

**PENGARUH PEMBERIAN OKSITETRASIKLIN SECARA  
INTRAMUSKULER TERHADAP KEJADIAN  
ABNORMALITAS PADA JANIN MENCIT**



OLEH :

YOHANES ADIYANTO

SURABAYA - JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
1994**

PENGARUH PEMBERIAN OKSITETRASIKLIN  
SECARA INTRAMUSKULER TERHADAP  
KEJADIAN ABNORMALITAS PADA  
JANIN MENCIT

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Dokter Hewan pada Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga.

Oleh:

YOHANES ADIYANTO

068210712

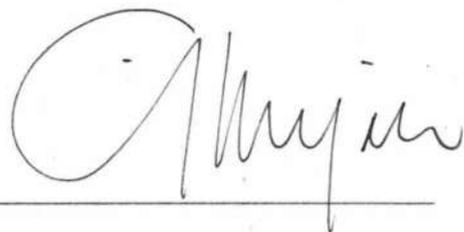
Menyetujui:

Komisi pembimbing



Dr. Ismudiono, M.S., Drh.

Pembimbing pertama



Ajik Azmijah, S.U., Drh.

Pembimbing kedua

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

Menyetujui

Panitia Penguji



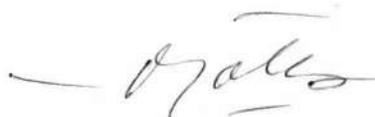
Moch. Moenif, M.S.,Drh.

Ketua



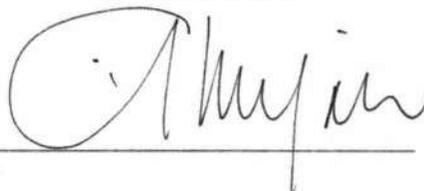
Dr. Ismudiono, M.S.,Drh.

Anggota



Djoko Galiono, M.S.,Drh.

Sekretaris



Ajik Azmijah, S.U.,Drh.

Anggota

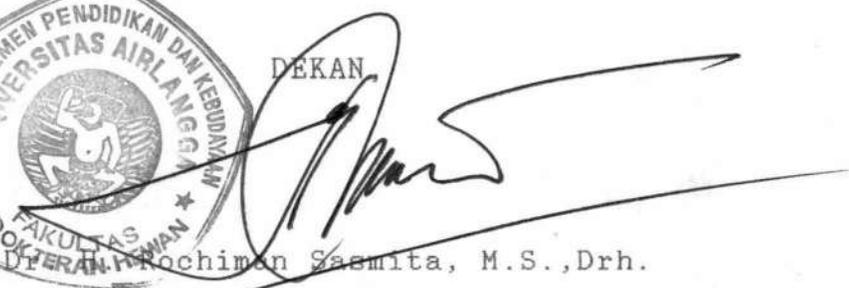
Surabaya, 8 Juni 1994

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga



DEKAN



Rochiman Sasmita, M.S.,Drh.

NIP. 130350739

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kurnia yang telah dilimpahkan sehingga selesai menyusun tulisan ini. Tulisan ini adalah hasil penelitian yang merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk menempuh ujian dokter hewan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Penulis mengambil judul Pengaruh Pemberian Oksitetrasiklin Secara Intramuskuler Terhadap Kejadian Abnormalitas Pada Janin Mencit.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Dr. Ismudiono, MS. selaku pembimbing pertama serta Ibu Drh. Ajik Azmijah, SU. selaku pembimbing kedua yang selalu bersedia memberikan bimbingan, saran serta nasehat kepada penulis sehingga sangat berguna dalam menyusun tulisan ini.

Penulis menyampaikan terima kasih juga kepada Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas bantuan moril dan materiil yang diberikan.

Tak lupa pula penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang ikut mendorong dan membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, walaupun demikian semoga tulisan ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL .....	iii
DAFTAR LAMPIRAN .....	iv
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
Latar Belakang Masalah .....	1
Landasan Teori .....	2
Tujuan Penelitian .....	3
Hipotesis Penelitian .....	4
Manfaat Hasil Penelitian .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
Sejarah Antibiotika Oksitetrasiklin.	5
Sifat Kimia dan Fisik Oksitetrasiklin .....	5
Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi .....	7
Efek samping Oksitetrasiklin .....	10
Cara Pemberian dan Dosis .....	11
Embriogenesis .....	13
Mekanisme Aksi Tetrasiklin .....	19
✓ Siklus Estrus Mencit .....	19
BAB III. MATERI DAN METODE .....	22
Tempat dan Waktu Penelitian .....	22
Materi Penelitian .....	22
Hewan Percobaan .....	22
Alat-alat Penelitian .....	22
Bahan-bahan Penelitian .....	23

Metode Penelitian .....	23
✓ Perkawinan .....	23
Pengelompokan .....	24
Pemeriksaan dan Pengumpulan Data .....	26
Peubah yang Diamati .....	26
Rancangan Penelitian dan Analisis Data .....	27
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	28
Prosentase Abnormalitas pada anak Mencit yang baru lahir .....	28
Rataan Berat Lahir Anak Mencit ...	30
BAB V. PEMBAHASAN .....	31
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN .....	34
BAB VII. RINGKASAN .....	36
DAFTAR PUSTAKA .....	38
LAMPIRAN .....	41

## DAFTAR TABEL

Nomor.	Halaman.
1. Dosis oksitetrasiklin untuk berbagai hewan .....	12
2. Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada kebuntingan 3 - 7 hari ..	28
3. Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada kebuntingan 8 - 12 hari .	29
4. Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada kebuntingan 13 - 17 hari	29
5. Rataan berat lahir anak mencit dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada berbagai dosis serta pada berbagai periode kebuntingan (dalam gram) .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor.	Halaman.
1. Pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hari atau 0,05 ml/hari larutan NaCl fisiologis (kelompok kontrol) pada berbagai umur kebuntingan .....	41
2. Pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hr (kelompok perlakuan I) pada berbagai periode kebuntingan .....	42
3. Pemberian oksitetrasiklin dosis 0,5 mg/hr (kelompok perlakuan II) pada berbagai periode kebuntingan .....	43
4. Rank prosentase abnormalitas akibat pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hr; 0,2 mg/hr dan 0,5 mg/hr pada masa kebuntingan hari ke 3 - 7 ; hari ke 8 - 12 dan hari ke 13 - 17 .....	44
5. Rank prosentase abnormalitas akibat pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hr dan dosis 0,2 mg/hr (perlakuan I) .....	45
6. Rank prosentase abnormalitas akibat pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hr dan dosis 0,5 mg/hr (perlakuan II) .....	46
7. Rank prosentase abnormalitas akibat pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hr (perlakuan I) dan dosis 0,5 mg/hr (perlakuan II) .....	47
8. Rank prosentase abnormalitas akibat pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hr (perlakuan I) dan dosis 0,5 mg/hr (perlakuan II) pada periode kebuntingan hari ke 3 -7 ; 8 - 12 dan 13 -17 .....	48
9. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak mencit yang dilahirkan .....	49
10. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak mencit yang dila-	

hirkan antara kelompok dengan dosis 0 mg/hari dengan kelompok dosis 0,2 mg/hari (lihat lampiran 5) .....	50
11. perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak mencit yang dilahirkan antara kelompok dengan dosis 0 mg/hari dengan kelompok dosis 0,5 mg/hari (lihat lampiran 6) .....	51
12. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak mencit yang dilahirkan antara kelompok dengan dosis 0,2 mg/hari dengan kelompok dosis 0,5 mg/hari (lihat lampiran 7) .....	52
13. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin pada induk dengan berbagai umur kebuntingan terhadap abnormalitas anak mencit yang dilahirkan (lihat lampiran 8) .....	53
14. Rataan berat lahir anak mencit setelah diinjeksi oksitetrasiklin pada berbagai periode kebuntingan ( dalam gram). .....	54

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### Latar Belakang Masalah.

Sejalan dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini telah menghasilkan perkembangan yang pesat diberbagai bidang misalnya: bidang pertanian, perindustrian, kesehatan, peternakan dan lain sebagainya. Di bidang pertanian adalah adanya tingkat pemakaian pestisida yang cukup tinggi oleh para petani.

Di bidang perindustrian ditandai dengan munculnya berbagai macam industri, sehingga dapat mempengaruhi pada lingkungan hidup baik udara maupun perairan. Perkembangan di bidang kesehatan ditandai dengan munculnya jenis obat-obat baru dan juga meningkatnya intensitas pemakaian obat, baik obat-obat sintetis maupun obat-obat alamiah.

Akibat dari penggunaan obat-obat tersebut di atas adalah kemungkinan terjadinya pengaruh samping yang merugikan bagi kehidupan berupa bentuk-bentuk keracunan tertentu, baik kronis maupun akut. Bentuk keracunan kronis yang dapat terjadi diantaranya adalah mutasi (akibat pengaruh zat mutagen), kanker (oleh pengaruh zat karsinogen) dan cacat bawaan (oleh pengaruh zat teratogen). Sekarang intensitas penggunaan obat-obat

antibiotika, baik dalam bentuk obat sintetik maupun dalam bentuk obat alamiah makin meningkat pesat. Dalam bidang peternakan, beberapa jenis antibiotika sering digunakan oleh tenaga medis baik untuk pengobatan maupun merangsang pertumbuhan. Jenis antibiotika yang sering digunakan dalam bidang peternakan diantaranya adalah Tetrasiklin dan derivat-derivatnya (Anggorodi, 1979).

