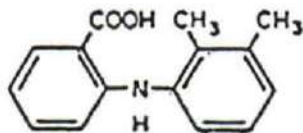
Manfaat dari penelitian dapat diperoleh  
sebagai salah satu obat yang berpengaruh  
terhadap proses reproduksi.

## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1. Asam Mefenamat

Asam mefenamat adalah derivat antranilat yang termasuk obat golongan analgesik non narkotik. Obat golongan ini biasanya disebut juga dengan non steroid anti inflammatory drugs (NSAID), yang digunakan sebagai analgesik, anti piretik dan anti-inflamasi (Dipalma, 1971). Asam mefenamat mempunyai struktur kimia  $C_{15}H_{15}NO_2$ . Biasanya berupa kristal putih seperti jarum dan sedikit berbau (Martindale, 1989).



Gambar 1 : Rumus Bangun Asam Mefenamat

(Sumber : Martindale, 1989),

Sebagai analgesik asam mefenamat dapat menghilangkan rasa nyeri yang bersifat ringan sampai sedang, yang bekerja secara sentral maupun perifer. Secara sentral asam mefenamat menghambat biosintesis prostaglandin di hipotalamus, sedangkan secara perifer menghambat biosintesis prostaglandin di tempat radang (Gan, 1981).

Sebagai anti piretik asam mefenamat menurunkan suhu badan pada keadaan demam, khasiatnya berdasarkan rangsangannya terhadap pusat pengatur panas di hipotalamus, sehingga menyebabkan vasodilatasi perifer darah. Dengan demikian pengeluaran panas bertambah dan disertai keluarnya banyak keringat (Tan dan Kirana, 1978)

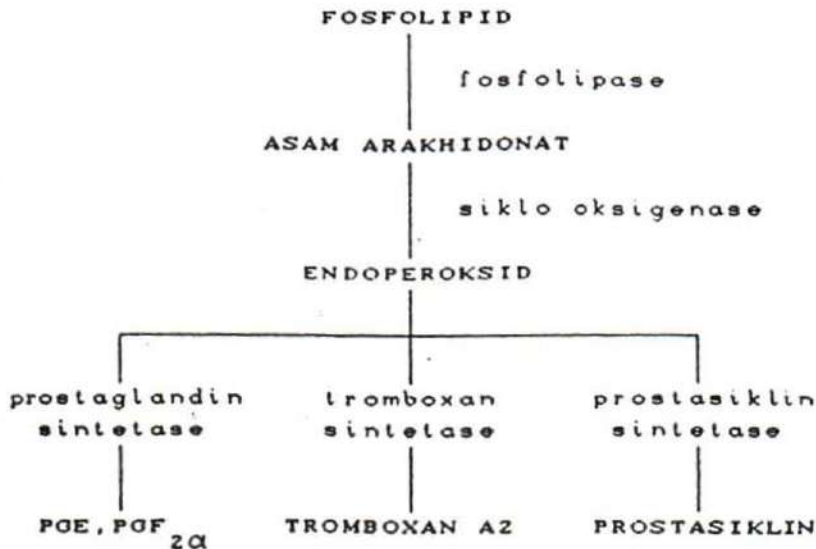
Sebagai anti-inflamasi asam mefenamat mempunyai khasiat yang sama kuatnya dengan daya analgesiknya. Oleh karena itu obat ini dapat digunakan sebagai obat rematik (Tan dan Kirana, 1978).

Asam mefenamat biasanya diberikan peroral. Asam mefenamat diserap secara perlahan di dalam usus dan akan berada di dalam darah secara maksimal sekitar 2-4 jam, Penggunaan dosis yang tinggi dapat mengikat plasma protein dan menyebar secara merata diberbagai jaringan. Pada monyet obat dapat masuk dalam placenta (Dipalma, 1971). Asam mefenamat diekskresi melalui urin, dan melewati sirkulasi enterohepatika. Asam mefenamat disekresikan dalam empedu. Beberapa sisa asam mefenamat didapatkan dalam feses (Dipalma, 1971).

Efek samping yang sering terjadi ialah gangguan pada alat pencernaan berupa mual, muntah dan diare. Pada penggunaan jangka panjang dapat mengakibatkan agranulositosis, hemolitik anemia, pancytopenia dan trombocytopenia. Asam mefenamat mungkin dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang berupa urticaria dan kadang-kadang glomerulonefritis alergi (Martindale, 1989).

## 2.2. Prostaglandin

Prostaglandin adalah senyawa humoral yang dapat diisolasi dari banyak jaringan tubuh hewan, termasuk kelenjar prostat, kulit, usus, ginjal, otak, paru, organ reproduksi, cairan menstruasi dan cairan amnion (Frandsen, 1992). Dalam tubuh hewan, biosintesis prostaglandin terjadi di dalam membrane sel. Membrane sel tubuh terdiri dari lapisan bimolekuler fosfolipid, yang didalamnya terdapat asam arakhidonat. Berikut biosintesis prostaglandin (Gambar 2) :



Gambar 2 : Biosintesis prostaglandin  
(Sumber : Shearn, 1986).

Enzim fosfolipase berperan dalam hal membebaskan asam arakhidonat dari fosfolipid, kemudian asam arakhidonat dengan bantuan enzim siklo oksigenase diubah menjadi endoperoksid. Endoperoksid yang terbentuk akan diubah menjadi prostaglandin oleh enzim prostaglandin sintetase.

Terdapat 4 macam prostaglandin alamiah, yaitu PGA, PGB, PGE dan PGF. Dalam kaitannya dengan reproduksi, prostaglandin yang berperan adalah PGF, yaitu  $PGF_{1\alpha}$ .  $PGF_{1\alpha}$  adalah hormon luteolitik alam, yang apabila tidak terjadi kebuntingan akan mengakhiri siklus birahi dengan cara menghancurkan korpus luteum, sehingga memungkinkan dimulainya siklus birahi yang baru.

### 2.3. Efek Asam Mefenamat Pada Sintesis Prostaglandin

Asam mefenamat menghambat sintesis prostaglandin (Martindale, 1989), hambatan ini terjadi karena asam mefenamat menghambat aktivitas enzim siklo oksigenase yang berperan didalam mengubah asam arakhidonat menjadi endoperoksid (Kueh et al., 1977). Terhambatnya pembentukan endoperoksid, maka pembentukan prostaglandin oleh prostaglandin sintetase juga terhambat, akibatnya pembentukan PGF juga menjadi terhambat.



#### 2.4. Siklus birahi

Birahi adalah suatu keadaan hewan betina bersedia menerima pejantan untuk kopulasi. Periode antara birahi sampai birahi berikutnya disebut siklus birahi. Lama birahi dan waktu terjadinya ovulasi bervariasi tergantung pada spesies hewan. Faktor-faktor seperti suhu, musim, cahaya matahari, umur, penyakit, makanan, faktor genetik serta faktor hormonal akan sangat berpengaruh terhadap lamanya siklus birahi (Hardjoprajoto, 1988).

