

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN DIETHYLTOLUAMIDE (DEET) TERHADAP
JUMLAH FETUS HIDUP DAN MATI PADA MENCIT
(*Mus musculus*) GALUR BALB/C**



Oleh :

CANDRA ARIKA KUSTIAWAN
TULUNGAGUNG-JAWA TIMUR

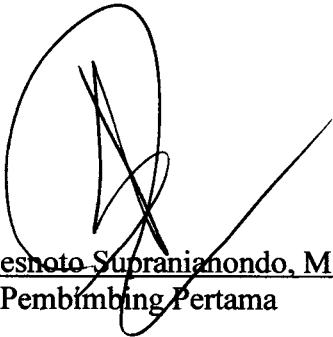
**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

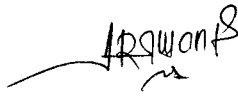
**EFEK PEMBERIAN DIETHYLTOLUAMIDE (DEET) TERHADAP
JUMLAH FETUS HIDUP DAN MATI PADA MENCIT
(*Mus musculus*) GALUR BALB/C**

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
Pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh:
CANDRA ARIKA KUSTIAWAN
NIM 060112875

Menyetujui
Komisi Pembimbing,


Dr. Koeshoto Supranigondo, MS, Drh
Pembimbing Pertama


Ira Sari Yudaniayanti, MP, 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 **Sarjana Kedokteran Hewan**

Menyetujui,
Panitia Penguji



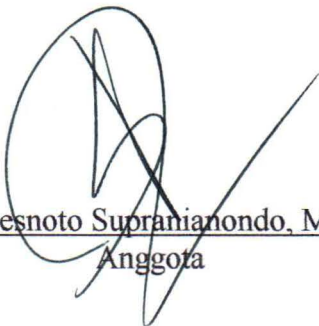
E. Bambang Sasongko T, MS, Drh
Ketua



Kadek Rachmawati, MKes, Drh
Sekretaris



Dr. Pudji Srianto, MKes, Drh
Anggota



Dr. Koesnoto Supranianondo, MS, Drh
Anggota



Ira Sari Yudaniayanti, MP, Drh
Anggota

Surabaya, 19 Agustus 2005
Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Airlangga
Dekan,



Prof. Dr. Ismudiono, MS, Drh.
NIP. 130687297

**EFEK PEMBERIAN DIETHYLTOLUAMIDE (DEET) TERHADAP
JUMLAH FETUS HIDUP DAN MATI PADA MENCIT
(*Mus musculus*) GALUR BALB/C**

Candra Arika Kustiawan

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian Diethyltoluamide (DEET) yang diberikan secara dermal terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah kematian fetus pada mencit (*Mus musculus*) galur Balb/C.

Pada penelitian ini menggunakan mencit betina galur Balb/C sebanyak 25 ekor yang telah dewasa kelamin. Mencit betina dikawinkan secara *monomating* (satu jantan dengan satu betina). Perlakuan diberikan secara dermal pada mencit betina bunting pada umur kebuntingan 6-15 hari dibagi menjadi satu kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan. Pada kontrol (P0) diberi ethanol dan pada perlakuan P1, P2, P3 dan P4 masing-masing diberi larutan Diethyltoluamide dengan konsentrasi 281, 25 mg/kg BB, 562, 5 mg/kg BB, 1125 mg/kg BB dan 2250 mg/kg BB. Umur kebuntingan 18 hari dilakukan bedah cesar untuk mengeluarkan fetus kemudian dilakukan pemeriksaan terhadap jumlah fetus yang hidup dan jumlah fetus yang mati.

Rancangan percobaan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Analisis yang digunakan adalah Analisis Varian dan apabila berbeda nyata dilanjutkan dengan uji jarak Duncan 5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa larutan Diethyltoluamide yang diberikan secara dermal dengan berbagai dosis tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah fetus mati.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan, sehingga Penulis dapat menyelesaikan penyusunan makalah yang berjudul **“Efek Pemberian Diethyltoluamide (DEET) Terhadap Jumlah Fetus Hidup dan Mati Pada Mencit (*Mus musculus*) Galur Balb/C”** ini dengan baik.

Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ismudiono, MS, Drh selaku dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya
2. Dr. Koesnoto Supranianondo, MS, Drh dan Ira Sari Yudaniayanti, MP, Drh selaku dosen pembimbing atas perhatian dan bimbingannya sehingga penyusunan makalah seminar ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Dr. Bambang Poernomo, MS, Drh atas bimbingan dan kesempatan untuk mengikuti penelitian ini.
4. Ayah (Kusno), Ibu (Arik Susiorahmi) dan saudaraku (Reny) atas segala do'a, perhatian, kasih sayang dan dukungan yang selalu menyertai penulis.
5. Rekan-rekan seperjuangan (Wiwik, Feby dan Iin) yang membantu penulis menyelesaikan rangkaian penelitian.
6. Moh. Noer selaku pemilik dan Prof. Dr. Arifzan Razak, MS, SpKg, drg selaku ketua Yayasan Kesejahteraan Mahasiswa Surabaya yang telah mengizinkan penulis tinggal di asrama sampai sekarang.

7. Terakhir, untuk sahabat-sahabatku dan rekan-rekan angkatan 2001 dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala bantuan, do'a dan dukungannya selama ini.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu masukan, kritik dan saran sangat diharapkan bagi kesempurnaan tulisan ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Pengetahuan. Amien.

Surabaya, Agustus 2005

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Hipotesis Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diethyltoluamide.....	5
2.2 Efek Fisiologis Diethyltoluamide (DEET).....	7
2.3 Absorpsi Diethyltoluamide (DEET) Pada Kulit	8
2.4 Fisiologi Kebuntingan Mencit.....	10
2.5 Periode Kritis Perkembangan Embrio.....	17

2.6 Mekanisme Teratogenitas	17
BAB III MATERI DAN METODE	21
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.2 Materi Penelitian	21
3.2.1 Sampel.....	21
3.2.2 Bahan.....	21
3.2.3 Alat	21
3.3 Metode Penelitian.....	22
3.3.1 Mengawinkan Mencit.....	22
3.3.2 Pembuatan Larutan.....	22
3.3.3 Cara Perlakuan	22
3.3.4 Pengamatan	23
3.4 Rancangan Penelitian	23
3.5 Kerangka Penelitian	23
BAB IV HASIL PENELITIAN	25
BAB V PEMBAHASAN	29
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	32
6.1 Kesimpulan	32
6.2 Saran.....	32
RINGKASAN	33
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN.....	38

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tanda dan Gejala Toksisitas	8
Tabel 4.1 Hasil Penelitian	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Diethyltoluamide.....	6
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Operasional.....	24
Gambar 4.1 Mencit Bunting yang Dibedah	27
Gambar 4.2 Uterus Berisi Fetus	27
Gambar 4.3 Fetus Hidup	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Prosedur Pembuatan Larutan.....	38
Lampiran 2 Tabel Jumlah Fetus Hidup.....	40
Lampiran 3 Tabel Jumlah Fetus Mati	41

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Saat ini, penggunaan Diethyltoluamide sebagai *insect repellent* sudah sangat umum digunakan oleh masyarakat. Hal ini disebabkan Diethyltoluamide merupakan pestisida yang mudah digunakan yaitu hanya dengan mengaplikasikannya pada kulit pemakai (Anonimus, 2002). Selain itu Diethyltoluamide tidak mencemari udara selayaknya obat nyamuk bakar dan sangat efektif untuk mengusir nyamuk.

Di pasaran Diethyltoluamide atau lazim disebut DEET dikenal dengan nama dagang Autan^R; DETA; DET; Detamide^R; Dieltamid^R; Diethyltoluamide; Diethyl-m-toluamide; ENT 20, 218; ENT 22542; Flypel^R; m-Delphene^R; m-Det; m-Deta, Metadelphene^R; MGK; Naugatuck DET^R; OFF^R; Repper-DET; Repladin Special^R (Anonim¹,1990). DEET juga mudah ditemui dalam berbagai bentuk seperti krim, minyak, *gel*, *spray*, *lotion*, *rollons*, *table cloth* dan *wristbands* dengan berbagai konsentrasi (Anonimus, 1990; Anonimus, 1990).