Sampai sekarang masih dilakukan penelitian mengenai penggunaan obat-obat antibiotika yang mempunyai dampak negatif bagi kehidupan, sehingga perlu adanya kewaspadaan terhadap efek teratogenik sebagai akibat penggunaan obat-obatan antibiotika yang dipakai secara meluas.

#### Landasan Teori.

Oksitetrasiklin adalah salah satu dari beberapa antibiotika yang berspektrum luas. Antibiotika ini terutama bersifat bakteriostatik terhadap bakteri gram positif dan gram negatif juga menghambat pertumbuhan riketsia, amuba, mikoplasma dan klamidia (Brander and Pugh, 1971 ; Setiabudi, 1980).

Penggunaan secara intramuskuler dapat menyebabkan iritasi lokal dan rasa nyeri setempat apabila tanpa anastesi lokal (Welch, 1954 ; Setiabudi, 1980).

Terapi dalam waktu yang lama dapat menimbulkan kelainan darah tepi seperti leukositosis, trombositope-

nia. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian golongan tetrasiklin dosis tinggi dan paling sering terjadi pada pemberian parenteral, juga menyebabkan kelainan pada ginjal (Setiabudi, 1980 ; Shulman, J.A. and T.F. Seller. 1971).

Golongan tetrasiklin atau derivatnya dapat melewati plasenta dan ada dalam sirkulasi darah fetus juga ditimbun dalam tulang fetus dan anak, oleh karena itu tidak diberikan pada induk yang sedang bunting karena dapat mengakibatkan terjadinya hambatan pertumbuhan tulang (Cahen, 1964 ; Brander and Pugh, 1971 ; Setiabudi, 1980)

Pemberian tetrasiklin selain mengganggu pertumbuhan tulang dapat juga menyebabkan micromelia dan syndactyly, tetapi hal ini jarang terjadi (Rao dan Arulappu, 1982).

Berdasarkan pengalaman-pengalaman tersebut di atas maka penulis ingin mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin secara intramuskuler terhadap abnormalitas dan berat badan anak menciit yang baru dilahirkan.

#### **Tujuan Penelitian.**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin baik dalam perbedaan dosis maupun pada periode kebuntingan tertentu terhadap abnormalitas anak menciit yang dilahirkan dan pengaruhnya terhadap rataan berat lahir anak menciit yang dilahirkan.

**Hipotesis Penelitian.**

Hipotesis yang diuji pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Pemberian oksitetrasiklin berpengaruh terhadap kejadian abnormalitas dan rataan berat lahir anak mencit yang dilahirkan.

**Manfaat Hasil Penelitian.**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai pedoman dalam menentukan dosis dan lamanya pemberian oksitetrasiklin khususnya untuk hewan-hewan yang sedang bunting.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Kerusakan janin oleh obat-obat atau zat kimia telah menarik perhatian dunia setelah bencana thalidomide pada tahun 1960. Tidak hanya thalidomide saja tetapi obat-obat sulfonamide, insulin, antibiotika dan alkaloid (Cahen, 1964).

#### Sejarah antibiotika Oksitetrasiklin.

Antibiotika ini pertama kali diketemukan pada tahun 1948, berasal dari jamur Streptomyces aureofaciens dan dikenal secara resmi sebagai klortetrasiklin (Wilson, Gisvold and Doerge, 1977).

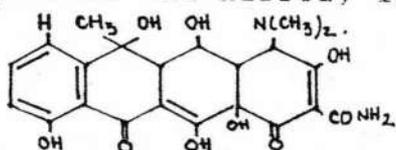
Kemudian pada tahun 1950 diketemukan oksitetrasiklin dari jamur Streptomyces rimosus. Oksitetrasiklin adalah salah satu dari beberapa antibiotika yang penting dan dipergunakan secara luas dalam pengobatan hewan. Antibiotika ini merupakan antibiotika yang berspektrum luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Brander and Pugh, 1971).

#### Sifat kimia dan fisik oksitetrasiklin.

Nama resmi dari oksitetrasiklin HCl adalah Oksitetrasiklin hidrokloridum sedangkan nama kimianya adalah 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,5,6,10,

12,12a,heksahidroksi-6-metil-1,11-dioksonaftasena-2-karboksamida hidroklorida (Anonymous, 1972).

Rumus kimianya adalah sebagai berikut  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  HCl (Afonso and Alfred, 1970).



Oksitetrasiklin hidroklorida berbentuk serbuk hablur berwarna kuning, tidak berbau, pahit dan higroskopis. Di dalam larutan dengan pH dua sampai lima pada temperatur 25 derajat Celcius obat ini stabil. Dalam larutan dengan pH kurang dari dua potensinya turun. Pengaruh larutan alkali hidroksida cepat rusak (Setiabudi, 1980 ; Martindale, 1989).

Oksitetrasiklin pada tempat yang tidak terlindung sinar matahari atau pada temperatur di atas 90 derajat Celsius, dalam udara yang lembab, mudah terurai dan menghasilkan derivat pecahan anhidro dan epi-tetrasiklin yang sangat toksik bagi ginjal. Oleh karena itu suspensi atau kapsul tetrasiklin yang sudah tersimpan lama atau sudah berwarna kuning tua sampai coklat seharusnya jangan digunakan lagi (Tjay dan Rahardja, 1979).

Tetrasiklin merupakan basa yang sukar larut dalam air tetapi dalam bentuk garam natriumnya (Na) dan garam hidroklorida (HCl) mudah larut. Dalam keadaan kering, bentuk basa dan garam HCL tetrasiklin bersifat stabil. Dalam larutan tetrasiklin dan oksitetrasiklin cukup

stabil, sedangkan klortetrasiklin cepat sekali berkurang potensinya (Setiabudi, 1980).

Aktivitas oksitetrasiklin ini adalah sangat luas dan meliputi hampir semua bakteri gram positif dan gram negatif, spirokheta, amuba, riketsia, mikoplasma dan klamidia (Setiabudi, 1980).

Khasiatnya bersifat bakterostatik, hanya dengan injeksi intravena dapat dicapai kadar plasma yang bersifat bakterisid lemah (Tjay dan Rahardja, 1978).

Mekanisme kerja golongan tetrasiklin terhadap mikro organisme dengan jalan menghambat sintesa protein. Penghambatan sintesa protein ini dengan cara mengikatkan diri dengan ribosom 30S dan menghalangi masuknya kompleks tRNA asam amino pada lokasi asam amino.

#### **Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi.**

Oksitetrasiklin dan tetrasiklin secara intramuskuler berada dalam darah 15 menit sesudah penyuntikan dan kadar tertinggi dapat dicapai dalam waktu satu jam. Konsentrasi dalam plasma akan dipertahankan sampai 12 jam dan jumlahnya akan menurun secara perlahan kira-kira 24 jam setelah penyuntikan (William, 1965).

Dalam plasma semua jenis tetrasiklin terikat protein plasma dalam jumlah yang bervariasi misalnya 70 sampai 75 persen untuk minoksiklin, 50 sampai 70 persen untuk klortetrasiklin, 25 sampai 30 persen untuk

tetrasiklin dan oksitetrasiklin (Bryant, 1972 ; Setiabudi, 1980).

Golongan tetrasiklin dengan beberapa logam yaitu: kalsium, magnesium dan besi dapat membentuk ikatan yang stabil dan pada umumnya ikatan semacam ini tidak larut dalam air. Susu, kalsium, magnesium dan aluminium yang biasanya terdapat di dalam antasida dan juga larutan yang bersifat alkali seperti sodium bikarbonat dapat menurunkan absorpsi golongan tetrasiklin pada gastrointestinal (Wilson, Gisvold and Doerge, 1977).

Golongan tetrasiklin beredar ke seluruh tubuh serta kadar tertinggi ditemukan dalam ginjal, hati, limpa serta paru. Sebagai pengobatan antibakterial pada induk yang sedang bunting akan ditemukan di seluruh tubuh serta masuk ke dalam sirkulasi darah fetus. Konsentrasi di dalam darah fetus sampai tingkat mendekati setengahnya yang ada di dalam aliran darah induk. Obat tersebut dapat berdifusi ke dalam semua barrier yaitu blood brain barrier, placenta barrier, serousa barrier, intestine barrier dan milk barrier (Welch, 1954 ; William, 1965 ; Brander and Pugh, 1971).

Daya penetrasi ke dalam jaringan agak baik dengan afinitas khusus untuk tulang, gigi, kuku dan kulit yang mengalami peradangan. Difusinya ke dalam Susunan Syaraf Pusat buruk kecuali minok-siklin (Tjay dan Rahardja, 1978).

Metabolisme golongan tetrasiklin terjadi di hati dan pemekatannya terjadi dalam empedu kemudian di ekskresikan ke dalam usus dan di reabsorpsi dalam lumen usus. Dalam jumlah kecil tetrasiklin juga ditemukan di dalam kotoran binatang setelah pemberian tetrasiklin parenteral (Brander and Pugh, 1971).