Dalam siklus birahi terjadi perubahan-perubahan fisiologis dari alat kelaminnya. Perubahan-perubahan tersebut dapat terjadi pada epitel vagina, folikel ovarium, lapisan endometrium dan miometrium dari uterus maupun tingkah hewan betina itu sendiri. Perubahan pada bentuk dan susunan epitel vagina disebabkan karena adanya fluktuasi sekresi hormon estrogen dan progesteron (Hafez, 1980). Perubahan ini dapat digunakan untuk menentukan fase dalam siklus birahi.

Berdasarkan perubahan-perubahan yang terjadi pada epitel vagina dan gejala klinis yang ditimbulkannya, siklus birahi dibagi menjadi 4 fase, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Bila ditinjau dari aktivitas ovarium, siklus birahi dibagi menjadi dua fase, yaitu fase folikuler dan fase luteal. Pada fase folikuler akan terjadi pertumbuhan folikel baru dalam ovarium, sedangkan fase luteal dimulai semenjak pecahnya folikel yang masak (ovulasi) dan pertumbuhan korpus luteum sampai terjadinya regresi korpus luteum.

Pada dasarnya siklus birahi diatur oleh hormon-hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus, hipofisa anterior dan ovarium. Hormon-hormon tersebut merupakan suatu sistem yang bekerja secara timbal balik. Pada bagian anterior hipotalamus, sel-sel neurosekretorik di daerah preoptik mengeluarkan zat-zat neurohumoral yang disebut gonadotropin releasing hormon (GnRH) (Caldani et al, 1988). GnRH disintesis di dalam sel bodi

neuron GnRHn disekresikan dalam bentuk pulsus melalui terminal syaraf yang berakhir di eminensia media, kemudian akan masuk ke dalam pembuluh darah di dalam sistem portal untuk menuju ke hipofisa anterior (Thiery dan Martin, 1991). GnRH akan merangsang hipofisa anterior untuk mensintesis dan mensekresi hormon gonadotropin yang terdiri dari FSH dan LH. Dalam sistem peredaran darah FSH akan disekresikan secara menerus (konstan) dalam periode 24 jam, sedangkan LH disekresikan secara periodik (pulsus) dimana setiap pulsus GnRH akan menyebabkan keluarnya satu pulsus LH (Clarke dan Cummins, 1982).

Selama fase folikuler, konsentrasi FSH dan frekwensi pulsus LH di dalam darah akan meningkat. Meningkatnya sekresi kedua hormon tersebut akan merangsang pertumbuhan folikel didalam ovarium FSH merangsang pertumbuhan sel-sel granulosa dalam folikel yang akan menghasilkan inhibin, sedangkan LH merangsang pertumbuhan sel-sel theca dalam folikel yang akan menghasilkan estrogen (estradiol  $17\beta$ ). Peningkatan inhibin di dalam darah akan memberikan umpan balik negatif terhadap hipofise anterior, sehingga sekresi FSH akan dihambat, sedangkan peningkatan estradiol  $17\beta$  yang menerus hingga mencapai kadar maksimal justru akan memberikan umpan balik positif terhadap poros hipotalamus-hipofisa anterior yang menyebabkan terjadinya banjir GnRH, dengan adanya banjir GnRH maka terjadilah banjir LH dan FSH. Banjir LH inilah yang akan menyebabkan terjadinya ovulasi yaitu keluarnya ovum dari folikel de Graaf.

Setelah terjadinya ovulasi, kadar FSH dan frekuensi pulsus LH akan menurun dengan cepat, tetapi tidak sampai kembali pada kadar dasar, melainkan cukup untuk merangsang proses luteinisasi sel-sel theca dan sel-sel granulosa untuk membentuk korpus luteum. Korpus luteum di bawah pengaruh LH akan memproduksi hormon progesteron. Meningkatnya kadar progesteron selama fase luteal bersama estrogen akan memberikan



umpan balik negatif terhadap poros hipotalamus-hipofisa anterior untuk menghambat frekwensi GnRH, sekresi FSH dan LH, sehingga pertumbuhan folikel terhenti untuk sementara waktu. Selain oleh LH, fungsi korpus luteum juga ditunjang oleh luteotropic hormon (LTH) yang juga disekresikan oleh hipofisa anterior (Arthur et al, 1989).

Meningkatnya progesteron selama fase luteal akan merangsang sintesis prostaglandin  $F_{2\alpha}$  di dalam lendometrium uterus, dimana  $PGF_{2\alpha}$  akan meregresi korpus luteum pada akhir siklus birahi (Scaramuzzi dkk, dikutip oleh Martin dan Thomas, 1990). Adanya regresi dari korpus luteum menyebabkan sekresi hormon progesteron menurun drastis, sehingga hambatan terhadap poros hipotalamus-hipofisa anterior menghilang. Dengan demikian mulailah frekwensi GnRH meningkat kembali, yang selanjutnya akan merangsang hipofisa anterior untuk menghasilkan hormon gonadotropin (FSH dan LH) guna merangsang pertumbuhan folikel yang baru (Martin dan Thomas, 1990).

### 2.5. Siklus Birahi Pada Mencit

Mencit termasuk hewan poliestrus, artinya mengalami beberapa kali birahi dalam satu tahun. Lama satu siklus birahi adalah 4-5 hari (Hafez, 1980). Mencit akan mencapai remaja (pubertas) pada umur antara 50-60 hari dimana pada masa ini alat kelamin telah cukup matang (Farris dan Griffith, 1962) dijelaskan bahwa timbulnya pubertas didasarkan atas terjadinya pembukaan vagina pada umur 72 hari (dengan kisaran antara 34-109 hari). Ovulasi pertama kira-kira pada umur 77 hari (dengan kisaran antara 45-147 hari).

Pada siklus birahi mencit, tiap-tiap fase dari siklus birahinya yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus dapat dibedakan dengan menentukan bentuk epithel serta ada atau tidaknya leukosit yang terdapat pada preparat ulas vagina dari mencit (Morrow, 1986). Menurut Cole dan Cupps (1969) lapisan epithel mukosa vagina bagian anterior pada

kebanyakan hewan merupakan lapisan yang tipis dibandingkan dengan bagian vagina yang lainnya, dan selalu mengalami perubahan dalam fase siklus birahinya.

Dijelaskan lebih lanjut oleh Morrow (1986) serta Turner dan Bagnara (1988) bahwa proestrus merupakan fase persiapan yang menandakan datangnya masa birahi (estrus). Apabila dilakukan pemeriksaan ulas vagina, yang nampak pada preparat ulas vagina semata-mata hanya sel-sel epitel berinti, yang muncul secara tunggal atau berbentuk lapisan. Pada fase ini terjadi pertumbuhan folikel dibawah pengaruh hormon gonadotropin (FSH dan LH) dari kelenjar hipofisa anterior. Folikel yang sedang tumbuh menghasilkan cairan folikel yang mengandung estrogen. Estrogen ini meningkatkan pertumbuhan sel-sel epitel, lapisan bercilia tuba falopii, Vaskularisasi mukosa vagina dan uterus. Fase ini biasanya berlangsung cepat dan terlihat mencit mulai dapat menerima pejantan, tetapi masih belum mau untuk melakukan kopulasi. Fase ini berlangsung sekitar 12 jam (Hafez, 1980; Partodihardjo, 1980).