Diethyltoluamide sangat efektif untuk mengontrol terhadap gigitan lalat hitam, lalat rusa, lalat kuda, lalat pasir, kutu kucing, kutu anjing, agas, serangga ataupun nyamuk (Anonimus, 2002). Diethyltoluamide juga merupakan *insect repellent* yang paling efektif untuk mengusir nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes taeniorhynchus* (Anonimus, 1990).

Penggunaan DEET telah lama dihubungkan dengan resiko kesehatan terhadap pemakainya. Hal ini karena DEET merupakan senyawa yang bersifat toksik dan oleh WHO DEET dikelompokkan termasuk bahan berbahaya kelas III (Anonimus, 1990).

Penggunaan DEET sudah luas digunakan di Asia dan Amerika sebagai *insect repellent* dengan pemakai mencapai 200 juta orang (Anonimus, 1998). Banyaknya pemakai mengingatkan kita akan efek buruk yang ditimbulkan oleh DEET.

Berbagai penelitian menunjukkan efek buruk yang diakibatkan oleh DEET baik secara langsung atau tidak secara langsung antara lain kardiovaskular toksik, bradikardi, hipotensi, depresi CNS, ataksia, kejang, koma, perubahan mental, insomnia, *psycosis*, *seizure*, kesulitan bicara, tremor, dermatitis, anafilaksis, erupsi dan *erythema* (Anonimus, 2002).

Ketika mengoleskan DEET pada kulit, DEET masuk melalui kulit sehingga masuk ke aliran darah dan bagian tubuh lain termasuk otak dan plasenta (Anonimus, 2002). DEET yang terabsorpsi bisa diekskresikan melalui air susu, feses dan yang terbesar melalui urin (Anonimus, 1990). Studi yang dilakukan pada tikus bunting, DEET yang diberikan secara oral mampu mencapai fetus dengan melintasi plasenta dan bersirkulasi dalam darah fetus (Anonimus, 1990).

Dari hasil penelitian, DEET dapat mengakibatkan efek teratogenik dan embriotoksik pada embrio ayam *Whyte Leghorn* dengan 1, 27 mikromol DEET yang diberikan pada membran khorio allantois dalam berbagai waktu selama hari

ke-2 inkubasi. Sebanyak 41% embrio yang bertahan hidup, sebanyak 33% embrio mengalami malformasi, umumnya kejadian kardiovaskuler, muskuloskeletal dan kecacatan sistem syaraf pusat (Anonimus, 1990).

Penelitian yang dilakukan Robins dan Cherniak (1986) dalam Anonimus (1990) DEET yang diberikan pada hewan coba tidak menimbulkan efek embriotoksik. Tapi sebelumnya penelitian yang dilakukan oleh Gleiberman et al (1976) dalam Anonimus (1990) DEET yang diberikan pada hewan coba menimbulkan efek gonadotoksik dan embriotoksik.

Dari uraian diatas maka sangatlah penting untuk mengkaji efek pemberian Diethyltoluamide secara dermal selama periode organogenesis terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah fetus mati.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian Diethyltoluamide terhadap jumlah fetus hidup dan mati pada mencit galur Balb/C ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efek pemberian Diethyltoluamide terhadap jumlah fetus hidup dan mati pada mencit galur Balb/C.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terhadap masyarakat akan bahaya yang ditimbulkan oleh Diethyltoluamide, sehingga masyarakat akan lebih berhati-hati dalam penggunaannya. Jumlah fetus mati yang diamati diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai manifestasi akhir

perkembangan abnormal yang mungkin ditimbulkan oleh Diethyltoluamide yang terpapar pada waktu gravid.

1.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat efek pemberian Diethyltoluamide terhadap jumlah fetus hidup dan mati pada mencit galur Balb/C.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

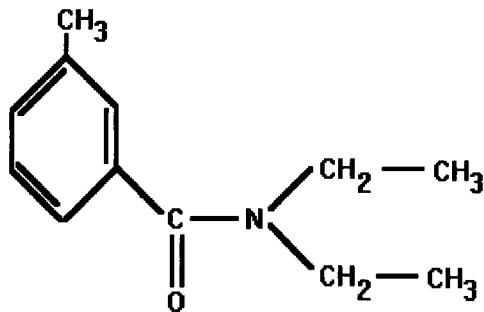
2.1 Diethyltoluamide (DEET)

Diethyltoluamide pertama kali dikembangkan oleh pemerintah Amerika Serikat pada tahun 1946 dan memperoleh hak paten dari EPA (*Environment Protection Agency*) pada tahun 1957. Diethyltoluamide mulai dikenalkan dan dikomersialkan ke publik mulai tahun 1957 (Anonimus, 2003). Nama Diethyltoluamide ditentukan oleh *American National Standards* dengan rumus empiris $C_{12}H_{17}NO$ dan berat molekul 191, 30. Fungsi utama dari Diethyltoluamide adalah sebagai *insect repellent* dan belum dimanfaatkan sebagai fungsi yang lain (Anonimus, 2000).

Diethyltoluamide merupakan pestisida yang efektif mengusir nyamuk dengan menghambat kemoreseptor pada antenanya yang distimulasi oleh asam laktat (Anonimus, 1998). Diethyltoluamide digunakan secara luas sebagai *insect repellent* yang sangat efektif untuk mengontrol terhadap gigitan lalat hitam, lalat rusa, lalat kuda, lalat pasir, kutu anjing, kutu kucing, agas, serangga atau nyamuk (Anonimus, 2002). Selain itu Diethyltoluamide sangat toksik bila terpapar secara intravena dan tidak terlalu toksik bila terpapar secara oral, dermal dan *ocular* (Sax dan Lewis 1989 dalam Anonimus (1989).

Diethyltoluamide sebagai *insect repellent* tersedia dalam bentuk larutan, minyak, *spray*, *rollons*, *wristbrand* dan konsentrat (Anonimus, 1990). Diethyltoluamide merupakan senyawa yang tidak berwarna, tidak berbau, mudah menguap, bersifat

lipofilik, larut dalam ethanol, kloroform, propilen glikol dan tidak larut dalam air dan gliserin (Anonimus, 1990, Anonimus, 1990). Diethyltoluamide mempunyai struktur kimia $C_{12}H_{17}NO$ dengan berat molekul 191, 30. Struktur kimia Diethyltoluamide diungkap dalam Anonimus, 1990 seperti tampak pada gambar 2. 1



Gambar 2. 1 Struktur Kimia Diethyltoluamide (Anonimus, 1990)

Metabolisme Diethyltoluamide berlangsung secara pelan masuk ke berbagai jaringan tubuh. Diethyltoluamide masuk ke dalam tubuh bisa melalui oral, intravena, kulit, mata, saluran pencernaan maupun saluran pernafasan dan menyebar ke seluruh bagian tubuh dan diekskresikan melalui susu, feses dan terbesar melalui urin (Anonimus, 2002). Menurut Hall *et al.* tahun 1975 dalam Anonimus (1990), DEET bisa masuk ke dalam tubuh fetus melalui plasenta.

Studi yang dilakukan Blomnguis *et al.* dalam Anonimus (2002), Diethyltoluamide - ^{14}C yang dimasukkan ke tubuh melalui suntikan intravena setelah ditelusuri kadar yang tinggi pada jaringan ditemukan pada hati, ginjal, kelenjar lakrimal dan mukosa nasal. Lambat laun konsentrasi ditemukan lebih tinggi pada

tiroid dan *brown fat* dari pada dalam sirkulasi darah. Konsentrasi tertinggi dan paling tetap yaitu pada kelenjar lakrimal. Konsentrasi pada fetus ditemukan lebih rendah dari pada pada induk. Ekskresi lebih cepat dari pada absorpsi dan sebagian besar diekskresikan dalam bentuk urin melalui ginjal. Sesudah 4 jam injeksi, sangatlah sedikit radioaktifitas yang ditemukan pada berbagai jaringan kecuali pada kelenjar lakrimal.