Golongan Tetrasiklin akan di ekskresi terutama dalam keadaan utuh melalui ginjal, sebagian juga melalui empedu. Pada pemberian parenteral kira-kira 25 - 30 % golongan tetrasiklin yang diekskresikan hepar ke dalam empedu sampai sepuluh kali kadar dalam serum. Sebagian besar dari golongan tetrasiklin yang diekskresikan ke dalam lumen usus, akan di reabsorpsi kembali sehingga terjadi sirkulasi enterohepatik, dengan demikian obat-obat ini masih terdapat di dalam darah untuk waktu yang relatif lama walaupun terapi sudah dihentikan. Antibiotika tetrasiklin juga dikeluarkan melalui laktasi susu induk, selama induk menerima terapi (Daykin, 1960 ; William , 1965 ; Setiabudi , 1980).

Berkat kegiatan antibakterial yang sangat luas tetrasiklin merupakan obat yang paling banyak dipakai. Oleh karena penggunaannya yang berlebihan, dewasa ini efektivitasnya semakin berkurang karena terjadinya resistensi (Setiabudi, 1980).

Oksitetrasiklin dipergunakan untuk mengobati beberapa penyakit infeksi antara lain: pada sapi adalah penyakit Anaplasmosis, Enteritis bakterial. Pada babi

Leptospirosis, Erisipelas, Metritis dan Pneumonia. Pada unggas adalah CRD, infeksi Coryza dan Fowl Cholera (Brander and Pugh, 1971 ; Anonimus, 1987).

Golongan tetrasiklin juga merupakan pilihan utama untuk penyakit sebagai berikut: infeksi Klamidia, Mastitis, infeksi Mikoplasma, Brucellosis, Pneumonia, Salmone-  
losis, Cholera, Leptospirosis (Shulman and Seller, 1971; Setiabudi, 1980).

#### **Efek samping Oksitetrasiklin.**

Secara oral oksitetrasiklin sering kali menyebabkan iritasi pada lambung dengan gejala mual, muntah-muntah atau diare. Bila keadaan ini dibiarkan akan menimbulkan proktitis dan stomatitis. Iritasi lambung ini terjadi akibat rangsangan kimiawi terhadap mukosa lambung dan atau perubahan flora normal usus oleh bagian tetrasiklin yang tidak diserap. Iritasi ini dapat diatasi dengan mengurangi dosis yang diberikan untuk sementara waktu atau memberikan golongan tetrasiklin bersama makanan tetapi tidak dengan susu atau antasida yang mengandung Al, Mg atau Ca (Brander and Pugh, 1971; Setiabudi, 1980)

Penggunaan secara intramuskuler dapat menyebabkan iritasi lokal dan rasa nyeri setempat apabila tanpa anastesi lokal (Welch, 1954; Setiabudi, 1980).

Reaksi alergi pada kulit karena adanya fotosensiti-  
sasi ditandai kemerah-merahan, gatal-gatal seluruh

tubuh, pada anus atau vulva yang sering menetap berbulan-bulan setelah terapi dihentikan. Demam dan eosinophilia dapat juga terjadi pada waktu terapi berlangsung (Setiabudi, 1980).

Golongan tetrasiklin telah dibuktikan membentuk kelat dengan kalsium sehingga golongan tetrasiklin juga mempunyai sifat memperlambat koagulasi darah (Price, Zolli, Atkinson and Luther, 1957).

Pemberian golongan tetrasiklin dalam jangka waktu yang lama dan berulang-ulang pada anak-anak dibawah umur lima tahun dapat menyebabkan perubahan warna gigi menjadi tengguli, perubahan warna ini disebabkan terjadinya kelat yang membentuk kompleks kalsium ortho-phospat. Golongan tetrasiklin juga ditimbun di dalam tulang fetus dan anak, yang dapat mengakibatkan terjadinya hambatan pertumbuhan tulang. Oleh karena itu golongan tetrasiklin tidak diberikan pada induk yang sedang bunting (Shulman and Seller, 1971 ; Setiabudi 1980).

Dikatakan juga pemberian tetrasiklin selain mengganggu pertumbuhan tulang dapat juga menyebabkan micromelia dan syndactili, tetapi hal ini jarang terjadi (Rao and Arulappu, 1982).

#### Cara pemberian dan dosis. \*

Tetrasiklin, Oksitetrasiklin dan garam-garamnya tersedia untuk pemakaian parenteral dan peroral. Klorte-

trasiklin tidak baik diberikan secara intramuskuler karena dapat menimbulkan iritasi, tetapi dapat diberikan peroral dalam beberapa bentuk yakni: Kapsul, bubuk yang dilarutkan dalam air dan campuran dalam makanan (Spinelli, 1978; Wilson, Gisvold and Doerge, 1977).

Tabel 1. Dosis Oksitetrasiklin untuk berbagai hewan.

Hewan	Dosis mg/kgBB	Cara pemberian
Kuda	4,5	IV atau IM
Hewan besar	6,6 - 11	IV atau IM
Hewan kecil	11	IM
Unggas	2 - 11	IM sekali pemberian
Semua spesies	10	IV atau IM

Sumber: Anonimus, 1979.

Dalam penelitian teratologi perlu diketahui tentang pertumbuhan, perkembangan dan struktur serta fungsi dasar tubuh hewan uji secara umum. Dalam hal ini adalah mamalia. Pada ruang lingkup yang lebih khusus uji teratologi menerangkan pertumbuhan dan perkembangan tubuh mamalia pada periode prenatal secara umum (Setokusumo, 1986).

Tahap-tahap kritis untuk timbulnya kelainan struktural pada umumnya terjadi selama periode organogenesis (proses pembentukan organ), oleh sebab itu periode organogenesis penting diketahui. Urutan organogenesis pada hewan mencit, tikus, hamster, marmut, kelinci, anjing, babi, kera dan manusia adalah serupa tetapi hal ini tergantung pada lama kebuntingannya (Tadjudin dan Soeradi 1981).

### Embriogenesis.

Proses embriogenesis pada mamalia dimulai dari pertemuan gamet jantan dan betina sehingga terbentuk zigot dan kemudian akan mengalami pembelahan. Zigot membelah beberapa kali sampai terdiri dari berpuluh sel kecil yang disebut blastomere. Pembelahan itu bisa meliputi seluruh bagian, bisa pula hanya sebagian kecil zigot. Selanjutnya akan terbentuk suatu bentukan seperti bola tidak berongga yang disebut morula dan bila sel-sel tersebut mengalami pembelahan, akan menyusun diri membentuk central cavity. Stadium ini disebut blastocyst. Hanya sekelompok sel-sel pada satu kutub dari blastocyst yang membentuk embrio yaitu massa sel dalam (inner cell mass). Lapisan perifer dari sel-sel tersebut yaitu tropoblast yang kelak akan menjadi placenta. Villi tumbuh pada permukaannya dan menembus uterus. Sel-sel pada bagian bawah massa sel dalam berdeferensiasi menjadi endoderm dan suatu ruang kecil yaitu kuning telur (yolk sac) terbentuk di tengahnya. Sel-sel selebihnya akan membentuk ektoderm dan mesoderm. Dua lapis sel yang terletak diantara 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, menyebar diantara endoderm dari kuning

telur dan ektoderm yang membentuk permukaan dari cakram embrio. Bila penyebaran dilanjutkan, akan terbentuk suatu lapisan dibawah tropoblastic ektoderm dan akan menjadi korion yang terdiri dari ektoderm dan mesoderm. Sel-sel mesoderm juga mengelilingi endoderm dari kuning telur dan ektoderm yang membatasi kantung amnion. Suatu kelompok sel mesoderm yaitu batang tubuh tumbuh diantara cakram embrio dan korion. Suatu evaginasi endodermal tumbuh ke dalamnya dari bagian posterior kuning telur. Evaginasi ini dan mesoderm di sekelilingnya membentuk alantois (Smith, 1968).

Semua extra embryonic membrane dari amnion, korion allantois dan kuning telur sekarang telah terbentuk dan embrio mulai membentuk diri. 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. Bagian lateral dari lempeng saraf menonjol menjadi sepasang lipatan saraf yang lambat laun akan menyatu. Bagian dari lipatan tersebut akan menjadi tabung saraf yang akan berdeferensiasi menjadi korda spinalis dan otak. Bagian luar sisa dari permukaan ektoderm menjadi epidermis dari kulit. Sel-sel ektoderm yang berasal dari apeks pada tiap lipatan saraf membentuk suatu tonjolan yaitu tepi saraf pada tiap sisi tabung saraf (Smith, 1968).

Bagian anterior dari usus primitif, usus depan ber-

deferensiasi menjadi faring, oesophagus, lambung dan sebagian kecil dari duodenum. Sisa dari usus primitif, usus belakang membentuk sebagian besar saluran usus dan kloaka (Smith, 1968).

Mesoderm menyebar dari primitive streak, bagian lateralnya terbelah menjadi dua lapisan. Bagian dari mesoderm disebut lateral plate dan ruang diantara lapisan disebut dengan extra embryonic coelom, yang nantinya akan bersatu dengan extra embryonic coelom atau kantung korion 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 dermsis kulit, beberapa bermigrasi di sekeliling tabung sarap dan notochord berdeferensiasi menjadi columna vertebralis dan sebagian besar tengkorak dan sisanya membentuk myotom.