Estrus merupakan fase yang ditandai dengan memuncaknya keinginan biologis hewan betina yang siap menerima hewan pejantan untuk kopulasi. Pada fase ini perkembangan folikel sudah maksimal dan masak yang disebut folikel de Graaf. Folikel ini mengandung ovum yang matang dan siap diovulasikan. Estrogen yang dihasilkan dari folikel de Graaf menyebabkan perubahan-perubahan pada saluran reproduksi seperti tuba falopii menegang dan berkontraksi serta ujung dari fimbriae merapat pada folikel de Graaf. Uterus menegang karena suplai darah bertambah dan mukosa tumbuh dengan cepat. Lendir servik dan vagina menebal serta vulva mengalami oedem (Hafez, 1980; Toelihere, 1988).

Pada mukosa vagina banyak terjadi mitosis, yang sementara sel-sel baru tertimbun, lapisan permukaan menjadi skuamosa dan terjadi kornifikasi. Sel-sel kornifikasi ini terkelupas masuk kedalam lumen vagina, sehingga



terdapatnya sel-sel ini di dalam preparat ulas vagina dapat dipakai sebagai petunjuk estrus (Morrow, 1986; Turner dan Bagnara, 1988). Fase ini berlangsung sekitar 12 jam (Hafez, 1980; Partodihardjo, 1980).

Metestrus adalah fase dimana korpus luteum tumbuh dengan cepat dari sisa-sisa folikel de Graaf yang telah pecah dibawah pengaruh LH dan LTH dari hipofisa anterior. Kadar estrogen di dalam darah mulai menurun, bersamaan dengan diproduksi progesteron oleh korpus luteum. Progesteron menghambat sekresi FSH dari hipofisa anterior sehingga menghambat pembentukan folikel yang baru. Selama fase ini uterus mengadakan persiapan untuk menerima dan memberi makan embrio. Pada preparat ulas vagina terlihat adanya leukosit dan beberapa sel yang masih mengalami kornifikasi. Lama fase metestrus kurang lebih sama dengan waktu yang diperlukan ovum untuk mencapai uterus, pada mencit berlangsung sekitar 12 jam (Toelihere, 1986).

Diestrus adalah fase terakhir yang paling lama dari suatu siklus birahi. <sup>7 diakhir-akhir belahan</sup> Dalam fase ini korpus luteum berkembang dengan sempurna dan berfungsi secara maksimal. Dinding uterus menjadi lebih tebal dan kelenjar uterus berkembang sebagai persiapan untuk menerima dan memberi makan embrio serta pembentukan placenta bila terjadi pembuahan. Keadaan ini tetap bertahan selama hewan tersebut bunting dan korpus luteum tetap tinggal selama kebuntingan. Bila tidak terjadi pembuahan, korpus luteum akan diregresi oleh prostaglandin  $F_{2\alpha}$  yang dihasilkan oleh endometrium, sehingga kadar progesteron di dalam darah akan menurun dan mulailah siklus birahi berikutnya (McDonald, 1971). Pada preparat ulas vagina terlihat banyak leukosit. Lama fase ini sekitar 57 jam (Hafez, 1980; Toelihere, 1986).

### BAB III

#### MATERI DAN METODE

##### 3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Jl. Babadan I/57 Surabaya, sedangkan pemeriksaan preparat ulas vagina mencit dilakukan di laboratorium Fisiologi Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

Penelitian ini dilaksanakan mulai tanggal 9 Mei 1994 sampai tanggal 1 Juni 1994.

##### 3.2. Materi Penelitian

###### 3.2.1. Bahan-bahan yang dipergunakan dalam penelitian

- a. Asam mefenamat (Ponstan, Parke Davis) berbentuk bubuk berwarna putih keabu-abuan.
- b. Aquadest berfungsi sebagai bahan pelarut.
- c. Zat warna Giemsa untuk pewarna preparat ulas vagina.
- d. NaCl 0,9 % dan alkohol 96 % untuk pembuatan preparat ulas vagina.
- e. Makanan mencit yaitu makanan ikan lele 784 produksi Comfeed dan ditambah makanan tambahan berupa wortel.

###### 3.2.2. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian

- a. Kandang mencit sebanyak 4 buah yang terbuat dari ember plastik 4 persegi dengan tutup dari anyaman kawat.
- b. Timbangan Cent-O-Gram.
- c. Tabung suntik 1 ml dengan jarum tumpul berukuran 19 G

berfungsi untuk meminumkan larutan asam mefenamat pada hewan coba.

- d. Pipet pasteur, obyek glass dan mortir.
- e. Mikroskop cahaya

### 3.2.3. Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor mencit betina sehat (*Mus musculus*), yang diperoleh dari laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, berumur 2,5-3 bulan dengan berat badan 18-22 gram, belum pernah kawin.

## 3.3. Metode Penelitian

### 3.3.1. Persiapan

Dua puluh empat ekor mencit betina dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 mencit. Kemudian masing-masing kelompok dimasukkan ke dalam kandang yang tersedia dan diadaptasikan selama 10 hari. Selama adaptasi ini siklus birahi semua mencit diamati dengan membuat sediaan ulas vagina. Sediaan ulas vagina dilakukan 3 kali sehari, yaitu pukul 06.00, 14.00 dan 22.00 WIB.

### 3.3.2. Perlakuan

Setelah masa adaptasi selesai, masing-masing kelompok mendapat perlakuan sebagai berikut :

#### a. Kelompok kontrol (P0)

Enam ekor mencit betina diberi 0,2 ml aquadest per ekor secara oral 3 kali sehari selama 10 hari.

#### b. Kelompok perlakuan I (P1)



Enam ekor mencit betina diberi 0,2 ml larutan asam mefenamat (3,33 mg/kg BB) per ekor secara oral 3 kali sehari selama 10 hari.

c. Kelompok perlakuan II (P2) - dosis manusia Enam ekor mencit betina diberi 0,2 ml larutan asam mefenamat (10 mg/kg BB) per ekor secara oral 3 kali sehari selama 10 hari.

d. Kelompok perlakuan III (P3)

Enam ekor mencit betina diberi 0,2 ml larutan asam mefenamat (30 mg/kg BB) per ekor secara oral 3 kali sehari selama 10 hari. Dosis yang diberikan pada perlakuan diatas didasarkan atas metode yang dipakai oleh Wagner dan Wolff (1977), yaitu dengan menggunakan perbandingan kelipatan tiga, sedangkan dosis efektif asam mefenamat pada manusia adalah 10 mg/kg BB, sehingga dosis perlakuan yang lainnya diambil kelipatan tiga dibawah dan diatas dosis efektif tersebut.

### 3.3.3. Cara pembuatan larutan asam mefenamat

Berat badan rata-rata mencit adalah 20 gram, sehingga untuk membuat larutan asam mefenamat dosis 3,33 mg/kg BB untuk 6 ekor mencit adalah 0,6 mg asam mefenamat dilarutkan dalam 1,2 ml aquadest, dosis 10 mg/kg BB untuk 6 ekor mencit adalah 1,2 mg asam mefenamat dilarutkan dalam 1,2 ml aquadest, sedang dosis 30 mg/kg BB untuk 6 ekor mencit adalah 1,8 mg asam mefenamat dilarutkan dalam 1,2 ml aquadest.