2.2 Efek Fisiologis Diethyltoluamide (DEET)

Menurut Anonimus (2002) efek klinis akibat pemberian Diethyltoluamide secara dermal adalah: tekanan darah rendah, rata-rata denyut jantung rendah, kehilangan keseimbangan, kejang, sakit perut, mual, muntah, bintik-bintik kemerahan pada kulit, alergi ataupun sakit gila paranoid jika aplikasi dermal berulang. Adapun tanda dan gejala toksisitas DEET tampak pada tabel 2. 1

Kardiovaskular toksik, CNS Toksik dan dermatologik toksik terjadi bila DEET digunakan dalam waktu yang lama dengan penggunaan diluar batas (Anonimus, 2002). Encephalopathy toksik merupakan gejala berat dan jarang terjadi. Hal ini dapat disebabkan akibat pemaparan DEET tunggal atau berulang dengan gejala: iritasi pada kulit, sulit bergerak, depresi pada sistem saraf pusat, gangguan pada CSF (*Cerebro Spinal Fluid*) dan adanya *sindrom reye* (keadaan hiperamonia berat, yang biasanya lebih banyak terjadi pada anak-anak perempuan terutama jika mengalami defisiensi *enzim ornithin-carbamoyl transferase*).

Tabel 2. 1Tanda dan gejala toksisitas DEET (Clem et al. dalam Anonimus, 2002)

Area yang terpengaruh	Tanda dan gejala
Kardiovaskuler	Tekanan darah rendah Rata-rata denyut jantung rendah
Dermatologik	Bintik-bintik kemerahan pada kulit Alergi
Sistem saraf	Kehilangan keseimbangan Kejang Berbicara seperti menelan Kejang pada otot Insomnia Gemetar (tremor) Sulit bergerak Gila Koma Kurang reflek
Sistem pernafasan	Kesulitan bernafas Aspiksia
Sistem Pencernaan	Muntah Sakit perut diare

2.3 Absorpsi Diethyltoluamide (DEET) Pada Kulit

Diethyltoluamide bisa terabsorpsi melalui kulit. Salah satu studi melaporkan bahwa 17% DEET diabsorpsi dalam sirkulasi sistemik setelah diaplikasikan pada permukaan kulit bagian dalam dari siku sejumlah 4 mcg/cm^2 pada 4 orang sukarelawan (Anonimus, 2002).

Pada studi lain yang menggunakan 50% solusio dari DEET yang diberikan secara topikal sebanyak 1 ml solusio, kurang lebih 50% terabsorpsi. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat absorpsi sistemik dan resiko keracunan DEET adalah jumlah

insect repellent, pengaplikasian *repellent* pada kulit rusak atau luka abrasi, frekwensi pemberian dan luas permukaan yang diberi *repellent* (Anonimus, 2002).

Studi yang dilakukan pada tikus betina bunting memperlihatkan DEET melewati plasenta. Residu DEET ditemukan tetap ada pada tubuh anaknya selama 3 bulan setelah kelahiran. Induk tikus ini sebelumnya diberikan DEET sejumlah 1000 mg/kg BB. Studi lainnya yang dilakukan pada hewan coba dilaporkan terdapat efek embriotoksik (Anonimus, 2002).

Diethyltoluamide terabsorpsi baik melalui kulit maupun saluran pencernaan. Konsentrasi puncak pada plasma mencapai 1 jam. 50% DEET yang terabsorpsi diekskresi selama 5 hari. Konsentrasi dalam darah kurang lebih 0,3 mg/dL setelah beberapa jam usai aplikasi secara dermal. Konsentrasi DEET dalam darah tergantung seberapa besar DEET terabsorpsi. Maksimum penetrasi dermal terjadi selama 24 jam dan tergantung larutan serta spesies. Penetrasi dermal dapat mencapai 77% dari dosis yang digunakan dan sisanya menguap (Anonimus, 1990).

Toksisitas akut DEET dilaporkan pada beberapa spesies dengan pemberian secara dermal masing-masing LD₅₀ : 4,5 g/kg BB pada mencit betina maupun jantan; 5 g/kg BB pada tikus jantan maupun betina dan 3,18 g/kg BB pada kelinci jantan maupun betina (Anonimus, 1990). Tanda-tanda dan gejala dari keracunan DEET adalah lakrimasi, depresi, gangguan pada kelenjar prostat, gemetar, kejang, kegagalan respirasi dan kegagalan jantung (Anonimus, 1990).

2.4 Fisiologi Kebuntingan Mencit (*Mus musculus*)

Proses pembuahan merupakan penggabungan antar sel jantan dan sel telur yang berlangsung dalam rongga saluran tuba fallopi sebagai hasil kopulasi. Proses ini menghasilkan zigot dan pada saat ini hewan betina dikatakan bunting. Menurut Jacoby dan Fox (1984) bahwa 7–8 jam setelah terjadinya kopulasi pada mencit akan disusul dengan terbentuknya sumbat vagina dan selanjutnya akan disusul terjadinya ovulasi ada 8–20 jam kemudian. Ovulasi sempurna setelah 11 jam dari awal estrus dan telur yang dihasilkan akan mencapai tuba fallopi pada akhir fase metestrus. Sedangkan menurut Knobil *et al.* (1988) bahwa 24 jam setelah terbentuknya sumbat vagina dapat dianggap sebagai awal dari suatu kebuntingan dari mencit.

Setelah terjadi kopulasi, spermatozoa masuk ke dalam tuba fallopi dan bertemu dengan sel telur untuk melakukan fertilisasi pada bagian ampula. Sebelum mampu membuahi sel telur, spermatozoa selama dalam saluran tuba fallopi mengalami proses kapasitasi dan reaksi akrosom (Susanto, 1985).

Setelah terjadi fertilisasi sel telur oleh spermatozoa maka akan terbentuk zigot. Zigot yang terbentuk akan mengalami beberapa pembelahan sampai terdiri dari berpuluh–puluh sel kecil yang disebut blastomer. Blastomer membelah membentuk bentukan seperti bola yang tidak berongga dan disebut sebagai morula. Morula akan membelah dan menyusun diri membentuk rongga berpusat sehingga membentuk blastosis. Waktu yang dibutuhkan pembentukan embrio mencit stadium 2 sel adalah satu hari, 2,5 hari untuk embrio stadium 8 sel, umur 3 hari sudah masuk dalam uterus dan blastosis terbentuk 3,5 hari setelah fertilisasi (Partodiharjo, 1992).

Pada mencit periode kebuntingan menurut sukra (1981) dan langman (1975) dibagi menjadi 4 tahap dengan urutan sebagai berikut :

1. Tahap Pradiferensiasi.

Merupakan periode preimplantasi yang dimulai dari pertemuan gamet jantan dan gamet betina yang membentuk zigot. Zigot akan mengalami pembelahan secara cepat menghasilkan blastomer. Blastomer selanjutnya akan berkembang menjadi morula oleh karena terbentuknya rongga berisi cairan disebut blastosis. Blastosis akan mengalami implantasi ke dalam endometrium kornua uteri. Pembelahan sejak dari zigot sampai terjadi blastosis memerlukan waktu 2,5–4 hari. Sedangkan implantasi kedalam endometrium kornua uteri terjadi 4–5 hari setelah fertilisasi.

2. Periode Diferensiasi.

Merupakan periode pembentukan dua atau tiga lapis cakram embrio (*embrio disc*) yang terdiri atas ektoderm, mesoderm dan endoderm.

3. Periode Organogenesis

Tiap cakram embrio akan berkembang menjadi sejumlah jaringan dan organ-organ yang khas. Pada periode organogenesis embrio paling peka terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan sebagian besar kelainan bawaan yang nampak pada waktu lahir disebabkan pengaruh buruk yang terjadi pada masa kritis ini. Pengetahuan organogenesis akan banyak membantu mengenali saat timbulnya kelainan tertentu.