Nephrogenic ridge yang berasal dari mesoderm akan berdeferensiasi menjadi ginjal. Seluruh sistim sirkulasi tumbuh dari mesoderm. Sepasang pembuluh yang akan berubah menjadi jantung tumbuh dibagian anterior cakram embrio. Lipatan berikutnya yang membentuk embrio menyebabkan pembuluh-pembuluh ini terletak di bagian depan embrio dan bersatu membentuk cardiac tube. Secara perlahan cardiac tube berdeferensiasi menjadi jantung

dewasa (Smith, 1968).

Notochord menjadi poros antero-posterior embrio sebagai penunjang tubuh primer. Sel-sel mesenchyme disebut juga jaringan pengikat dan penunjang primitif. Sel-selnya datang dari berbagai daerah mesoderm. Sel-sel mesenchyme menumbuhkan: sel endothelium yang akan menjadi tunica intima pembuluh darah; Chondroblast yang akan menumbuhkan chondrosit dan bahan dasar kartilago; Lipoblast yang menumbuhkan liposit (sel lemak); Fibroblast yang akan menumbuhkan fibrosit, histiosit dan serat-serat bahan dasar jaringan pengikat; Osteoblast yang akan menumbuhkan osteosit dan bahan dasar tulang; Makrophage akan menumbuhkan pagosit; Hemocytoblast menumbuhkan eritrosit, monosit, limposit; Myoblast akan menumbuhkan sel otot lurik, polos dan jantung. Pembentukan dan pertumbuhan tulang di sini ada dua cara yaitu: secara membranous yakni pembentukan tulang dengan jalan transformasi jaringan pengikat fibrosa. Secara endochondral, adalah pembentukan tulang dengan jalan transformasi tulang rawan.

Pertumbuhan secara endochondral terdapat pada tulang sebelah dalam tubuh, seperti vertebrae, costae, extrimitas dan sternum. Proses penulangan diawali dengan masuknya pembuluh darah membawa bahan tulang (ossein dan mineral) ke jaringan tulang rawan, hadirnya osteoblast di situ disusul dengan hadirnya pula chondroblast yang meresap ke tulang rawan yang dirombak.

Chondrosit menyusun diri menjadi jejeran lurus, disusul dengan masuknya bahan kapur dan mineral lain ke matrix. Tulang akan terdiri dari lapisan-lapisan yang sebagian besar disusun menurut lingkaran membentuk sistim Havers. Di dalam lacunae terletak osteosit-osteosit (Yatim, 1984).

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

a. Tingkat pra-deferensiasi.

Tingkat pra-deferensiasi ini berlangsung pada saat pembuahan sampai pada pembentukan lempeng-lempeng benih (germ layers). Pada golongan mamalia seperti pada Hamster dan mencit terjadi 5 hari setelah konsepsi, kelinci 9 hari, kera 10 hari, rat 8 hari dan manusia 11 hari atau 12 hari setelah konsepsi (Wilson, 1964).

Pada umumnya zat teratogen yang bekerja pada tingkat pra-deferensiasi ini tidak menimbulkan kelainan-kelainan. Pada saat ini embrio mampu mengatur keseimbangan. Zat-zat itu hanya melalui beberapa sel. Zat teratogen ini ada yang tetap tinggal di dalam jaringan induknya dan baru akan menjadi aktif apabila kepekaan embrio meningkat pada tingkat kedua perkembangan (Langman, 1975).

b. Tingkat deferensiasi awal.

Tingkat deferensiasi awal ini sel-sel sudah mulai

menampakkan perbedaan morfologi yang nyata sebagai akibat perubahan-perubahan kimiawi. Pada tingkat deferensiasi ini kebanyakan zat-zat teratogen sangat efektif dan banyak menghasilkan kelainan-kelainan. Jenis kelainan yang dihasilkan tergantung pada organ yang paling peka pada saat zat teratogen tersebut bekerja. Hal ini dengan jelas diperlihatkan dengan memberi tikus-tikus makanan yang kekurangan asam pteroil glutamat. Kelainan yang ditimbulkannya sejak hari ketujuh hingga hari kesembilan.

Kelainan saluran kemih dan jantung serta pembuluh-pembuluh darah lainnya dapat ditimbulkan sejak hari kesembilan hingga hari kesebelas. Kelainan rangka sejak hari kesebelas hingga hari keempat belas (Langman, 1975).

c. Tingkat organogenesis lanjut.

Pada tingkat organogenesis lanjut atau masa janin ini ditandai dengan perkembangan alat-alat tubuh, kepekaan terhadap zat teratogen menurun dengan cepat. Sebaian alat-alat tubuh seperti otak kecil, kulit, otak besar dan sebagian susunan kemih serta kelamin masih terus mengalami deferensiasi. Oleh karena itu sebagian dari alat-alat tubuh tersebut tetap peka terhadap pengaruh faktor teratogenic sampai tingkat akhir kehamilan (Langman, 1975).

### **Mekanisme aksi tetrasiklin.**

Antibiotika golongan tetrasiklin mempunyai pengaruh terhadap pertumbuhan dengan jalan mempengaruhi komponen ekstraseluler. Tetrasiklin telah diketahui mempengaruhi mineralisasi jaringan, bahan tersebut dapat menghambat pertumbuhan dan menyebabkan hypoplasia. Pada penelitian secara in vitro, cara kerja tetrasiklin pada tulang fetus mencit sebagai target organ. Aksi primer dari obat ini adalah menyebabkan kristalisasi mineral tulang. Obat ini tampaknya mengadakan kompetisi dengan ion-ion anorganik dalam membangun mineral tulang (Kaitila, 1971; Saxen and Kaitila, 1972).

### **Siklus estrus mencit.**

Estrus atau birahi adalah salah satu tingkah laku seksual yang mana hewan dalam keadaan siap secara fisiologis untuk berkopulasi bila dikawini pejantan (Sorensen, 1979). Gejala birahi timbul disebabkan oleh kadar estrogen yang tinggi di dalam darah pada fase folikuler (Partodiharjo, 1982).

Pada mencit ovulasi tidak dipengaruhi oleh adanya kopulasi, tetapi ovulasi terjadi secara berkala menurut interval tertentu. Pada mencit biasanya terjadi antara 8 sampai 11 jam setelah terlihat adanya gejala birahi (Hafez, 1970).

Siklus estrus ini akan mempengaruhi perubahan-perubahan yang terjadi pada vagina, uterus dan tuba

fallopian juga disertai adanya tanda-tanda dari luar, tetapi sulit untuk dijadikan suatu pegangan (Wilson, 1964).

Perubahan sekresi hormon dari ovarium dapat menyebabkan perubahan susunan epitel vagina pada mencit, maka perubahan susunan dan bentuk epitel vagina dapat digunakan untuk menentukan periode siklus birahi (Hafez, 1970; Partodiharjo, 1982).

Pada mencit siklus estrus dibagi dalam empat periode. Masing-masing periode birahi ini didasarkan pada pemeriksaan hapusan vagina dan perubahan epitel (Hafez, 1970).

Periode proestrus akan terlihat adanya sel epitel yang berinti dalam jumlah banyak, bentuk seperti koma memanjang. Akhir dari periode proestrus, inti sel-sel epitel terlihat tidak jelas dan ovulasi akan terjadi segera (Toelihere, 1981). Periode estrus akan terlihat adanya sel epitel yang mengalami kornifikasi. Periode metestrus ditandai adanya peningkatan jumlah leukosit diantara sel-sel yang mengalami kornifikasi. Periode diestrus ditandai adanya banyak sel-sel leukosit dan sel epitel dalam jumlah sedikit (Hafez, 1970; Toelihere, 1981).

Periode proestrus dan estrus masing-masing berlangsung selama 12 jam, periode metestrus berjalan selama 21 jam, sedangkan periode diestrus berjalan selama

57 jam (Hafez, 1970).

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

BAB III  
MATERI DAN METODE

**Tempat dan waktu penelitian.**

Penelitian dilakukan di rumah jalan Karangrejo IV/31 Surabaya. Penelitian ini mulai dilakukan tanggal 5 Juni 1991 sampai dengan 21 Oktober 1991.

**Materi penelitian.**

**1. Hewan percobaan.**

Penelitian menggunakan hewan percobaan mencit. Hewan percobaan diperoleh dari Laboratorium Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini berumur antara dua sampai tiga bulan, berat badan antara 20 sampai 30 gram.

Penelitian ini menggunakan 90 ekor mencit betina dan 18 ekor mencit jantan yang tidak ditentukan umurnya dan berat badannya. Selanjutnya mencit betina dipisahkan dengan mencit jantan pada kandang tersendiri. Pakan yang diberikan berupa bahan komersial Par G produksi Comfeed. Air minum dari PDAM.

**2. Alat-alat penelitian.**

Kandang dibuat dari kawat loket dengan sistim baterai. Ukuran setiap kolom panjang 15 Cm, lebar 10 Cm

tinggi 10 Cm. Setiap kelompok perlakuan masing-masing 30 kolom. Tempat makanan dan minuman yang digunakan adalah pot obat plastik. Mencit ditimbang secara kasar dengan menggunakan timbangan roti, untuk menimbang anak mencit yang baru lahir digunakan timbangan Sartorius. Mencit disuntik oksitetrasiklin secara intramuskuler dengan menggunakan spuit tuberkulin.