### 3.3.4. Cara pembuatan preparat ulas vagina

Mencit dipegang dengan tangan kiri, ekor dijepit diantara jari kelingking dan jari manis serta kulit dibagian tengkuk dipegang dengan ibu jari dan jari telunjuk. Pipet pasteur diisi dengan sedikit larutan NaCl 0,9% dan ujungnya dimasukkan kedalam vagina sambil menyemprotkan lalu

dihisap lagi sebanyak 3 atau 4 kali. Kemudian cairan dalam pipet diteteskan pada obyek glass dan dibuat ulasan tipis serta dibiarkan kering di udara. Setelah kering difiksasi dengan alkohol 96 % selama 2 menit. Obyek glass tersebut dikeringkan dan diberi tanda, kemudian direndam dalam zat warna Giemsa selama kurang lebih 30 menit. Kemudian dicuci dengan air kran dan dibiarkan kering. Preparat ulas vagina dapat diamati dibawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 10 dan 48 kali.

### 3.4. Parameter

Parameter yang diamati adalah frekwensi tiap-tiap fase siklus birahi. Tiap fase siklus birahi ditandai/dilihat dari perubahan-perubahan epitel vagina yang tampak pada preparat ulas vagina setelah dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop. Fase proestrus tampak adanya sel-sel epitel. Fase estrus terlihat adanya sel-sel kornifikasi. Fase metestrus tampak sel-sel kornifikasi dengan beberapa leukosit. Fase diestrus terlihat banyak leukosit bersama sel-sel epitel yang tampak jelas intinya.

### 3.5. Rancangan dan Analisis Penelitian

Rancangan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan dan 6 ulangan. Karena hasil pengamatan berdasarkan banyaknya kemunculan dari tiap-tiap fase siklus birahi maka untuk menyeragamkan rata-rata setiap pengamatan akan diboboti berdasarkan teorema peluang (Dixon dan Massey, 1979 ; Steel dan Torrie, 1989). Pada penelitian ini dipakai pembobot 30 ( dari 30 kali pemeriksaan tiap mencit ) dan dihitung dengan menggunakan rumus  $y_{a,n_b} / 30$ ,  $y_{a,n_b}$  adalah total pengamatan pada perlakuan ke-a dan ulangan ke-b (lihat Lampiran 5). Kemudian analisis data untuk

mengetahui pengaruh pemberian asam mefenamat terhadap siklus birahi dihitung dengan analisis varian (ANOVA).



BAB IV  
HASIL PENELITIAN

Dari 30 kali pemeriksaan preparat ulas vagina (3 kali sehari selama 10 hari) pada ke 4 kelompok mencit diperoleh data seperti yang tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Angka kemunculan masing-masing fase siklus birahi yang diperoleh selama 10 hari (2 siklus birahi).

perlakuan ( P )	Fase siklus birahi				TOTAL
	Proestrus	Estrus	Metestrus	Diestrus	
PO ( Kontrol )	24	26	39	91	180
P1 ( 3,33 mg/kg )	18	15	29	118	180
P2 ( 10 mg/kg )	24	21	35	100	180
P3 ( 30 mg/kg )	17	14	18	131	180
TOTAL	81	76	121	440	720

Untuk menyamakan rata-rata tiap perlakuan maka tiap fase siklus birahi diboboti berdasarkan teorema peluang, dan dipakai pembobot 30 (dari 30 kali pemeriksaan ulas vagina), kemudian dihitung dengan menggunakan rumus  $y_a n_c / 30$  (lihat Lampiran 5). Akhirnya diperoleh data seperti yang tercantum pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil rata-rata angka kemunculan tiap fase siklus birahi selama 10 hari (2 siklus birahi) yang telah diboboti berdasarkan teorema peluang ( $\bar{x} \pm SD$ ).

Fase siklus birahi	PERLAKUAN			
	PO	P1	P2	P3
Proestrus	0,31 ± 0,043	0,1 ± 0,019	0,135 ± 0,062	0,098 ± 0,012
Estrus	0,146 ± 0,046	0,085 ± 0,025	0,117 ± 0,038	0,08 ± 0,016
Metestrus	0,215 ± 0,089	0,16 ± 0,045	0,195 ± 0,023	0,098 ± 0,037
Diestrus	0,508 ± 0,046	0,655 ± 0,067	0,555 ± 0,115	0,727 ± 0,039

Dari data yang diperoleh, dilakukan analisis statistik dengan menggunakan Analisis Varian untuk masing-masing fase siklus birahi.

#### Fase Proestrus

Uji F terhadap kemunculan proestrus menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara kemunculan proestrus mencit pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ) (Lampiran 6), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian asam mefenamat tidak berpengaruh terhadap kemunculan proestrus.

#### Fase Estrus

Uji F terhadap kemunculan estrus menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata antara kemunculan estrus mencit pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,01$ ) (Lampiran 7), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian asam mefenamat berpengaruh terhadap kemunculan estrus, yaitu memperkecil kemunculan estrus. Uji BNT (Lampiran 10) menunjukkan bahwa kemunculan estrus pada kelompok perlakuan III (30 mg/kg BB) dan perlakuan I (3,33 mg/kg BB) lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan III dan I dan begitu juga diantara kelompok perlakuan II dan kontrol.

#### Fase Metestrus

Uji F terhadap kemunculan metestrus menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata antara kemunculan metestrus mencit pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,01$ ) (Lampiran 8), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian asam mefenamat berpengaruh terhadap kemunculan metestrus, yaitu memperkecil kemunculan metestrus. Uji

BNT (Lampiran 10) menunjukkan bahwa kemunculan metestrus pada kelompok perlakuan III (30 mg/kg BB) lebih kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan II (10 mg/kg BB), perlakuan I (3,33 mg/kg BB) dan kontrol, kelompok perlakuan I lebih kecil bila dibandingkan dengan kontrol, tetapi tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara kelompok perlakuan II dengan kontrol dan begitu juga diantara kelompok perlakuan II dengan perlakuan I.

#### Fase Diestrus,

Uji F terhadap kemunculan diestrus menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata antara kemunculan diestrus mencit pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,01$ ) (Lampiran 9), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian asam mefenamat berpengaruh terhadap kemunculan diestrus, yaitu memperbesar kemunculan diestrus. Uji BNT (Lampiran 10) menunjukkan bahwa kemunculan diestrus pada kelompok perlakuan III (30 mg/kg BB) dan perlakuan I (3,33 mg/kg BB) lebih besar dibandingkan dengan kelompok perlakuan II (10 mg/kg BB) dan kontrol, tetapi tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok perlakuan III dan I dan begitu juga dengan kelompok perlakuan II dan kontrol.



## BAB V

### PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian asam mefenamat secara oral 3 kali sehari selama 10 hari pada mencit betina ternyata memperpanjang siklus birahi. Hal ini berarti bahwa hipotesis penelitian ini diterima.