4. Periode Perkembangan Janin

Ditandai oleh daya penyempurnaan jaringan dan organ-organ viseral serta pertumbuhan tubuh, sedangkan proses diferensiasi lebih lanjut kurang menonjol. Selama masa ini hanya sedikit kelainan yang dapat terjadi. Hal ini biasanya karena adanya kematian sel yang disebabkan oleh faktor-faktor sitotoksik yang dapat mengakibatkan gangguan fungsional setelah anak lahir. Pada mencit lama kebuntingan berkisar antara 19 sampai 21 hari dengan jumlah kelahiran antara 6 sampai 15 ekor (Smith dan Mangkuwijoyo, 1988).

Secara garis besar karakteristik perkembangan embrio pada mencit adalah sebagai berikut :

Hari ke-0 – 1 : bentuk satu sel

Hari ke-1 : bentuk dua sel

Hari ke-2 : morula, 4 –16 sel

Hari ke-3 : morula- blastosis

Hari ke-4, 5

Bentuk : blastosis tertanam

Intestine : endoderm primer

Hari ke-6

Bentuk : adanya ruangan proamniotik

Sirkulasi : bentuk kerucut dengan pembuluh darah di dalamnya.

Intestine : berbentuk *membran Richerts*.

Adanya *amnion, primitive streak, tampak presomite embrio dan alantois*.

Hari ke-7

Bentuk : adanya pulau kecil pembuluh darah *yolk sack*

Sirkulasi : adanya *foregut pocket* dan *neural plate*

Hari ke-8

Bentuk : 1-7 somit

Sirkulasi : adanya cabang pertama aorta, alantois berhubungan dengan *chorion*

Saraf/sensoris : *neural groove*

Urogenital : *germ sel* dekat *hindgut pocket*

Hari ke-8, 5

Bentuk : embrio membengkok/memutar

Sirkulasi : sepasang rumah primordial menyatu di bagian anterior

Intestine : tiroid belum sempurna, dua buah kantung parengeal

Saraf/sensoris: neural melipat dan menutup seperti somit 4-5

Urogenital : adanya *pronephros*

Hari ke-9

Bentuk : 13-20 somit

Sirkulasi : rongga bergerak mundur, adanya pasang cabang aorta

Intestine : *oral palate membelah, kantung Rathkes meluas*

Saraf/sensoris: adanya *anterior neurophore, olfactory placode*

Urogenital : *pronephros* merunduk

Hari ke-10

Bentuk : 30–34 somit

Intestine : adanya 8 cabang aorta

Saraf/sensoris : adanya *lens placode*

Urogenital : adanya *wolffian* berhubungan dengan kloaka

Hari ke-10,5

Bentuk : 35-39 somit, adanya ekor

Sirkulasi : adanya 8 cabang aorta

Intestine : *umbilical loop, cloacal membrane*

Saraf/sensoris : adanya lubang lensa yang dalam

Urogenital : adanya tubulus *mesonephros*

Hari ke-11

Bentuk : 40–44 somit

Sirkulasi : adanya *bulbar ridges, spleen primordium*

Saraf/sensoris: vesikel lensa menutup, sisi-sisi *olfactory placode*
bergabung

Hari ke-11, 5

Bentuk : panjang 6-7 mm, adanya *foot plate*

Sirkulasi : atrium memisah tidak berpasangan dengan ventrikel

Intestine : adanya *bucconasal membrane*

Saraf : pemisahan gelembung lensa

Urogenital : terbentuknya tunas ureter

Hari ke-12

Bentuk : 7–9 mm, adanya *hindfoot plate*

Sirkulasi : mulai terjadi pemisahan pada arteri yang besar

Intestine : adanya lidah, timus dan *primordium paratiroid*

Saraf/sensoris: *pineal body* berinvaginasi

Urogenital : pembedaan organ seks pada gonad

Hari ke-13

Bentuk : 9–10 mm

Sirkulasi : aorta dan batang pulmonari memisah

Intestine : proses pembentukan *palatum vertikal* dan *laminae*

Saraf/sensoris: lensa telah sempurna

Urogenital : *cloaca subdivide*

Hari ke-14

Bentuk : 11–12mm

Sirkulasi : sekat *interventricular* menutup

Saraf/sensoris: adanya sel-sel ganglion pada retina

Urogenital : memisahkannya ureter di dalam sinus urogenital

Hari ke-15

Bentuk : 12–14 mm

Sirkulasi : adanya *coronary vesicle*

Intestine : proses penggabungan *palatine*

Hari ke-16

Bentuk : 14–17 mm

Sirkulasi : reposisi pada *umbilica hernia*

Intestine : *eyelids* bergabung

Saraf/sensoris: adanya pusat glomerulus yang besar dalam ginjal

Hari ke-17

Bentuk : 17–20mm

Intestins : adanya duktus alveoler pada lambung

Saraf/sensoris : menghilangnya *cilliary body*

Hari ke-18

Bentuk : 19,5 - 22,5 mm

Intestine : adanya pulau-pulau langerhans pada pankreas

Urogenital : *prostate* sempurna

Hari ke-19

Bentuk : 23-27 mm

Sirkulasi : lahir

Urogenital : testis sempurna (Foster, 1983)

2.5 Periode Kritis Perkembangan Embrio

Periode perkembangan embrio meliputi pembentukan organ-organ yang khas sehingga menjadi struktur tertentu, kemudian diikuti periode perkembangan fetus yang disertai pematangan sistem organ (Kusumawati, 1993). Bahan teratogen yang mempengaruhi embrio dapat menyebabkan kelainan kongenital ringan maupun berat bahkan dapat mengakibatkan kematian. Kelainan kongenital dapat ditelusuri dari pengetahuan tentang periode kritis pada waktu organogenesis dari pengaruh teratogen. Urutan kejadian embrionik menunjukkan bahwa tiap organ dan sistem organ mengalami periode kritis pada saat mengalami diferensiasi. Selama periode kritis inilah kepekaan embrio terhadap bahan teratogen besar, sehingga mungkin dapat mengakibatkan malformasi pada organ tertentu sesuai dengan masa kritis pembentukan organ tersebut atau bahkan menyebabkan kematian. Pada mencit periode kritis ini dinamakan periode embriopathie. Periode embriopathie berlangsung pada umur kebuntingan 6 sampai 15 hari. Di luar periode ini yaitu periode gametopathie, blasthopathie dan fetopathie, fetus kurang peka terhadap pengaruh bahan teratogen (Wilson dalam Ikhwan, 1997).

2.6 Mekanisme Kerja Teratogen

Kerentanan terhadap teratogen berbeda-beda menurut stadium perkembangan saat paparan. Masa yang paling sensitif untuk menimbulkan cacat lahir pada masa embrional adalah masa organogenesis. Masing-masing sistem organ mempunyai satu atau beberapa stadium kerentanan. Manifestasi perkembangan abnormal tergantung

pada dosis dan lamanya paparan terhadap suatu teratogen. Teratogen bekerja dengan cara spesifik pada sel-sel dan jaringan ringan yang sedang berkembang untuk memulai patogenesis yang abnormal. Manifestasi perkembangan abnormal adalah kematian, malformasi, keterlambatan perkembangan dan gangguan fungsi (Hood, 1997; Poernomo dkk., 2003).

Aksi suatu zat yang berakibat pada kecacatan selama kebuntingan berhubungan erat dengan perkembangan fetus. Perkembangan fetus dibagi menjadi blastogenesis, organogenesis, histogenesis dan pematangan fungsional (Rang *et al.*, 1999). Pada fase blastogenesis merupakan proses utama dalam pembelahan sel sehingga zat teratogen dapat mengakibatkan kematian embrio dengan menghambat proses pembelahan sel. Bila embrio hidup akan berkembang normal sebab embrio mempunyai kemampuan untuk mengimbangi yang hilang atau mempunyai kemampuan totipoten (Poernomo, 1999).