### 3. Bahan-bahan penelitian.

Dalam penelitian ini digunakan Terramycin buatan Pfizer yang mengandung 50 mg oksitetrasiklin per mililiter. Sebagai kelompok kontrol disuntikkan larutan NaCl fisiologis steril. Penyimpanan fetus yang mati setelah lahir digunakan formalin. Larutan ether digunakan untuk mematikan anak mencit atau yang ada kelainan.

### Metode Penelitian.

#### 1. Perkawinan.

Sebelum penelitian dimulai dilakukan adaptasi terhadap mencit di dalam kandang yang baru selama satu minggu. Kemudian dilakukan hapusan vagina, jika di dalam hapusan vagina dijumpai mencit betina yang estrus, mencit ini dikumpulkan dengan mencit jantan. Dua puluh empat jam kemudian dilihat vaginanya. Bila didapatkan adanya copulatory plug berarti telah terjadi kopulasi.

Jika tidak didapatkan copulatory plug, maka adanya kopulasi ditentukan dengan jalan mengadakan pemeriksaan hapusan vagina pada mencit yang telah dikawinkan, jika pada hapusan vagina ini didapatkan spermatozoa maka kopulasi sudah terjadi. Adanya copulatory plug atau spermatozoa pada hapusan vagina dihitung hari kenol kebuntingan. Setelah diadakan perkawinan, pada kandang ditulis kelompoknya, tanggal awal kebuntingan dan tanggal kelahiran.

## 2. Pengelompokan.

Pengambilan sampel dilakukan pada 30 ekor mencit betina dan diambil dengan undian secara acak. Mencit setelah diundi secara acak diletakkan dalam kandang sistim baterai. Setiap ruang berisi satu ekor mencit betina. Setiap ruang yang berisi satu ekor mencit betina diberi label yang berisi tanggal awal kebuntingan, tanggal penyuntikan dan tanggal kelahiran. Kelompok ini dinamakan kelompok pertama. Setelah kelompok pertama diberi perlakuan, kemudian mencari lagi 30 ekor mencit betina untuk kelompok kedua dan 30 ekor mencit betina untuk kelompok ketiga. Pembagian kelompok tersebut adalah:

Kelompok pertama: terdiri atas 30 ekor mencit yang dibagi lagi menjadi tiga subkelompok, 10 ekor subkelompok pertama sebagai kelompok kontrol disuntik

dengan larutan NaCl fisiologis steril 0,05 ml/hari secara intramuskuler berturut-turut selama lima hari. Sepuluh ekor subkelompok kedua sebagai kelompok perlakuan pertama disuntik dengan oksitetrasiklin 0,2 mg/hari secara intramuskuler berturut-turut selama lima hari. Sepuluh ekor subkelompok ketiga sebagai kelompok perlakuan kedua disuntik dengan oksitetrasiklin 0,5 mg/hari secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Penyuntikan kelompok pertama ini dilakukan pada mencit dengan umur kebuntingan mulai hari ketiga hingga hari ketujuh.

Kelompok kedua: terdiri dari 30 ekor mencit betina yang dibagi lagi menjadi tiga subkelompok, sepuluh ekor subkelompok pertama sebagai kelompok kontrol disuntik dengan larutan NaCl fisiologis steril 0,05 ml/hari secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Sepuluh ekor subkelompok kedua sebagai kelompok perlakuan pertama disuntik dengan oksitetrasiklin 0,2 mg/hari secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Sepuluh ekor subkelompok ketiga sebagai kelompok perlakuan kedua disuntik dengan oksitetrasiklin 0,5 mg/hari secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Penyuntikan kelompok kedua ini dilakukan pada mencit dengan umur kebuntingan mulai hari kedelapan sampai hari keduabelas.

Kelompok ketiga : terdiri dari 30 ekor mencit betina yang dibagi lagi menjadi tiga subkelompok, sepuluh ekor subkelompok pertama sebagai kelompok kontrol disuntik dengan 0,05 ml/hari larutan NaCl fisiologis steril secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Sepuluh ekor subkelompok kedua sebagai kelompok perlakuan pertama disuntik dengan oksitetrasiklin 0,2 mg/hari secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Sepuluh ekor subkelompok ketiga sebagai kelompok perlakuan kedua disuntik dengan oksitetrasiklin 0,5 mg/hari secara intramuskuler berturut-turut selama 5 hari. Penyuntikan kelompok ketiga ini dilakukan pada mencit dengan umur kebuntingan mulai hari ketigabelas sampai hari ketujuhbelas.

### 3. Pemeriksaan dan pengumpulan data.

Setelah fetus dilahirkan dihitung jumlahnya baik yang hidup maupun yang mati. Penghitungan berat lahir dilakukan segera setelah fetus dilahirkan. Setelah penimbangan dilakukan pemeriksaan dengan kaca pembesar pada fetus terutama pada jari-jari kaki dan pada ekor untuk mengetahui adanya abnormalitas.

### 4. Peubah yang diamati.

Peubah yang diamati dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Frekuensi atau kejadian teratologi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.
- b. Perbedaan rataan berat lahir antara kelompok kontrol dengan masing-masing kelompok perlakuan.
- c. Perbedaan kerentanan terhadap oksitetrasiklin pada berbagai periode kebuntingan.

#### **Rancangan Penelitian dan Analisa Data.**

Rancangan parametrik menggunakan rancangan acak kelompok pola faktorial  $3 \times 3$  dengan ulangan 10, analisis data menggunakan uji F. Apabila terdapat perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji BNT (Beda Nyata Terkecil). Analisis non parametriknya menggunakan uji Kruskal-Wallis.

BAB IV  
HASIL PENELITIAN

**Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir.**

Pada hasil penelitian ini prosentase abnormalitas pada anak mencit dari induk yang disuntik oksitetrasiklin dengan dosis 0,2 mg/hari dan 0,5 mg/hari serta disuntik NaCl fisiologis 0,05 ml/hari (kontrol) secara intramuskuler dapat dilihat pada Tabel 2, 3 dan 4.

Tabel 2. Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada kebuntingan hari ketiga sampai ketujuh.

n	Kontrol	0,2 mg/hari	0,5 mg/hari
1.	0	0	0
2.	0	0	0
3.	0	0	0
4.	0	0	0
5.	0	0	0
6.	0	0	0
7.	0	0	0
8.	0	0	0
9.	0	0	0
10.	0	0	0

Tabel 3. Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada kebuntingan hari kedelapan sampai duabelas.

n	Kontrol	0,2 mg/hari	0,5 mg/hari
1.	0	0	0
2.	0	0	0
3.	0	0	14,3
4.	0	0	0
5.	0	0	33,3
6.	0	0	25
7.	0	0	0
8.	0	0	0
9.	0	0	0
10.	0	0	0

Tabel 4. Prosentase abnormalitas pada anak mencit yang lahir dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada kebuntingan hari ketigabelas sampai ketujuh belas.

n	Kontrol	0,2 mg/hari	0,5 mg/hari
1.	0	0	0
2.	0	0	0
3.	0	0	0
4.	0	0	0
5.	0	0	0
6.	0	0	0
7.	0	0	0
8.	0	0	0
9.	0	0	0
10.	0	0	0

Keterangan: Pemberian oksitetrasiklin pada kebuntingan hari ketiga sampai tujuh dan kebuntingan hari ketigabelas sampai tujuh belas tidak terdapat adanya abnormalitas atau kelainan. Pemberian oksitetrasiklin pada kebuntingan hari kedelapan sampai duabelas terlihat adanya kelainan.

**Rataan berat lahir anak mencit.**

Pada hasil penelitian rata-rata berat lahir anak mencit dari induk yang disuntik oksitetrasiklin dengan dosis 0,2 mg/hari dan 0,5 mg/hari serta disuntik NaCl fisiologis 0,05 ml/hari (0 mg/hari OTC) secara intramuskuler dapat dilihat pada Tabel 5

Tabel 5. Rataan berat lahir anak mencit dari induk yang disuntik oksitetrasiklin pada berbagai dosis serta pada berbagai periode kebuntingan (dalam gram).

Dosis mg/hr	Lama kebuntingan		
	3 - 7 hari X ± SD	8-12 hari X ± SD	13-17 hari X ± SD
0	1,3535±0,0565(a)	1,3849±0,0963(a)	1,4698±0,1326(a)
0,2	1,0098±0,0912(b)	1,0117±0,0820(b)	1,0218±0,0680(b)
0,5	0,9265±0,1178(c)	0,9240±0,1032(c)	0,9716±0,0832(c)

Keterangan: Notasi huruf yang berbeda dalam satu kolom dan baris berarti berbeda sangat nyata ( $P < 0,01$ ).

Dari Tabel 5, setelah diadakan perhitungan statistik dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT), diperoleh hasil sebagai berikut: pemberian oksitetrasiklin pada masing-masing dosis memberikan perbedaan berat lahir anak mencit sangat nyata ( $P < 0,01$ ), sedangkan pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap berat lahir anak mencit pada berbagai periode kebuntingan tidak memberikan perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ).

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penggunaan obat-obat antibiaotika perlu diperhatikan dengan sungguh-sungguh, apalagi pemakaian pada hewan dalam keadaan bunting. Sebagai pengobatan antibakterial oksitetrasiklin akan ditemukan diseluruh tubuh dan masuk ke dalam sirkulasi darah fetus (Brander and Pugh, 1971). Hal inilah yang kadang-kadang dapat mempengaruhi pertumbuhan janin pada mencit yang sedang bunting.