#### Fase Diestrus

Pemberian asam mefenamat memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap bila dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,01$ ), yaitu memperbesar kemunculan diestrus dan fase siklus birahi menjadi didominasi oleh fase ini, sehingga siklus birahi menjadi diperpanjang. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya gangguan pada sintesis  $PGF_{2\alpha}$  fase diestrus, prostaglandin secara fisiologis berperan dalam mereresi korpus luteum untuk mengakhiri fase diestrus sehingga siklus birahi yang baru bisa dimulai. Pemasam mefenamat pada fase ini menyebabkan sintesis prostaglandin menjadi terhambat (Martindale, 1989), hambatan ini terjadi karena asam mefenamat menghambat aktivitas enzim siklo oksigenase yang berperan dalam mengubah asam arakhidonat menjadi endoperoksid (Kueh Set all, 1977). Adanya hambatan pada sintesis prostaglandin menyebabkan korpus luteum tidak teregresi dan dipertahankan, hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan kemunculan diestrus. Kemunculan

diestrus pada kelompok perlakuan I (3,33 mg/kg BB) lebih besar dibandingkan dengan kelompok perlakuan II (10 mg/kg BB). Hal ini disebabkan oleh beberapa kemungkinan antara lain :

1. Adanya perbedaan kinetik obat pada setiap individu mencit, yaitu mulai obat diabsorpsi, kemudian didistribusikan ke dalam cairan tubuh sampai obat tersebut dimetabolisme akan menentukan efek obat yang terjadi (Bennet 3et al, 11990).
2. Adanya perbedaan pelarutan asam mefenamat dalam aquadest.

#### Fase proestrus

Pemberian asam mefenamat tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap kemunculan proestrus ( $p > 0,05$ ). Hal ini wajar terjadi demikian karena pada fase proestrus, target prostaglandin yaitu korpus luteum masih belum ada, sedang PGF secara fisiologis jugajuga tidak mempunyai peranan terhadap perkembangan folikel. Karena itu walaupun apabila sintesis PGF terganggu, tetap tidak memberikan pengaruh terhadap aktivitas ovarium. Hipotalamus akan tetap melepaskan GnRH yang akan merangsang kelenjar hipofisa anterior untuk mensintesis dan mensekresi hormon gonadotropin (FSH dan LH) yang berperan dalam merangsang pertumbuhan folikel di dalam ovarium, sehingga perkembangan folikel tetap berlangsung. Karena itu pemberian asam mefenamat pada fase ini tidak mempengaruhi perkembangan folikel.

### Fase Estrus

Pemberian asam mefenamat memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap kemunculan estrus ( $p < 0,01$ ), yaitu memperkecil kemunculan estrus. Hal ini disebabkan karena pada saat mulainya perlakuan, kebanyakan mencit dalam fase metestrus atau diestrus (fase luteal), sehingga ketika fase diestrus diperpanjang akibat pemberian asam mefenamat, siklus birahi yang baru belum sempat dimulai, karena penelitian sudah berhenti. Ataupun ketika siklus birahi yang baru dimulai dan perkembangan folikel berjalan sebagaimana mestinya, tetapi belum sampai memasuki fase estrus karena penelitian sudah berhenti. Kemunculan estrus yang didapatkan lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

### Fase Metestrus

Pemberian asam mefenamat memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap kemunculan metestrus ( $p < 0,01$ ), yaitu memperkecil kemunculan metestrus. Hal ini ada hubungannya dengan adanya perpanjangan fase diestrus akibat pemberian asam mefenamat tersebut diatas, sehingga apabila fase estrus masih belum muncul maka fase metestrus tidak akan muncul. Kemudian ketika siklus birahi yang baru mulai muncul dan perkembangan folikel berjalan sebagaimana mestinya, penelitian sudah selesai. Dengan demikian sebagaimana fase estrus, kemunculan metestrus juga lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kemunculan estrus dan metestrus yang tidak berbeda diantara kelompok perlakuan I (3,33 mg/kg BB) dan kelompok perlakuan II (10 mg/kg BB) disebabkan adanya perbedaan perpanjangan fase diestrus, sehingga fase estrus dan metestrus mengikuti apa yang terjadi pada fase sebelumnya.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

Setelah dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian asam mefenamat terhadap siklus birahi mencit, maka kesimpulan yang dapat diambil adalah :

1. Pemberian asam mefenamat dosis 3,33 mg/kg BB dan 30 mg/kg BB pada mencit betina memperpanjang fase diestrus, sehingga siklus birahi menjadi diperpanjang.
2. Pemberian asam mefenamat dosis 10 mg/kg BB pada mencit betina tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap siklus birahi.

#### 6.2. Saran

Dari hasil penelitian ini dapat disarankan bahwa untuk melengkapi informasi yang ada perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang :

1. Pengaruh asam mefenamat terhadap siklus birahi dengan menggunakan pelarut atau bentuk sediaan obat yang lain.
2. Pengaruh asam mefenamat terhadap kebuntingan dan jumlah anak yang dilahirkan.

## RINGKASAN

F.X. Heri Purwanto Seputro. Pengaruh pemberian asam mefenamat (Ponstan, Parke Davis) terhadap siklus birahi mencit, dibawah bimbingan Dewa Ketut Meles, M.S. Drh. sebagai pembimbing pertama dan Soedjiharti Sutherland, PhD., M.Phil., Drh. sebagai pembimbing kedua.

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian asam mefenamat terhadap siklus birahi mencit (proestrus, estrus, metestrus dan diestrus).

Hewan yang digunakan adalah 24 ekor mencit betina yang berumur 2,5-3 bulan. Kemudian secara acak dari 24 ekor mencit betina tersebut dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 6 ulangan. Setelah dilakukan adaptasi selama 10 hari untuk mengetahui keteraturan siklus birahinya, diberikan perlakuan sebagai berikut :

pemberian aquadest (sebagai kontrol/PO), larutan asam mefenamat 3,33 mg/kg BB (P1), larutan asam mefenamat 10 mg/kg BB (P2) dan larutan asam mefenamat 30 mg/kg BB (P3) yang diberikan secara oral 3 kali sehari selama 10 hari.