Tahap embriogenik atau organogenesis adalah tingkat deferensiasi sel yang sangat sensitif sehingga zat teratogen dapat bekerja pada organ yang paling peka. Kepekaan terhadap zat teratogen menurun dengan cepat pada tahap histogenesis, tetapi sejumlah kecil tubuh seperti serebellum, korteks serebri dan sebagian susunan kemih serta kelamin masih terus mengalami diferensiasi sehingga sebagian dari susunan tubuh tetap peka terhadap pengaruh teratogen (Sadler, 2000).

Banyaknya zat-zat kimia terbukti bersifat teratogen pada hewan coba tetapi tidak pada manusia yang mungkin disebabkan manusia kurang rentan dan tingkat pajanan yang tinggi pada manusia. Kepekaan terhadap zat teratogen dapat dipengaruhi oleh

gen induk maupun gen embrio dan terdapat interaksi tetap antara gen-gen dan bahan-bahan eksogen. Perbedaan reaksi terhadap bahan berbahaya antara individu, strain dan spesies hewan disebabkan kekhususan biokimia yang berhubungan dengan gen-gen. Kepekaan terhadap zat teratogen juga dipengaruhi oleh status fisiologis induk antara lain makanan, iklim dan variasi musim. Faktor patologis seperti penyakit metabolik atau penyakit kronis tertentu dapat meningkatkan efek toksik obat dan frekwensi kerusakan fetus (Hood, 1997).

Menurut Poernomo (1999) ada enam prinsip tentang teratogenitas yaitu : pertama, kepekaan terhadap zat teratogen tergantung genotip dan pola teratogenesis ini berinteraksi dengan faktor-faktor lingkungan. Kedua, kepekaan terhadap zat teratogenik tergantung fase kebuntingan saat terjadi pemaparan. Ketiga, setiap zat-zat teratogenik mempunyai mekanisme tersendiri dalam mempengaruhi pertumbuhan sel dan jaringan untuk mengawali terjadinya embriogenesis yang abnormal. Setiap zat teratogenik mempunyai pengaruh jenis malformasi yang spesifik. Embriogenesis dikatakan abnormal bila pada sel dan jaringan terdapat kerusakan. Keempat, manifestasi akhir dari perkembangan abnormal adalah kematian, malformasi, lambatnya pertumbuhan dan gangguan fungsional. Kematian organisme bisa terjadi pada tahap embrio. Hal ini mungkin disebabkan karena malformasi yang parah, penghentian pertumbuhan secara keseluruhan atau kerusakan umum pada fungsi yang penting. Kelima, pengaruh dari lingkungan yang merugikan atau mempengaruhi pertumbuhan jaringan tergantung dari sifat dasar pengaruh zat teratogen tersebut. Bahan teratogenik dapat masuk ke dalam janin melewati plasenta, namun pola ketika

melewati plasenta belum banyak diketahui. Keenam, peningkatan kejadian pertumbuhan yang abnormal akan bertambah jika dosis yang digunakan melebihi ambang batas. Dalam penelitian tentang teratologi, kematian intrauterus dan malformasi merupakan kriteria untuk bahan teratogenik. Ketika dosis-dosis dalam rentangan yang rendah tidak ada efek-efek embriotoksik atau ada efek embriotoksik dalam tipe yang berbeda walaupun disebabkan oleh bahan yang sama.

BAB III

MATERI DAN METODE

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Pelaksanaan penelitian ini berlangsung pada bulan Oktober 2004 sampai bulan Februari 2005. Pemeliharaan hewan coba mencit di kandang hewan coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan pemeriksaan terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah kematian fetus dilakukan di Laboratorium Invitro Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3.2 Materi Penelitian

3.2.1 Sampel

Hewan coba yang digunakan adalah 25 ekor mencit betina galur Balb/C berusia dua bulan dengan berat badan 20-25 gram yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari Diethyltoluamide (DEET) yang diproduksi oleh *Sigma-Aldrich Pte. Ltd.* Pakan berupa pelet buatan PIA LL1 yang diproduksi oleh PT Matahari Sakti Indonesia. Minuman yang diberikan adalah air PDAM.

3.2.3 Alat

Peralatan yang dibutuhkan meliputi bak plastik sebagai kandang mencit, botol tempat air minum, gunting bulu, sarung tangan, kapas, *cutton bath*, pipet, *disecting set*, papan seksi, pinset dan alat fotografi.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Mengawinkan Mencit

Mencit betina dikawinkan dengan cara dikumpulkan dengan mencit jantan dalam satu kandang dengan menggunakan metode *one mating*. Untuk mengetahui apakah mencit betina sudah dikawini atau belum, maka sehari setelah dikumpulkan, diamati adanya sumbat vagina (*vaginal plug*). Sumbat vagina ini terdiri dari gelatin yang sudah menggumpal yang berfungsi untuk menjaga agar spermatozoa tidak tumpah ke luar. Apabila terdapat sumbat vagina maka dapat dianggap bahwa kopulasi telah terjadi dan pada saat ini dianggap sebagai kebuntingan hari ke 1. Dengan adanya tanda kebuntingan ini, mencit betina diletakkan pada kandang individual. Nomor mencit diberikan dengan cara pemberian tanda pada telinga mencit. Kemudian dicatat tanggal estrus, tanggal kopulasi, tanggal pemberian Diethyltoluamide dan tanggal saat dikorbankan.

3.3.2 Pembuatan Larutan

Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 0 mg/kg BB, 281, 25 mg/kg BB, 562, 5 mg/kg BB, 1125 mg/kg BB dan 2250 mg/kg BB. Dosis tersebut merupakan 1/16, 1/8, 1/4 dan 1/2 dari dosis kisaran terendah LD₅₀ Diethyltoluamide pada mencit yaitu 4500 mg/kg BB (Anonimus, 1990). Prosedur pembuatan larutan dapat dilihat pada lampiran 1.

3.3.3 Cara perlakuan

Mencit betina bunting dikelompokkan menjadi lima kelompok (satu kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan). Sebelum digunakan untuk pengujian, mencit tersebut selama seminggu diadaptasikan untuk hidup bersama dalam satu

kandang. Pada umur kebuntingan ke 6-15, kelompok perlakuan diberi DEET secara dermal pada punggung yang tercukur dengan ukuran 2 cm X 2 cm dengan dosis sebagai berikut :

- Kelompok P0 (Kontrol) : 0 mg/kg BB
- Kelompok P1 : 281,25 mg/kg BB
- Kelompok P2 : 562,5 mg/kg BB
- Kelompok P3 : 1125 mg/kg BB
- Kelompok P4 : 2250 mg/kg BB

Untuk dosis 0 mg/kg BB (kontrol) hanya diberi ethanol.