Pemberian oksitetrasiklin dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan tulang. Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain faktor genetik, besarnya dosis yang diberikan, cara pemberian, saat pemberian serta lingkungan (Tadjudin dan Soeradi, 1981).

Secara keseluruhan pengamatan pada mencit bunting setelah diberi oksitetrasiklin secara intramuskuler tidak menunjukkan adanya kecacatan pada janin yang dilahirkan. Hal ini dapat dilihat pada hasil penelitian dengan memakai uji Kruskal-Wallis.

Pengamatan pada masa kebuntingan hari kedelapan sampai keduabelas dengan dosis 0,5 mg/hari oksitetrasiklin terlihat adanya kelainan janin mencit yang dilahirkan yaitu dengan berat badan 0,5876 gram serta ada yang tidak terbentuk tubuh bagian belakang (tulang

pelvis dan kaki belakang ). Hal ini secara statistik belum dapat dikatakan adanya kecacatan setelah pemberian oksitetrasiklin.

Peranan obat-obat antibiotika terhadap terjadinya kelainan perkembangan janin memang sampai saat ini masih sulit ditafsirkan. Sampai sekarang efek teratogenik oksitetrasiklin pada binatang percobaan belum diketahui secara jelas mekanisme kerjanya (Tadjudin dan Soeradi, 1981).

Pengamatan pada hasil penelitian rata-rata berat lahir anak mencit setelah pemberian oksitetrasiklin pada masa kebuntingan hari ketiga sampai hari ketujuh terlihat ada perbedaan yang nyata pada setiap peningkatan dosis yaitu dosis 0 mg / hari:  $1,3535 \pm 0,0565$  (a); dosis 0,2 mg/hari rata-rata berat lahir :  $1,0098 \pm 0,0912$  (b) dan dosis 0,5 mg/hari rata-rata berat lahir:  $0,9265 \pm 0,1178$  (c). Pada masa kebuntingan hari kedelapan sampai keduabelas dan masa kebuntingan hari ketigabelas sampai ketujuhbelas juga ada perbedaan yang nyata pada penurunan berat lahirnya setiap peningkatan dosis. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian oksitetrasiklin pada induk yang sedang bunting dapat mempengaruhi rata-rata berat lahir anak mencit. Timbulnya penurunan berat lahir ini berhubungan dengan dosis yang diberikan. Keadaan ini dipengaruhi oleh pembentukan kompleks kelat

dengan kalsium darah. Ikatan semacam ini sangat tidak larut di dalam air (Wilson, Gisvold and Doerge, 1977).

Tetrasiklin telah diketahui mempengaruhi mineralisasi jaringan dimana bahan tersebut menghambat pertumbuhan terutama jaringan tulang (Saxen and Kaitila, 1972). Pemberian oksitetrasiklin secara intravena akan mengakibatkan kadar kalsium dalam darah menurun (Button and Mulders, 1984).

Oleh sebab itu walaupun oksitetrasiklin memberikan hasil yang memuaskan dalam pengobatan, namun harus diperhatikan pemberiannya pada hewan yang sedang bunting.

## BAB VI

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian tentang pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap kejadian abnormalitas dan penurunan rata-rata berat lahir anak mencit yang dilahirkan, maka dapat disimpulkan:

1. Pemberian oksitetrasiklin pada induk mencit yang sedang bunting pada berbagai masa kebuntingan yaitu masa kebuntingan hari ketiga sampai ketujuh, hari kedelapan sampai keduabelas serta hari ketigabelas sampai ketujuhbelas tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap kejadian abnormalitas anak mencit yang dilahirkan.
2. Pemberian oksitetrasiklin dengan dosis yang berbeda yaitu dosis 0,2 mg/hari dan dosis 0,5 mg/hari pada induk mencit yang sedang bunting memberikan pengaruh yang sangat nyata terhadap penurunan rata-rata berat lahir anak mencit.
3. Tidak terdapat interaksi antara dosis dan masa kebuntingan terhadap kejadian abnormalitas serta penurunan rata-rata berat lahir anak mencit.

Berdasarkan pada hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disampaikan saran-saran sebagai berikut:

1. Mengadakan penelitian lebih lanjut dengan sampel

yang lebih banyak dan dengan dosis yang bervariasi.

2. Mengadakan penelitian pada berbagai hewan sehingga nantinya dapat diperoleh hasil yang lebih nyata.

## BAB VII

### RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 90 ekor mencit betina untuk mengetahui pengaruh oksitetrasiklin terhadap kejadian abnormalitas dan penurunan rataan berat lahir anak mencit.

Kelompok pertama terdiri atas 30 ekor mencit betina yang dibagi lagi menjadi tiga sub kelompok. Pembagiannya adalah 10 ekor diberi 0,05 ml/hari NaCl fisiologis (kontrol), 10 ekor diberi oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hari, 10 ekor diberi oksitetrasiklin 0,5 mg/hari. Kelompok pertama ini diberi perlakuan pada kebuntingan hari ketiga sampai ketujuh.

Kelompok kedua dan ketiga terdiri masing-masing 30 ekor mencit betina yang pembagiannya sama dengan kelompok pertama, tetapi kelompok kedua diberi perlakuan pada kebuntingan hari kedelapan sampai keduabelas dan kelompok ketiga diberi perlakuan pada kebuntingan hari ketigabelas sampai ketujuhbelas. Semua pemberian oksitetrasiklin dalam setiap perlakuan diberikan secara intramuskuler.

Pemeriksaan dan penimbangan dilakukan segera setelah janin mencit dilahirkan.

Analisis parametrik menggunakan rancangan acak kelompok pola faktorial 3 x 3 dengan ulangan 10. Analisis data menggunakan uji F. Analisis non parametrik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis.

Dari analisa non parametrik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis pada taraf signifikansi 1% didapatkan hasil bahwa pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hari, dosis 0,5 mg/hari pada masa kebuntingan hari ketiga sampai hari ketujuh; hari kedelapan sampai hari keduabelas dan hari ketigabelas sampai ketujuhbelas tidak memberikan perbedaan yang nyata terhadap kejadian abnormalitas janin yang dilahirkan ( $P > 0,05$ ).

Dari hasil analisa statistik dengan memakai uji F menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan masing-masing perlakuan terhadap penurunan rata-rata berat lahir anak menciit ( $P < 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alfonso, R.G. and N.H. Alfred. 1970. Remington's Pharmaceutical Science. Mack Publising Company Pennsylvania. 1222 - 1223.
- Anggorodi. 1979. Ilmu Makanan Ternak Umum. P.T. Gramedia Jakarta. 162 - 163.
- Anonimus. 1972. Farmakope Indonesia. 2nd Ed. Departemen Kesehatan Indonesia. Jakarta. 440 - 442.
- Anonimus. 1979. The Merck Veterinary Manual. A Hand Book of Diagnosis and Therapy for the Veterinarian. 5th Ed. Merck and Co. Inc. Rahway, N.J. U.S.A. 496 - 497 ; 1533 - 1534.
- Anonimus. 1987. Obat Hewan di Indonesia. P.T. Pfizer Indonesia Agricultural Devisian. 3 - 4.
- Bhattacharyya, G.K. dan R.A. Johnson. 1977. Statistical Concepts and Methods. John Wiley & Sons. New York. Santa Barbara. London. Sydney. Toronto. 533 - 537.
- ✓ Brander, G.C. and D.H. Pugh. 1971. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 2nd Ed. Baillere Tyndall. London. 345 - 358 ; 402 - 411.
- Bryant, M.C. 1972. Antibiotics and Their Laboratory Control. 2nd Ed. Butter Worths and Co. Ltd. London 156 - 169.
- Button, C. and M.S.G. Mülders. 1984. Am. J. Vet. Res. 45: 8. 1658 - 1659.
- Cahen, L.R. 1964. Evaluation of the Teratogenicity of Drugs. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 480 - 505.
- ✓ Daykin, P.W. 1960. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. Baillere Tyndal and Cox. London. 554.
- Hafes, E.S.E. 1970. Reproduction and Breeding Technicque for Laboratory Animals. Lea and Fibiger. Philadelphia. 107 - 117; 299 - 308.
- Kaitila, I. 1971. The Mechanism by which Tetracycline Hydrochlorid Inhibits Mineralization in Vitro. Biochim. Biophys. Acta : 584 - 594.
- Langman, J. 1975. Medical Embryology. 3th Ed. The Williams & Wilkins Company. Baltimore.
- ✓ Martindale. 1989. The Extra Pharmacopoeia. 29th Ed. The Pharmaceutical Press. London. 279 - 280.