Pengamatan terhadap perubahan fase dalam siklus birahi dilakukan dengan pemeriksaan ulas vagina yang dibuat setelah 1 jam perlakuan, setiap 8 jam sekali.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian asam mefenamat pada dosis 10 mg/kg BB tidak berpengaruh terhadap siklus birahi mencit, tetapi pada dosis 3,33 mg/kg BB dan 30 mg/kg BB berpengaruh sangat nyata terhadap siklus birahi fase diestrus sehingga siklus birahi menjadi diperpanjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arthur, G.H., D.E. Noakes and H. Pearson. 1989. Veterinary Reproduction and Obstetrics 6 Ed. The English Language Book Society and Bailliere Tindall. London. 4-8.
- Bennet, L.Z., J.R. Mitchell and L.B. Scheiner. 1990. Pharmacokinetic : The Dynamics of Drugs Absorbtion, Distribution and Elimination. in : Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman, L.S. and Gilman, A.18 Ed. Vol. I. Maxwell Macmillan International Editions. Pergamon Press, NY. 1-19.
- Caldani, M., M. Bataillar., J-L. Thiery and M.P. Dubois. 1988. LHRH Immunoreactive Structur in The Sheep Brain. Histochemistry 89 : 129-139.
- Clarke, I.J. and J.T. Cummins. 1982. The Temporal Relationship Between Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) and Luteinizing Hormone (LH) Secretion in Ovariectomized Ewes. Endocrinology 111 : 1737-1739.
- Cole, H.H. and P.T. Cupps. 1969. Reproduction in Domestic Animal. 3 Ed. Academic Press. London. 166.
- Dipalma, J.R. 1971. Nonnarcotic Analgesic and Antipyretics; Nonsalicylates and Drugs Useful in Gout. in : Pharmacology in Medicine. 4 Ed. Mc Graw Hill, Inc. Philadelphia, Pennsylvania. 409-410.
- Dixon, W.G. dan F.J. Massey. 1991. Pengantar Analisa Statistik. Gajah Mada University Press. 582. ✓
- Farris, E.J. and J.Q. Griffith. 1962. The Rat in Laboratory Investigation. 2 Ed Hafner Publishing Company, NY. 2-8.
- Frandsen, R.D. 1992. Anatomi dan Fisiologi Ternak (terjemahan). Cetakan pertama. Gajah Mada University Press. 870-871.
- Gan, S. 1981. Farmakologi dan Terapi. Ed. II Bagian Farmakologi F.K.U.I. Jakarta. 161-163.
- ✓ Hafez, E.S.E. 1980. Reproduction in Farm Animals. 4 Ed. 98-106.
- ✓ Hardjopranjoto, S. 1988. Fisiologi Reproduksi. Ed. II Penerbit F.K.H. Universitas Airlangga Surabaya. 46-49
- Kueh, F.A., R.W Egan and J.L. Humes. 1977. Biochemical Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes. Academic Press, NY. 66.
- Kusriningrum. 1989. Dasar Rancangan Percobaan dan Rancangan Acak Lengkap. Universitas Airlangga Surabaya. 83-97. ✓
- Martin, G.B. and G.B. Thomas. 1990. Roles of Communication Between The Hypothalamus, Pituitary Gland and Ovary in The Breeding Activity of Ewes. In : Reproductive Physiology of Merino Sheep. Concepts and Consequences. 1 Ed. School of Agriculture (Animal Science). The University of Western Australia. 23-40



- ✓ Martindale. 1989. The Extra Pharmacopoeia. 29 Ed. The Pharmaceutical Press. London. 26-27
- ✓ McDonald, L.E. 1971. Veterinary Endocrinology and Reproduction. 2 Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 286-28
- Morrow, D.A. 1986. Current Therapy in Theriogenology. 2nd 12 Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1026-102
- ✓ Partodihardjo. 1980. Ilmu Reproduksi Hewan. Penerbit Mutiara, Jakarta. 173-181
- Shearn, M.A. 1986. Non Steroidal Anti-inflammatory Agents, Non Opiat Analgesic. Drugs used in Gout in : Basic and Clinical Pharmacology, Katzung, B 2nd 13 Ed. Lange Medical Publications. California. 638-642
- Steel, R.G.D. dan J.H. Torrie. 1989. ✓ Prinsip dan Prosedur Statistik Suatu Pendekatan Biometrik. Penerbit P.T. Gramedia, Jakarta. Ed. II. 32
- Tan, H.T. dan Kirana. 1978. Obat-obat Penting : Khasiat dan Kegunaannya. Ed. III. Direktorat Jendral Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 200-218
- Thiery, J.C. and G.B. Martin. 1991. Neurophysiological Control of The Secretion of Gonadotrophin Releasing Hormone and Luteinizing Hormone in The Sheep. A Review Reprod. Fertl. Dev. 3 : 137-173
- ✓ Toelihere. 1988. Ilmu Kebidanan Pada Ternak Sapi dan Kerbau. Universitas Indonesia. 40-44.
- Turner, C.D. dan J.T. Bagnara 1989 Endokrinologi Umum. Ed. IV. Airlangga University Press, Surabaya. 449-498; 564-618; 671-67
- Wagner, H. and H. Wolff. 1977. New Natural Product an Plant Drugs with Pharmacological Biological Therapeutical Activity. Springer Verlag, NY. 34-47; 41-49.

## Lampiran 1

Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok kontrol (P0)

Hari	Jam	Ulangan					
		1	2	3	4	5	6
1	06.00	D	M	E	M	E	D
	14.00	D	M	E	M	E	D
	22.00	D	M	E	M	E	D
2	06.00	P <sub>0</sub>	M	M	D	M	D
	14.00	P <sub>0</sub>	D	M	D	M	D
	22.00	P <sub>0</sub>	D	M	D	M	D
3	06.00	E	D	D	D	M	D
	14.00	E	D	D	D	D	D
	22.00	M	D	D	D	D	D
4	06.00	M	D	D	D	D	P
	14.00	M	D	D	P	D	P
	22.00	D	D	D	P	D	P
5	06.00	D	D	D	E	D	E
	14.00	D	P	P	E	D	E
	22.00	D	P	P	M	D	E
6	06.00	D	P	P	M	P	M
	14.00	D	E	E	M	P	M
	22.00	D	E	E	D	P	M
7	06.00	P <sub>0</sub>	M	M	D	E	D
	14.00	P <sub>0</sub>	M	M	D	E	D
	22.00	P <sub>0</sub>	M	M	D	M	D
8	06.00	E	M	M	D	M	D
	14.00	E	D	D	D	M	D
	22.00	M	D	D	D	D	D
9	06.00	M	D	D	D	D	D
	14.00	M	D	D	P	D	P
	22.00	M	D	D	P	D	P
10	06.00	D	D	D	E	D	E
	14.00	D	D	D	E	D	E
	22.00	D	D	D	M	D	E

## Lampiran 2

Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok dosis 3,33,mg/kg BB (P1).

Hari	Jam	Ulangan					
		1	2	3	4	5	6
1	06.00	M	D	D	D	D	M
	14.00	M	D	D	D	D	M
	22.00	D	D	D	D	D	M
2	06.00	D	D	D	D	P	D
	14.00	D	D	D	D	P	D
	22.00	D	D	D	D	E	D
3	06.00	D	D	D	D	E	D
	14.00	D	D	D	D	M	D
	22.00	D	D	D	D	M	D
4	06.00	D	D	D	D	M	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	P	D	D
5	06.00	D	D	D	P	D	D
	14.00	D	P	D	P	D	D
	22.00	D	P	D	E	D	D
6	06.00	D	P	P	E	D	D
	14.00	D	E	P	M	D	D
	22.00	P	E	P	M	P	D
7	06.00	P	M	E	M	P	D
	14.00	E	M	E	M	E	D
	22.00	E	M	E	D	E	D
8	06.00	M	M	M	D	M	D
	14.00	M	D	M	D	M	P
	22.00	M	D	M	D	M	P
9	06.00	M	D	D	D	M	P
	14.00	D	D	D	D	D	E
	22.00	D	D	D	D	D	E
10	06.00	D	D	D	D	D	M
	14.00	D	D	D	D	D	M
	22.00	D	D	D	D	D	M



## Lampiran 3

Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok dosis 10 mg/kg BB (P2).