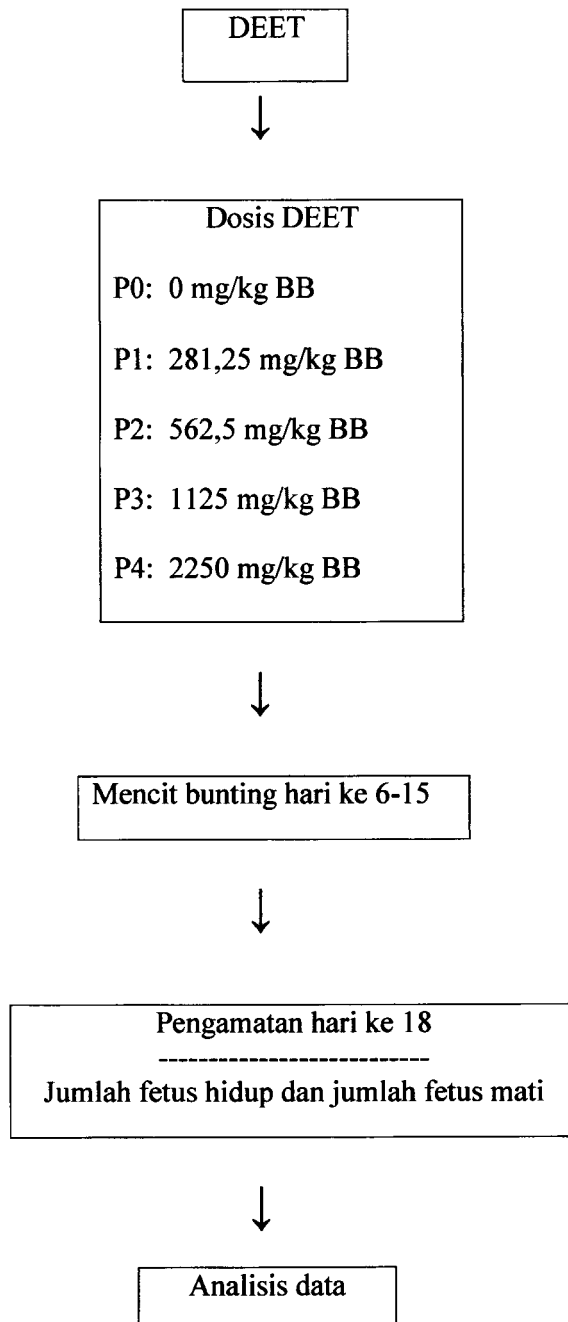
3.3.4 Pengamatan

Pada hari ke 18 umur kebuntingan, induk mencit dikorbankan untuk pembedahan. Pada setiap pembedahan mencit dieutanasi dengan cara dislokasi leher. Kemudian hewan direntangkan diatas papan seksi dan mulai dilakukan pembedahan. Pembedahan dimulai dari anus menuju arah perut dengan menggunakan gunting kecil. Selanjutnya dicari uterus dan dilakukan pemeriksaan teliti untuk menghitung jumlah resorpsi, selanjutnya fetus dikeluarkan dan diperiksa jumlah fetus yang hidup dan jumlah yang fetus mati.

3.4 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima perlakuan lima ulangan. Analisis statistik yang digunakan adalah ANOVA dan bila terdapat perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji jarak Duncan 5 % (Kusrieningrum, 1989).

3.5 Kerangka Penelitian



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Operasional

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil sebagai berikut :

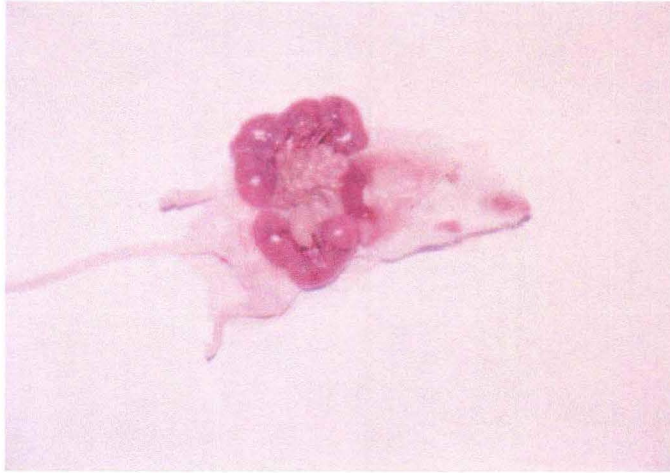
1. Kelompok P0 (Kontrol): Pada kelompok ini didapatkan hasil anak seluruhnya 48 dengan jumlah fetus hidup sebanyak 48 (100%) dan jumlah fetus mati sebanyak 0 (0%).
2. Kelompok P1 (Pemberian larutan Diethyltoluamide 281,25 mg/kg BB): Pada kelompok ini didapatkan jumlah anak seluruhnya 48 dengan jumlah fetus hidup sebanyak 48 (100%) dan jumlah fetus mati sebanyak 0 (0%).
3. Kelompok P2 (Pemberian larutan Diethyltoluamide 562,5 mg/kg BB): Pada kelompok ini didapatkan jumlah anak seluruhnya 47 dengan jumlah fetus hidup sebanyak 47 (100%) dan jumlah fetus mati sebanyak 0 (0%).
4. Kelompok P3 (Pemberian larutan Diethyltoluamide 1125 mg/kg BB): Pada kelompok ini didapatkan jumlah anak seluruhnya 46 dengan jumlah fetus hidup sebanyak 46 (100%) dan jumlah fetus mati sebanyak 0 (0%).
5. Kelompok P4 (Pemberian larutan Diethyltoluamide 2250 mg/kg BB): Pada kelompok ini didapatkan jumlah anak seluruhnya 47 dengan jumlah fetus hidup sebanyak 47 (100%) dan jumlah fetus mati sebanyak 0 (0%).

Secara ringkas hasil penelitian dapat dibuat tabel sebagai berikut:

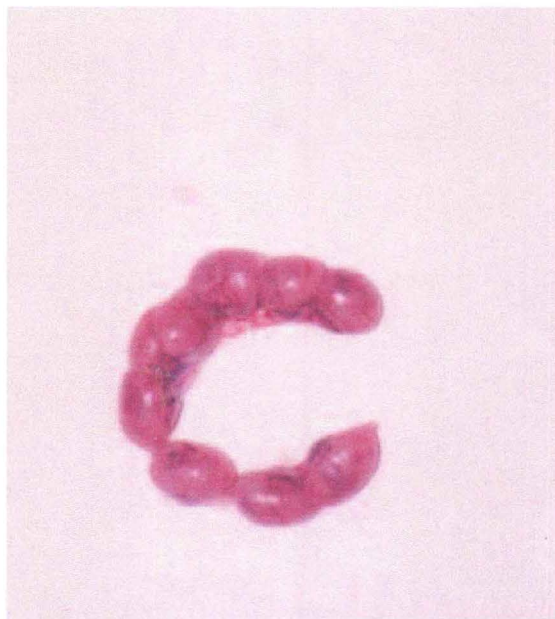
Tabel 4.1 Hasil Penelitian

Perlakuan	Jumlah fetus hidup	Jumlah fetus mati	Jumlah anak seluruhnya
P0	48	0	48
P1	48	0	48
P2	47	0	47
P3	46	0	46
P4	47	0	47
Jumlah	235	0	235

Berdasarkan data di atas, didapatkan hasil bahwa kelompok kontrol, kelompok perlakuan P1, P2, P3 dan P4 tidak menunjukkan kematian fetus. Pada semua perlakuan juga menunjukkan bahwa fetus hidup semua. Hal ini dapat ditarik kesimpulan bahwa Diethyltoluamide yang diberikan pada mencit bunting dengan berbagai dosis diatas tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah fetus mati.



Gambar 4. 1 Mencit Bunting yang Dibedah



Gambar 4. 2 Uterus Berisi Fetus



Gambar 4. 3 Fetus Hidup

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian efek pemberian Diethyltoluamide (DEET) terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah kematian fetus telah dilakukan dan hasil pengamatannya telah diperoleh.

Menurut Poernomo (1986) bahwa perkembangan embrio mengalami beberapa periode yaitu gametopathie, blastopathie, embriopathie dan fetopathie yang masing-masing periode mempunyai kepekaan terhadap zat kimia atau bahan teratogen yang berbeda-beda. Hal tersebut juga dijelaskan oleh Dixon (1986) dan Lu Frans. C (1995) bahwa umur kebuntingan mencit 6-15 hari merupakan periode organogenesis yang merupakan periode kritis pembentukan organ-organ tubuh. Pada periode ini sel-sel blastomer secara intensif mengalami diferensiasi, mobilisasi dan organisasi sehingga embrio sangat rentan terhadap efek teratogenik.

Menurut Kalter (1987) yang dikutip oleh Hernawati (1996) bahwa periode organogenesis merupakan periode dimana bentuk primitif tumbuh menjadi bentuk definitif yang spesifik. Metabolisme yang tinggi pada embrio menyebabkan meningkatnya kepekaan embrio terhadap pengaruh eksternal, seperti bahan-bahan teratogen. Kepekaan embrio terhadap bahan-bahan teratogenik dimulai pada saat lapisan benih terbentuk. Pada mencit terjadi mulai hari ke 6 sampai 15 masa kebuntingan. Tingkat kepekaan yang tinggi pada awal periode diferensiasi

terhadap bahan teratogenik ditandai oleh tingginya kejadian abnormalitas perkembangan.