- Partodihardjo. 1982. Ilmu Reproduksi Hewan. Mutiara. Bandung.
- Perancangan Percobaan. Rancangan Acak Kelompok, Rancangan Bujur Sangkar Latin, Percobaan Faktorial. UNAIR. Surabaya. 121 - 127.
- Price, K.E., Z. Zolli., I.C. Atkinson and H.G. Luther. 1957. Studies on the Inhibitory Action of Selected Divalent Cation for Oxytetracyclin. J. Ant. Chem. Vol. 7: 689 - 690.
- Rao, J.M. and R. Arulappu. 1982. Drug Use in Pregnancy. How to Avoid Problems. Med. Prog. 9(2): 27 - 31.
- Saxen, L. and I. Kaitila. 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.
- Setiabudi, R. 1980. Golongan Tetrasiklin dan Kloramphenicol. Farmakologi dan Terapi. Ed2. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran. UI. 527 - 532.
- Shulman, J.A. and T.F. Sellar. 1971. Other Important Antibiotics. Chemotherapy of Bacterial Infectious VII. Drill's Pharmacology in Medicine. 4th Ed. 1738 - 1743.
- Smith, V.W. 1968. General Zoology. W.B. Saunders Co. Philadelphia. London. Toronto. 576 - 584.
- Sorrensen, A.M. 1979. Animal Reproduction Principles and Practices. Mc Graw Hill. U.S.A. 431 - 436.
- Spinelli, J.S. 1978. Drug in Veterinary Practice. The C.V. Mosby Company. 49 - 50.
- Setokusumo, B.R. 1986. Masalah Pengaruh Lingkungan pada Perkembangan Embrio. Pidato Pengukuhan Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Airlangga University Press. Surabaya.
- Tadjudin, M.K. dan O. Soeradi. 1981. Kesulitan-kesulitan Pelaksanaan Uji Teratogenisitas. Medika. (9)(7): 610 - 612.
- Tjay, T.H. dan K. Rahardja. 1978. Obat-obat Penting. Kasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya. Ed 4. 65 - 93. Pangeran Jayakarta. Jakarta.
- Toelihere, M.R. 1981. Fisiologi Reproduksi pada Ternak. Penerbit Angkasa. Bandung. 21 - 63; 168 - 198; 300 - 314.

- Welch, H. 1954. Antibiotic Therapy Medical Encyclopedia. Inc. Blakisten Co. New York. 24 - 29; 231 - 243.
- ✓ William, G.H. 1965. The Tetracyclines, :M.L. Jones. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 3th Ed. Iowa - States University Press, Ames, Iowa, U.S.A. 531 - 538.
- Wilson, J.G. 1964. Embriological Consideration in Teratology. : J.G. Wilson & J. Warkany. Teratology Principle and Technicques. The University of Chicago Press, Chicago. London. 251 - 261.
- ✓ Wilson, C.O., O. Gisvold and R.F. Doerge. 1977. The Tetranal and Pharmaceutical Chemistry. J.B. Lippincott Company Philadelphia. Toronto. Toppan Company, Ltd. Tokyo. Japan. 306 - 309.
- Yatim, W. 1984. Embriologi untuk Mahasiswa Biologi & Kedokteran. Penerbit Tarsito Bandung.

Lampiran 1. Pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hari atau 0.05 ml/hari larutan Na Cl fisiologis (kelompok kontrol) pada berbagai umur kebuntingan.

No. induk	U m u r   k e b u n t i n g a n								
	hari ke 3 - 7			hari ke 8 - 12			hari ke 13 - 17		
	JML	CC	%CC	JML	CC	%CC	JML	CC	%CC
1.	9	-	0	5	-	0	6	-	0
2.	8	-	0	8	-	0	7	-	0
3.	12	-	0	9	-	0	4	-	0
4.	7	-	0	6	-	0	6	-	0
5.	7	-	0	5	-	0	6	-	0
6.	6	-	0	8	-	0	8	-	0
7.	6	-	0	7	-	0	8	-	0
8.	8	-	0	8	-	0	10	-	0
9.	6	-	0	6	-	0	4	-	0
10.	8	-	0	4	-	0	7	-	0

Keterangan : JML adalah jumlah anak yang dilahirkan.  
 CC adalah jumlah anak yang mengalami kecacatan atau kelainan.  
 %CC adalah prosentase kecacatan atau kelainan.

Lampiran 2. Pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hari (kelompok perlakuan I) pada berbagai periode kebuntingan.

No. induk	U m u r   k e b u n t i n g a n								
	hari ke 3 - 7			hari ke 8 - 12			hari ke 13 - 17		
	JML	CC	%CC	JML	CC	%CC	JML	CC	%CC
1.	9	-	0	7	-	0	8	-	0
2.	6	-	0	7	-	0	8	-	0
3.	4	-	0	6	-	0	9	-	0
4.	8	-	0	8	-	0	4	-	0
5.	7	-	0	7	-	0	7	-	0
6.	7	-	0	5	-	0	5	-	0
7.	6	-	0	9	-	0	8	-	0
8.	8	-	0	6	-	0	7	-	0
9.	7	-	0	7	-	0	6	-	0
10.	5	-	0	8	-	0	8	-	0

Lampiran 3. Pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hari (kelompok perlakuan I) pada berbagai periode kebuntingan.

No. induk	U m u r   k e b u n t i n g a n								
	hari ke 3 - 7			hari ke 8 - 12			hari ke 13 - 17		
	JML	CC	%CC	JML	CC	%CC	JML	CC	%CC
1.	4	-	0	8	-	0	8	-	0
2.	5	-	0	6	-	0	5	-	0
3.	6	-	0	7	1	14,3	5	-	0
4.	6	-	0	7	-	0	7	-	0
5.	5	-	0	3	1	33,3	7	-	0
6.	3	-	0	4	1	25	6	-	0
7.	0	-	0	6	-	0	8	-	0
8.	4	-	0	7	-	0	4	-	0
9.	3	-	0	5	-	0	5	-	0
10.	4	-	0	7	-	0	8	-	0









Lampiran 8. Rank prosentase abnormalitas akibat pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hari (perlakuan I) dan dosis 0,5 mg/hari (perlakuan II) pada periode kebuntingan hari ke 3 - 7; hari ke 8 - 12 dan hari ke 13 - 17.

U m u r   k e b u n t i n g a n		
hari ke 3 - 7	hari ke 8 - 12	hari ke 13 - 17
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	58	29
29	29	29
29	60	29
29	59	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
29	29	29
R : 580	R : 670	R : 580

lampiran 9. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak menciit yang dilahirkan. Untuk perhitungan ini lihat lampiran 4 (Bhattacharyya dan Johnson, 1977).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1) \\
 &= \frac{12}{90(90+1)} \left[ \frac{(1320)^2}{30} + \frac{(1320)^2}{30} + \frac{(1455)^2}{30} \right] - 3(90+1) \\
 &= \frac{12}{8190} (186727,50) - 273 \\
 &= 0,5934
 \end{aligned}$$

Dari tabel diperoleh  $X^2_{(2;0,05)} = 5,991$ . Karena nilai  $H < 5,991$  maka diputuskan untuk menolak Hipotesis yaitu pada pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hari ; dosis 0,2 mg/hari ; dosis 0,5 mg/hari tidak memberikan adanya pengaruh yang nyata dalam menimbulkan kecacatan pada anak menciit yang dilahirkan ( $P > 0,05$ ).

lampiran 10. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak menciit yang dilahirkan antara kelompok dengan dosis 0 mg/hari dengan kelompok dosis 0,2 mg/hari (lampiran 5).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1) \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[ \frac{(915)^2}{30} + \frac{(915)^2}{30} \right] - 3(60+1) \\
 &= \frac{12}{3660} (55815) - 183 \\
 &= 0
 \end{aligned}$$

Dari tabel diperoleh  $X^2_{(1;0,05)} = 3,84$ . Karena nilai  $H < 3,84$  maka diputuskan untuk menolak hipotesis yaitu pada pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hari dan dosis 0,2 mg/hari tidak memberikan pengaruh yang nyata dalam menimbulkan kecacatan pada anak menciit yang dilahirkan ( $P > 0,05$ ).

lampiran 11. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak mencit yang dilahirkan antara kelompok dengan dosis 0 mg/hari dengan kelompok dosis 0,5 mg/hari (lampiran 6).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1) \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[ \frac{(870)^2}{30} + \frac{(960)^2}{30} \right] - 3(60+1) \\
 &= \frac{12}{3660} (55950) - 183 \\
 &= 0,4426
 \end{aligned}$$

Dari tabel diperoleh  $X_{(1;0,05)}^2 = 3,84$ . Karena nilai  $H < 3,84$  maka diputuskan untuk menolak hipotesis yaitu pada pemberian oksitetrasiklin dosis 0 mg/hari dan dosis 0,5 mg/hari tidak memberikan pengaruh yang nyata dalam menimbulkan kecacatan pada anak mencit yang dilahirkan ( $P > 0,05$ ).

lampiran 12. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin terhadap abnormalitas pada anak menciit yang dilahirkan antara kelompok dengan dosis 0,2 mg/hari dengan kelompok dosis 0,5 mg/hari (lampiran 7).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1) \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[ \frac{(870)^2}{30} + \frac{(960)^2}{30} \right] - 3(60+1) \\
 &= \frac{12}{3660} (55950) - 183 \\
 &= 183,4426 - 183 \\
 &= 0,4426
 \end{aligned}$$

Dari tabel diperoleh  $\chi^2_{(1;0,05)} = 3,84$ . Karena nilai  $H < 3,84$  maka diputuskan untuk menolak hipotesis yaitu pada pemberian oksitetrasiklin dosis 0,2 mg/hari serta dosis 0,5 mg/hari tidak memberikan pengaruh yang nyata dalam menimbulkan kecacatan pada anak menciit yang dilahirkan ( $P > 0,05$ ).

lampiran 13. Perhitungan untuk mengetahui pengaruh pemberian oksitetrasiklin pada induk dengan berbagai umur kebuntingan terhadap abnormalitas anak mencit yang dilahirkan (lampiran 8).