Hari	Ulangan						
	Jam	1	2	3	4	5	6
1	06.00	D	P	D	M	E	D
	14.00	D	P	D	D	M	D
	22.00	D	E	D	D	M	D
2	06.00	P	E	D	D	M	D
	14.00	P	M	D	D	D	P
	22.00	P	M	D	D	D	P
3	06.00	E	M	D	D	D	E
	14.00	E	D	D	D	D	E
	22.00	M	D	D	D	D	E
4	06.00	M	D	D	D	D	M
	14.00	M	D	D	D	D	M
	22.00	D	D	D	D	D	M
5	06.00	D	D	D	D	D	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	P	D	D
6	06.00	D	D	P	P	D	D
	14.00	D	D	P	P	P	D
	22.00	D	D	E	E	P	D
7	06.00	P	D	E	E	E	D
	14.00	P	D	E	M	E	D
	22.00	P	D	M	M	M	D
8	06.00	E	D	M	M	M	P
	14.00	E	P	M	M	M	P
	22.00	M	P	M	D	D	P
9	06.00	M	P	M	D	D	P
	14.00	M	E	D	D	D	E
	22.00	M	E	D	D	D	E
10	06.00	D	M	D	D	D	M
	14.00	D	M	D	D	D	M
	22.00	D	M	D	D	D	M

## Lampiran 4

Data siklus birahi selama 10 hari perlakuan pada kelompok dosis 30 mg/kg BB (P3).

Hari	Jam	Ulangan					
		1	2	3	4	5	6
1	06.00	M	M	D	D	D	D
	14.00	M	D	D	D	D	D
	22.00	M	D	D	D	D	D
2	06.00	M	D	D	D	D	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	D	D	D
3	06.00	D	D	D	D	D	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	D	D	D
4	06.00	D	D	D	D	D	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	D	D	D
5	06.00	D	D	D	D	D	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	D	D	D
6	06.00	D	D	D	D	D	D
	14.00	D	D	D	D	D	D
	22.00	D	D	D	D	D	D
7	06.00	D	D	P	D	P	P
	14.00	D	D	P	D	P	P
	22.00	D	D	P	D	E	P
8	06.00	D	D	E	P	E	E
	14.00	D	D	E	P	M	E
	22.00	D	D	E	P	M	M
9	06.00	D	D	M	E	M	M
	14.00	P	P	M	E	M	M
	22.00	P	P	M	E	D	D
10	06.00	P	P	D	M	D	D
	14.00	E	E	D	M	D	D
	22.00	E	E	D	M	D	D

## Lampiran 5

Contoh perhitungan untuk memperoleh hasil pengamatan terboboti berdasarkan teorema peluang pada frekwensi kemunculan dari tiap ulangan mencit :

Diketahui frekwensi kemunculan yang terjadi pada 30 kali pemeriksaan pada fase proestrus :

Perlakuan kontrol	- ulangan satu = 6
	- ulangan dua = 3
	- ulangan tiga = 3 ... dst.
Perlakuan satu	- ulangan satu = 2
	- ulangan dua = 3
	- ulangan tiga = 3 ... dst.
Perlakuan dua	- ulangan satu = 6
	- ulangan dua = 5
	- ulangan tiga = 2 ... dst.
Perlakuan tiga	- ulangan satu = 3
	- ulangan dua = 3
	- ulangan tiga = 3 ... dst.

Rumus yang digunakan untuk memboboti :

$$\frac{y_a n_b}{30}$$

Keterangan :

$y_a n_b$  = Total pengamatan pada perlakuan ke-a dan ulangan ke-b.  
 30 = Dari 30 kali pemeriksaan (3 kali sehari selama 10 hari).

Jadi : Untuk pengamatan pada perlakuan kontrol, ulangan satu =

$$\frac{6}{30} = 0,2$$

Untuk pengamatan pada perlakuan kontrol, ulangan dua =

$$\frac{3}{30} = 0,1$$

... dan seterusnya untuk tiap ulangan pada semua fase siklus birahi (proestrus, estrus, metestrus dan diestrus).



## Lampiran 6

Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan Proestrus selama 10 hari (2 siklus birahi).

Ulangan (n)	Perlakuan (t)								Total
	P0		P1		P2		P3		
	a	b	a	b	a	b	a	b	
1	6	0,2	2	0,07	6	0,2	3	0,1	
2	3	0,1	3	0,1	5	0,17	3	0,1	
3	3	0,1	3	0,1	2	0,07	3	0,1	
4	4	0,13	3	0,1	3	0,1	3	0,1	
5	3	0,1	4	0,13	2	0,07	2	0,07	
6	5	0,17	3	0,1	6	0,2	3	0,1	
Σx	24	0,8	18	0,6	24	0,81	17	0,57	2,78
$\bar{x}$		0,13		0,1		0,135		0,095	
SD		0,043		0,019		0,062		0,012	

Keterangan :

a = data asli/total frekwensi kemunculan tiap ulangan.

b = hasil pengamatan yang sudah diboboti.

$$\text{Faktor koreksi} = \frac{(2,78)^2}{24} = 0,32$$

$$\begin{aligned} \text{JKT} &= (0,2)^2 + (0,1)^2 + \dots + (0,1)^2 - \text{FK} \\ &= 0,36 - 0,32 = 0,04 \\ &= \frac{(0,8)^2 + (0,6)^2 + (0,81)^2 + (0,57)^2}{6} - \text{FK} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKP} &= \frac{(0,8)^2 + (0,6)^2 + (0,81)^2 + (0,57)^2}{6} - \text{FK} \\ &= 0,33 - 0,32 = 0,01 \end{aligned}$$

$$\text{JKS} = \text{JKT} - \text{JKP} = 0,03$$

## Lanjutan Lampiran 6

## Sidik Ragam

SK	db	JK	KT	F hit	F tabel	
					0,05	0,01
P	3	0,01	0,0033	2,2	3,10	4,94
S	20	0,03	0,0015			
T	23	0,04	0,0048			

F hitung < F tabel (0,05), dengan demikian hipotesis nol diterima.

## Kesimpulan :

Pada saat kemunculan proestrus tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

## Lampiran 7

Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan Estrus selama 10 Hari (2 siklus birahi).

Ulangan	Perlakuan								Total
	P0		P1		P2		P3		
	a	b	a	b	a	b	a	b	
1	4	0,13	2	0,07	4	0,13	2	0,07	
2	2	0,07	2	0,07	4	0,13	2	0,07	
3	5	0,17	3	0,1	3	0,1	3	0,1	
4	4	0,13	2	0,07	2	0,07	3	0,1	
5	5	0,17	4	0,13	3	0,1	2	0,07	
6	6	0,2	2	0,07	5	0,17	2	0,07	
$\Sigma x$	26	0,87	15	0,51	21	0,7	14	0,48	2,56
$\bar{x}$		0,145		0,085		0,117		0,08	
SD		0,046		0,025		0,035		0,016	

$$\text{Faktor Koreksi} = \frac{(2,56)^2}{24} = 0,27$$

$$\begin{aligned} \text{JKT} &= (0,13)^2 + (0,07)^2 + \dots + (0,07)^2 - \text{FK} \\ &= 0,31 - 0,27 = 0,04 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKP} &= \frac{(0,87)^2 + (0,51)^2 + (0,7)^2 + (0,48)^2}{6} - \text{FK} \\ &= 0,29 - 0,27 = 0,02 \end{aligned}$$

$$\text{JKS} = \text{JKT} - \text{JKP} = 0,02$$



## Lanjutan Lampiran 7

## Sidik Ragam

SK	db	JK	KT	F hit	F tabel	
					0,05	0,01
P	3	0,02	0,0067	6,7	3,10	4,94
S	20	0,02	0,001			
T	23	0,04	0,0077			

F hitung > F tabel (0,01), dengan demikian hipotesis alternatifatif ( $H_1$ ) diterima.