Pada penelitian ini dilakukan pemberian larutan Diethyltoluamide dengan dosis 0 mg/kg BB, 281, 25 mg/kg BB, 562,5 mg/kg BB, 1125 mg/kg BB dan 2250 mg/kg BB dengan cara dioleskan pada kulit punggung mencit bunting pada hari kehamilan ke 6 sampai 15. Setelah dilakukan pembedahan pada hari ke 18 diperoleh hasil semua fetus dalam keadaan hidup dan tidak terdapat kematian intrauterus pada berbagai dosis perlakuan. Dengan ini Diethyltoluamide yang diberikan dengan dosis tersebut diatas tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah kematian fetus. Hal ini disebabkan sesudah DEET diberikan pada kulit DEET akan mengalami metabolisme oleh enzim oksidatif pada ginjal. DEET diekskresikan melalui urin dan feses (Anonimus, 1990; Anonimus, 2002).

Diethyltoluamide termasuk kelompok lipofilik sehingga diethyltoluamide secara cepat terabsorpsi dalam waktu dua jam sesudah pemberian (Anonimus, 1998). Konsentrasi puncak terjadi dalam waktu satu jam, kemudian diekskresikan dari plasma dalam waktu empat jam dan diekskresikan melalui urin dalam waktu 12 jam (Anonimus, 2002).

Studi yang dilakukan pada tikus, kelinci dan anjing dengan pemberian konsentrasi 75% Diethyltoluamide dalam pelarut ethanol yang dilabel dengan bahan radioaktif selama tujuh hari, ternyata Diethyltoluamide ditemukan diekskresikan melalui urin dan pada anjing memiliki potensi absorpsi yang rendah. Absorpsi Diethyltoluamide dengan konsentrasi 75%, Diethyltoluamide diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam dengan sedikit akumulasi pada

beberapa jaringan dari ketiga spesies tersebut (Schmid, Smith dan Selim dalam Anonimus, 2002).

Sawar plasenta berbeda secara anatomik diantara berbagai spesies hewan. Pada beberapa spesies, terdapat enam lapis sel antara janin dan darah ibu, sementara pada spesies lain hanya ada satu lapis. Selain itu, jumlah lapisan itu mungkin berubah bersamaan dengan bertambahnya umur kehamilan. Meskipun hubungan antara jumlah lapisan plasenta dengan permeabilitasnya perlu dipastikan, sawar plasenta ternyata dapat menghalangi transfer toksikan ke janin sehingga sampai batas tertentu dapat melindungi si janin (Lu Frans. C, 1995).

Selama masa kebuntingan induk melindungi embrio yang dikandungnya melalui beberapa mekanisme penghambat yang harus ditempuh oleh suatu substansi lingkungan sebelum mencapai embrio. Hanya sebagian kejadian fisika dan kimia yang berasal dari lingkungan yang mampu menembus hambatan ini. Apabila substansi ini berupa bahan yang mempunyai pengaruh terhadap embrio serta diberikan pada saat yang tepat, dosis yang sesuai dan hewan yang peka terhadap pengaruh perlakuan tersebut akan menyebabkan gangguan pada perkembangan embrio (Poernomo, 1986).

Tingkat absorpsi sistemik dan resiko keracunan Diethyltoluamide dipengaruhi oleh jumlah *insect repellent* yang diberikan, pengaplikasian *repellent* pada kulit rusak atau luka abrasi, frekwensi pemberian dan luas permukaan yang diberi *repellent* (Anonimus, 2002).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6. 1 KESIMPULAN

Pemberian Diethyltoluamide secara dermal dengan dosis 0 mg/kg BB, 281, 25 mg/kg BB, 562, 5 mg/kg BB, 1125 mg/kg BB dan 2250 mg/kg BB pada umur kebuntingan 6-15 hari tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah kematian fetus, tidak terdapat kematian fetus dan semua fetus dari induk yang diberi perlakuan hidup semua.

6. 2 SARAN

1. Perlu diperhitungkan untuk penelitian mendatang dengan pemilihan/varietas hewan coba yang rentan atau peka terhadap Diethyltoluamide, karena pada prinsipnya setiap spesies punya tingkat kepekaan yang berbeda-beda terhadap suatu bahan obat atau bahan kimia.
2. Perlu diperhitungkan untuk penelitian mendatang dengan penggunaan dosis Diethyltoluamide yang lebih tinggi dari $1/2 LD_{50}$ hewan coba.

RINGKASAN

CANDRA ARIKA KUSTIAWAN. Diethyltoluamide merupakan bahan utama dan bahan aktif dari *insect repellent* yang sangat efektif untuk mengusir nyamuk. Saat ini penggunaan Diethyltoluamide dalam *insect repellent* menjadi pilihan utama untuk melindungi diri dari gigitan nyamuk dan penyakit yang disebarkan oleh nyamuk.

Penggunaan Diethyltoluamide telah menyebabkan berbagai efek buruk bagi penggunaannya seperti kesulitan tidur, iritasi pada kulit dan banyak yang lainnya. Diethyltoluamide bahkan dapat melintasi plasenta bila diberikan pada waktu bunting. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada ayam *Whyte Leghorn* Diethyltoluamide dapat menyebabkan efek teratogenik dan embriotoksik.

Pada penelitian ini menggunakan mencit betina galur Balb/C sebanyak 25 ekor yang telah dewasa kelamin. Mencit betina dikawinkan secara *monomating* (satu jantan dengan satu betina). Perlakuan diberikan secara dermal pada mencit betina bunting pada umur kebuntingan 6-15 hari dibagi menjadi satu kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan. Pada kontrol (P0) diberi ethanol dan pada perlakuan P1, P2, P3 dan P4 masing-masing diberi larutan Diethyltoluamide dengan konsentrasi 281, 25 mg/kg BB, 562, 5 mg/kg BB, 1125 mg/kg BB dan 2250 mg/kg BB. Umur kebuntingan 18 hari dilakukan bedah cesar untuk mengeluarkan fetus kemudian dilakukan pemeriksaan terhadap jumlah fetus yang hidup dan jumlah kematian fetus. Rancangan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 5

ulangan. Analisis yang digunakan adalah Analisis Varian (ANOVA) dan apabila berbeda nyata dilanjutkan dengan uji jarak Duncan 5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa larutan Diethyltoluamide yang diberikan secara dermal dengan berbagai dosis tidak berpengaruh terhadap jumlah fetus hidup dan jumlah fetus mati.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus, 1989. DEET (Diethyltoluamide). <http://www.chemfinder.comsoft.com>. Akses 5 Juli 2004.
- _____, 1990. DEET. http://www.inchem.org//document/pds/pds/pest80_e.htm. Akses 5 Juli 2004
- _____, 1990. DEET. <http://www.inchem.org/document/pims/chemical/deet.htm>. Akses 4 Juli 2004.
- _____, 1998. Diethyltoluamide. http://www.checnet.org/healthhouse/chemical_detail_print.asp.main_ID=345. Akses 4 Juli 2004.
- _____, 1998. Pesticide and Bird Defect. <http://www.mindfully.org/pesticide/pesticide.htm>. Akses 4 Juli 2004.
- _____, 2000. Diethyltoluamide. <http://www.epa.gou/pesticides/safety/healthcare.htm>. Akses 6 Juli 2004.
- _____, 2002. Diethyltoluamide Topical. <http://www.hea.yahoo.com/drug/20274/precaution>. Akses 5 Juli 2004.
- _____, 2002. Chapter Five: DEET. <http://www.fwjjustice.org/EHP%20training/chap%205%20repro.pdf>. Akses 4 Juli 2004
- _____, 2003. Jangan Asal Semprot. <http://www.indomadia.com/intisari/intisari.cdf>. Akses 10 Juli 2004.
- _____, 2003. DEET Vs BITE BLOCKER. <http://www.valdezlink.com/deet.htm>. Akses 5 Agustus 2004.
- Darmanto, W, 1993. Pengaruh Asam Metoksiasetat terhadap Perkembangan Pralahir Mencit (*Mus musculus*) Albino Galur A/J. Tesis. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Dixon, R. L. 1986. Toxic Responses of The Reproductive System. In: C. D. Klassen, M. O. Amdur and J. Doull. Toicology The Basic Science of Poisons. 3rd Mac Millan Publissing Company. New York. P. 313-352.