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j^2}{n_j} - 3(N+1) \\
 &= \frac{12}{60(60+1)} \left[ \frac{(580)^2}{20} + \frac{(670)^2}{20} + \frac{(580)^2}{20} \right] - 3(60+1) \\
 &= \frac{12}{3660} (56085) - 183 \\
 &= 183,8852 - 183 \\
 &= 0,8852
 \end{aligned}$$

Dari tabel diperoleh  $X_{(2;0,05)}^2 = 5,99$ . Karena nilai  $H < 5,99$  maka diputuskan untuk menolak hipotesis yaitu pada pemberian oksitetrasiklin pada induk sedang bunting dengan berbagai umur kebuntingan tidak memberikan perbedaan yang nyata dalam menimbulkan kecacatan ( $P > 0,05$ ).

Lampiran 14. Rataan berat lahir anak menciit setelah diinjeksi oksitetrasiklin pada berbagai periode kebuntingan (dalam gram).

		FAKTOR A			Jumlah	X
		DOSIS OBAT (mg/hari)				
		0	0,2	0,5		
F A K T O R B	3 - 7 h a r i	1,3618	1,1373	0,8868		
		1,3983	0,9974	0,9054		
		1,3260	1,0686	0,8967		
		1,2972	1,0857	0,9698		
		1,3232	0,9769	1,1202		
		1,3536	1,1331	0,9385		
		1,4002	0,9204	0,8920		
		1,3352	0,8785	0,9225		
		1,4668	0,9667	0,6740		
	1,2731	0,9337	1,0589			
	$\Sigma X$	13,5354	10,1171	9,2648	32,8985	1,0966
	$\bar{X}$	1,3535	1,0098	0,9265		
l a m a k e b u n t i n g a n	8 - 12 h a r i	1,4076	1,0717	0,9313		
		1,3234	0,8751	0,8433		
		1,3033	0,9328	0,9187		
		1,3321	0,9989	0,9016		
		1,4536	0,9579	0,8525		
		1,2956	1,1521	0,7378		
		1,3681	0,9590	1,0676		
		1,3199	1,0386	0,9615		
		1,4369	1,0687	1,0876		
	1,6080	1,0623	0,9384			
	$\Sigma X$	13,8485	10,1171	9,2403	33,2059	1,1069
	$\bar{X}$	1,3849	0,0117	0,9240		
	13 - 17 h a r i	1,4771	1,0254	0,9118		
		1,3440	1,0463	0,9574		
		1,6977	0,9485	1,1138		
		1,5066	1,0027	1,0058		
		1,5290	0,9483	0,9520		
		1,3743	1,1490	0,8150		
		1,3766	0,9655	1,0796		
		1,2964	0,9681	0,9583		
		1,6609	1,0956	0,9542		
	1,4356	1,0682	0,9683			
	$\Sigma X$	14,6982	10,2176	9,7162	34,6320	1,1544
	$\bar{X}$	1,4698	1,0218	0,9716		
	Jumlah	42,0821	30,4330	28,2213	100,7364	
	$\bar{X}$ semua	1,4027	1,0144	0,9407		

Rumus-rumus yang dipakai dalam perhitungan :

FK = Faktor koreksi

$$= \frac{\left( \sum Y_{ijk} \right)^2}{a b n}$$

JKT = Jumlah Kwadrat Total

$$= \sum Y_{ijk}^2 - FK$$

JKA = Jumlah Kwadrat untuk semua taraf faktor A

$$= \frac{1}{b n} \sum_{i=1}^a \left( \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b Y_{ijk} \right)^2 - FK$$

JKB = Jumlah Kwadrat untuk semua taraf faktor B

$$= \frac{1}{a n} \sum_{j=1}^b \left( \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b Y_{ijk} \right)^2 - FK$$

JKP = Jumlah Kwadrat perlakuan

$$= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \left( \sum_{k=1}^n Y_{ijk} \right)^2 - FK$$

$$JKK = \frac{1}{a n} \sum_{k=1}^n \left( \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b Y_{ijk} \right)^2 - FK$$

JKAB = Jumlah Kwadrat untuk interaksi faktor A dan faktor B

$$= JKP - JKA - JKB$$

JKS = Jumlah Kwadrat sisa

$$= JKT - JKA - JKB - JKAB$$

## Daftar ANAVA

Sumber Variasi	db	J.K	K.T	F hit	F tabel
					0,05 0,01
Kelompok	(n-1)	JKK			
Perlakuan	(t-1)	JKP			
A	(a-1)	JKA	$\frac{JKA}{a-1}$	$\frac{KTA}{KTS}$	
B	(b-1)	JKB	$\frac{JKB}{b-1}$	$\frac{KTB}{KTS}$	
AB	(a-1)(b-1)	JKAB	$\frac{JKAB}{(a-1)(b-1)}$	$\frac{KTAB}{KTS}$	
Sisa	(n-1)(t-1)	JKS	$\frac{JKS}{(n-1)(t-1)}$		
Total	a.b.n - 1	JKT			

Keterangan : db : derajat bebas  
 JK : Jumlah Kwadrat  
 KT : Kwadrat Tengah  
 F tabel 5% dan 1% dilihat pada tabel F tergantung pada db.

Sumber : Kusriningrum, 1990

Hasil yang diperoleh dalam perhitungan adalah sebagai berikut :

$$FK = \frac{(100,7364)^2}{90}$$

$$= 112,7536$$

$$JKT = (1,3618)^2 + (1,3983)^2 + \dots + (0,9683)^2 - FK$$

$$= 4,5148$$

$$\begin{aligned} \text{JKK} &= \frac{(10,2108)^2 + (9,6906)^2 + \dots + (10,3465)^2}{3 \times 3} - \text{FK} \\ &= 0,0608 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKP} &= \frac{(13,5354)^2 + (10,0983)^2 + \dots + (9,7162)^2}{10} - \text{FK} \\ &= 3,7844 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKS} &= 4,5148 - 3,7844 - 0,0608 \\ &= 0,6696 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKA} &= \frac{(42,0821)^2 + (30,4330)^2 + (28,2213)^2}{10 \times 3} - \text{FK} \\ &= 3,6968 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKB} &= \frac{(32,8985)^2 + (33,2059)^2 + (34,6320)^2}{10 \times 3} - \text{FK} \\ &= 0,0570 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JKAB} &= 3,7844 - 3,6968 - 0,0570 \\ &= 0,0306 \end{aligned}$$

## Daftar ANAVA

Sumber Variasi	db	J.K	K.T	F hit	F tabel	
					0,05	0,01
Kelompok	9	0,0608				
Perlakuan	8	3,7844				
A	2	3,6968	1,8484	198,750**	3,11	4,88
B	2	0,0570	0,0285	3,065	3,11	4,88
AB	4	0,0306	$7,65 \times 10^{-3}$	0,823	2,48	3,56
Sisa	72	0,6696	$9,30 \times 10^{-3}$			
Total	89	4,5139				

Daftar ANAVA diatas menunjukkan bahwa pada perlakuan A  $F_{hitung}$  lebih besar  $F_{tabel}$  1%, perlakuan B  $F_{hitung}$  lebih kecil  $F_{tabel}$  5% dan pada interaksi antara perlakuan A dan B  $F_{hitung}$  lebih kecil  $F_{tabel}$  5%. Hal ini berarti ada perbedaan sangat nyata ( $P < 0,01$ ) pada perlakuan A, maka hipotesis diterima. Pada perlakuan B tidak ada perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ) serta interaksi antara perlakuan A dan B tidak ada perbedaan yang nyata ( $P > 0,05$ ).

Oleh karena perlakuan A berbeda sangat nyata maka untuk mengetahui dosis manakah yang memberikan hasil paling baik, selanjutnya dilakukan Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) dengan taraf signifikansi 1% dan 5%.

Uji BNT untuk perlakuan A.

$$\begin{aligned} \text{BNT 5\%} &= t_{5\%} (\text{db}) \text{ sisa } \sqrt{\frac{2KTS}{n.b}} \\ &= 1,993 \sqrt{\frac{2 \times 9,3 \times 10^{-3}}{10 \times 3}} \\ &= 0,0496 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{BNT 1\%} &= t_{1\%} (\text{db}) \text{ sisa } \sqrt{\frac{2KTS}{n.b}} \\ &= 2,646 \sqrt{\frac{2 \times 9,3 \times 10^{-3}}{10 \times 3}} \\ &= 0,0659 \end{aligned}$$

## Daftar Uji BNT

Perlakuan	$\bar{X}$	$\bar{X} - C$	$\bar{X} - B$	BNT 5%	BNT 1%
A	1,4027 (a)	0,4620**	0,3883**	0,0496	0,0659
B	1,0144 (b)	0,0737**			
C	0,9407 (c)				

Keterangan : Perlakuan A : kontrol  
 Perlakuan B : dosis obat 0,2 mg/hari  
 Perlakuan C : dosis obat 0,5 mg/hari  
 Tanda (\*\*) : sangat berbeda nyata