## Kesimpulan :

Pada saat kemunculan estrus terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

## Lampiran 8

Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamat Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan *Metestrus* Selama 10 Hari (2 siklus birahi).

Ulangan	Perlakuan								Total
	a P0	b	a P1	b	a P2	b	a P3	b	
1	7	0,23	6	0,2	7	0,23	4	0,13	
2	8	0,27	4	0,13	6	0,2	1	0,03	
3	7	0,23	3	0,1	5	0,17	3	0,1	
4	7	0,23	4	0,13	5	0,17	3	0,1	
5	7	0,23	6	0,2	6	0,2	4	0,13	
6	3	0,1	6	0,2	6	0,2	3	0,1	
$\Sigma x$	39	1,29	29	0,96	35	1,17	18	0,59	4,01
$\bar{x}$		0,215		0,16		0,195		0,098	
SD		0,059		0,045		0,023		0,037	

$$\text{Faktor Koreksi} = \frac{(4,01)^2}{24} = 0,67$$

$$\begin{aligned} \text{JKT} &= (0,23)^2 + (0,27)^2 + \dots + (0,1)^2 - \text{FK} \\ &= 0,75 - 0,67 = 0,08 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKP} &= \frac{(1,29)^2 + (0,96)^2 + (1,17)^2 + (0,59)^2}{6} - \text{FK} \\ &= 0,72 - 0,67 = 0,05 \end{aligned}$$

$$\text{JKS} = \text{JKT} - \text{JKP} = 0,03$$

## Lanjutan Lampiran 8

## Sidik Ragam

SK	db	JK	KT	F hit.	F tabel	
					0,05	0,01
P	3	0,05	0,0167	11,13	3,10	4,94
S	20	0,03	0,0015			
T	23	0,08	0,0182			

F hitung > F tabel (0,01), dengan demikian hipotesis alternatif ( $H_1$ ) diterima.

**Kesimpulan :**

Pada saat kemunculan metestrus terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.



## Lampiran 9

Analisis Varian Hasil Pengamatan Pengaruh Pemberian Asam Mefenamot Dalam Berbagai Dosis Terhadap Kemunculan *Diestrus* Selama 10 Hari (2 siklus birahi).

Ulangan	Perlakuan								Total
	a P0	b	a P1	b	a P2	b	a P3	b	
1	13	0,43	20	0,67	13	0,43	21	0,7	
2	17	0,57	21	0,7	15	0,5	24	0,8	
3	15	0,5	21	0,7	20	0,67	21	0,7	
4	15	0,5	21	0,7	20	0,67	21	0,7	
5	15	0,5	16	0,53	19	0,64	22	0,73	
6	16	0,53	19	0,64	13	0,43	22	0,73	
$\Sigma x$	91	3,03	118	3,93	100	3,33	131	4,36	14,65
$\bar{x}$		0,505		0,655		0,555		0,727	
SD		0,046		0,067		0,115		0,039	

$$\text{Faktor Koreksi} = \frac{(14,65)^2}{24} = 8,943$$

$$\begin{aligned} \text{JKT} &= (0,43)^2 + (0,57)^2 + \dots + (0,73)^2 - \text{FK} \\ &= 9,2277 - 8,943 = 0,2847 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKP} &= \frac{(3,03)^2 + (3,93)^2 + (3,33)^2 + (4,36)^2}{6} - \text{FK} \\ &= 9,121 - 8,943 = 0,178 \end{aligned}$$

$$\text{JKS} = \text{JKT} - \text{JKP} = 0,1067$$

## Lanjutan Lampiran 9

## Sidik Ragam

SK	db	JK	KT	F Hit.	F tabel	
					0,05	0,01
P	3	0,178	0,0593	11,19	3,10	4,94
S	20	0,1067	0,0053			
T	23	0,2847	0,0646			

F hitung > F tabel (0,01), dengan demikian hipotesis alternatif ( $H_1$ ) diterima.

**Kesimpulan :**

Pada saat kemunculan diestrus terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

## Lampiran 10

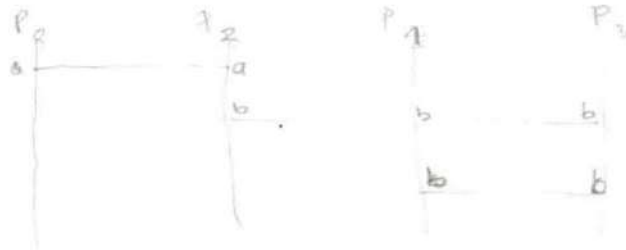
## Perbedaan rata-rata Perlakuan Berdasarkan Uji BNT.

## Fase Estrus

$$\begin{aligned} \text{BNT } 5\% &= t_{5\% (20)} \times \sqrt{\frac{2 \text{ KTS}}{n}} \\ &= 2,086 \times \sqrt{\frac{2 \times 0,001}{6}} = 0,038 \end{aligned}$$

Perlakuan	$\bar{x}$	Beda			BNT 5 %
		$\bar{x} - P3$	$\bar{x} - P1$	$\bar{x} - P2$	
P0	0,145 <sup>a</sup>	0,065*	0,06*	0,028	0,038
P2	0,117 <sup>ab</sup>	0,032	0,032		
P1	0,085 <sup>b</sup>	0,005			
P3	0,080 <sup>b</sup>				

\* = Berbeda nyata tingkat kepercayaan 5 % ( $p < 0,05$ ).



Lanjutan Lampiran 10

Fase Metestrus

$$\begin{aligned} \text{BNT } 5\% &= t_{5\% (20)} \times \sqrt{\frac{2 \text{ KTS}}{n}} \\ &= 2,086 \times \sqrt{\frac{2 \times 0,0015}{6}} = 0,047 \end{aligned}$$

Perlakuan	$\bar{x}$	Beda			BNT 5 %
		$\bar{x} - P3$	$\bar{x} - P1$	$\bar{x} - P2$	
P0	0,215 <sup>a</sup>	0,117*	0,055*	0,02	0,047
P2	0,195 <sup>ab</sup>	0,097*	0,035		
P1	0,160 <sup>b</sup>	0,062*			
P3	0,098 <sup>c</sup>				

Fase Diestrus

$$\begin{aligned} \text{BNT } 5\% &= t_{5\% (20)} \times \sqrt{\frac{2 \text{ KTS}}{n}} \\ &= 2,086 \times \sqrt{\frac{2 \times 0,0053}{6}} = 0,088 \end{aligned}$$

Perlakuan	$\bar{x}$	Beda			BNT 5 %
		$\bar{x} - P0$	$\bar{x} - P2$	$\bar{x} - P1$	
P3	0,727 <sup>a</sup>	0,222*	0,172*	0,072	0,088
P1	0,655 <sup>a</sup>	0,15*	0,1*		
P2	0,555 <sup>b</sup>	0,05			
P0	0,505 <sup>b</sup>				