- Foster, H. L., 1983. *The Mouse in Biomedical Research: Normative Biology, Immunology and Husbandry*. Volume III. Academic Press, Inc. San Diego. P. 121-129.
- Hafez, E. S. E., 1970. *Reproduction and Breeding Technique for Laboratory Animals*. 3 th Ed. Lea and Febringer. Philadelphia. P. 305.
- Herman, M. J. dan Mutiatikum D., 1990. Efek Teratogenik-Dismorfogenik Masalah Akibat Penggunaan obat dalam Kehamilan. *Cermin Dunia Kedokteran*. 65:34-35.
- Hernawati, T. 1996. Pengaruh Pemberian Tetrasiklin Terhadap Kejadian Deformitas Tulang. Program Studi Ilmu Biologi Reproduksi Pasca Sarjana Universitas Airlangga. Surabaya. Hal 5-8.
- Hood, R. D. 1997. *Handbook of Developmental Toxicology*. CRC Press.
- Ikhwan, 1997. Pengaruh Ekstrak Biji Kapas (*Gosypium hissutum*) Terhadap Fertilitas dan Perkembangan Embrio Mencit (*Mus musculus*) Betina. Tesis. Universitas Airlangga Surabaya. Surabaya.
- Jacoby, R. O. And J. G. Fox, 1984. *Biology and Disease of Mice*. Academic Press, Inc. New York.
- Knobil, E. J. D. Neill, L. L. Ewing, G. S. Grenwald, C. L. Market and D. W. Pfaf, 1988. *The Physiology of Reproduction*. Volume II. Raven Press. New York.
- Kusriningrum, 1989. *Dasar Perancangan Percobaan dan Rancangan Acak Lengkap*. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Kusumawati, D, 1993. Pengaruh Pemberian Stevoisida Terhadap Reproduksi dan Perkembangan Embrio Tikus Putih. Disertasi. Universitas Airlangga Surabaya. Surabaya.
- Langman, J 1975. *Medical Embriology*. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. P. 25-104.
- Lu, Frank C, 1995. *Toxikologi Dasar*. Penerbit UI. Jakarta.
- Partodihardjo, S, 1992. *Imu Reproduksi Hewan*. Cetakan ke-3. Mutiara sumber Widya. Jakarta.

- Peter Kakisina, 2003. Efek Nikotine Terhadap Perkembangan Embrio mencit (*Mus Musculus*) Balb/C. Tesis. Universitas Airlangga Surabaya. Surabaya.
- Poernomo, B. S, 1986. Efek Teratogenik Alkyl Benzene Sulfonate Terhadap Embrio dan Toksisitas Terhadap Mencit (*Mus musculus*). Tesis. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Poernomo, B, 1999. Teratology High Light. Surabaya: Post Graduate Programme. Airlangga University. Surabaya.
- Poernomo, B, M. Mafruchati, Widjiati, E. M. Lugman dan E. D. Masithah. 2003. Diktat Ilmu Mudigah. FKH Universitas Airlangga. Surabaya
- Rang, H. P, Dale, MM, Ritter, JM, 1999. Pharmacology. Ed IV, Churchill Livingstone.
- Sadler, T.W, 2000. Embriologi Kedokteran Langman. Edisi ke-7. Penerbit Buku EGC, Jakarta hal: 101-143.
- Subianto, A, 1988. Pengaruh Penyuntikan Monomethyl Methacrylate terhadap Janin Mencit. Tesis. Fakultas Pasca sarjana Universitas Airlangga. Surabaya. Surabaya.
- Schardein, J. L, 1985. Chemically Induced Birth Defect. Marcel Dekker Inc. New York. P. 764-768.
- Smith, J. B. Dan Mangkoewidjojo, S, 1988. Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan Daerah Tropis. UI Press. Jakarta. Hal 10-57.
- Sukra, Y, 1981. Kepastian Teratogenitas dalam Percobaan Binatang. Medika. 10: 687-690.
- Susanto, I, 1985. Embriologi Kedokteran. Edisi 5. Penerbit EGC Buku Kedokteran. Jakarta.
- Taylor, P, 1986. Practical Teratology. Academic Press. London.
- Theiler, K, 1983. Embriology. In (Foster); The Mouse in Biomedical mResearch; Normative Biology, Immunology and Husbandry. Volume III. Academic Press, Inc. San Diego. California. P. 121-129.

Lampiran I. Prosedur Pembuatan Larutan

Cara Pembuatan Larutan Diethyltoluamide sebagai berikut:

BJ Diethyltoluamide: 0,996

BM Diethyltoluamide: 191,30

Cara pembuatan Diethyltoluamide dosis 2250 mg/kg BB:

$$\text{Dosis } 2250 \text{ mg/kg BB} = 2250 \text{ mg} \times 20 \text{ g} \times 10^{-3}$$

$$= 45 \text{ mg}$$

$$= 0,045 \text{ g}$$

$$= 0,045 / 0,996$$

$$= 0,045 \text{ ml}$$

Karena Diethyltoluamide yang tersedia kemurniannya 97%, maka harus diambil:

$$= 0,045 \times 100 / 97$$

$$= 0,046 \text{ ml}$$

Diethyltoluamide dermal diberikan 1 mg/cm², jika Diethyltoluamide diberikan dengan luas 4cm², maka :

$$= 4 \text{ cm}^2 / 1 \text{ cm}^2 \times 1 \text{ mg}$$

$$= 4 \text{ mg}$$

Karena : 1 mg ~ 0,1 cc

$$= 4 \text{ mg} / 1 \text{ mg} \times 0,1 \text{ cc}$$

$$= 0,4 \text{ cc}$$

Jadi untuk membuat 0,4 cc larutan Diethyltoluamide dosis 2250 mg/kg BB dengan cara mengambil 0,045 ml Diethyltoluamide, kemudian ditambahkan pelarut hingga mencapai volume 0,4 cc.

$$\begin{aligned} \text{Dosis } 1125 \text{ mg/kg BB} &= 1125 / 2250 \times 0,046 \text{ ml} \\ &= 0,023 \text{ ml} \end{aligned}$$

Jadi untuk membuat 0,4 cc larutan Diethyltoluamide dosis 1125 mg/kg BB dengan cara mengambil 0,023 ml Diethyltoluamide, kemudian ditambahkan pelarut hingga mencapai volume 0,4 cc.

$$\begin{aligned} \text{Dosis } 562,5 \text{ mg/kg BB} &= 562,5 / 2250 \times 0,046 \text{ ml} \\ &= 0,011 \text{ ml} \end{aligned}$$

Jadi untuk membuat 0,4 cc larutan Diethyltoluamide dosis 562,5 mg/kg BB dengan cara mengambil 0,011 ml Diethyltoluamide, kemudian ditambahkan pelarut hingga mencapai volume 0,4 cc.

$$\begin{aligned} \text{Dosis } 281,25 \text{ mg/kg BB} &= 281,25 / 2250 \times 0,046 \text{ ml} \\ &= 0,006 \text{ ml} \end{aligned}$$

Jadi untuk membuat 0,4 cc larutan Diethyltoluamide dosis 281,25 mg/kg BB dengan cara mengambil 0,006 ml Diethyltoluamide, kemudian ditambahkan pelarut hingga mencapai volume 0,4 cc.

Lampiran 2. Tabel Jumlah Fetus Hidup

Perlakuan Ulangan	P0	P1	P3	P4	P5
1	10	10	10	9	9
2	10	10	7	10	9
3	9	10	10	10	9
4	10	9	10	10	10
5	9	9	10	7	10
Jumlah	48	48	47	46	47

Lampiran 3. Tabel Jumlah Fetus Mati

Perlakuan Ulangan	P0	P1	P3	P4	P5
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
Jumlah	0	0	0	0	0