

## RINGKASAN

Sejak tragedi *thalidomide* pada tahun 1960-an, semua obat-obatan yang digunakan semasa hamil telah diberikan perhatian dan pengawasan yang ketat. Meskipun demikian, saat ini diperkirakan sekitar 30-60% wanita hamil tetap memerlukan obat, karena berbagai kondisi yang dialaminya, seperti : depresi mental, gangguan tidur, muntah pagi, dan sebagainya (R.Niebyl, 1999). Dewasa ini diperkirakan 2-3% kelainan kongenital juga disebabkan oleh obat-obatan (Lukman Hakim, 2001).

Diazepam merupakan salah satu turunan dari benzodiazepam yang secara farmakodinamika akan menghambat aktivitas susunan saraf pusat (SSP) dengan efek utamanya adalah sedasi, hipnotis, relaksasi otot, dan anti konvulsi. Karena kegunaan klinis inilah sehingga diazepam termasuk obat yang tersering diresepkan di seluruh dunia (Anthony Trevor & Walter L.Way, 1995).

Dari latar belakang tersebut, sangat menarik untuk dilakukan penelitian dengan tujuan ingin mengetahui adakah efek teratogenik diazepam terhadap janin tikus (*Rattus norvegicus*).

Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan faktorial dengan mempergunakan dua faktor yaitu :

1. Variasi frekuensi (F) pemberian diazepam peroral dengan dosis terapi 0,252 mg yang terdiri dari 4 tingkat yaitu :

F0 : Kontrol

F1 : satu kali sehari/pagi

F2 : dua kali sehari/pagi dan siang

F3 : tiga kali sehari/pagi,siang dan sore

2. Variasi waktu (T) pemberian diazepam perhari peroral dengan dosis terapi

0,252 mg yang terdiri dari 3 kategori waktu yaitu :

T1 : pada hari ke 6,7 dan 8 masa bunting

T2 : pada hari ke 6,7,8,9,10,11 masa bunting

T3 : pada hari ke 6,7,8,9,10,11,12,13 dan 14 masa bunting

Dengan demikian rancangan percobaannya adalah 4x3 yang melambangkan 12 kombinasi antar tingkat faktor.

Prosedur pengumpulan datanya adalah sebagai berikut : tikus betina yang berumur 5 minggu ditempatkan dalam kandang tanpa perlakuan untuk beradaptasi sampai umur 7-8 minggu. Jika diketahui sedang mengalami siklus estrus, maka dikawinkan dengan menempatkan tikus jantan 1 ekor untuk 4 ekor betina. Setelah terjadi perkawinan yang ditandai dengan adanya *vaginal plug* atau dengan hapusan vagina akan tampak sel-sel epitel yang bertanduk atau dengan adanya spermatozoa, tikus dipindahkan pada kelompok masing-masing sesuai dengan rancangan penelitian. Adanya tanda *vaginal plug* atau adanya spermatozoa pada hapusan vagina dihitung sebagai hari pertama masa bunting. Pada masa bunting tertentu perlakuan diberikan kepada masing-masing tikus pada kelompok sesuai dengan rancangan penelitian, peroral dengan menggunakan disposable syringe/jarum injeksi yang ujungnya dibulatkan. Untuk kontrol dengan frekuensi nol hanya diberi aquadest pada saat perlakuan. Masa bunting tikus adalah 20-22 hari, maka pada hari ke 19 masa bunting dilakukan

pembedahan pada induk tikus untuk dilakukan pengamatan tentang : jumlah anak, jumlah resorpsi, berat badan anak, dan jumlah anak yang mengalami kelainan kongenital.

Semua hasil pengamatan yang diperoleh, dianalisis dengan menggunakan analisis statistik Anava faktorial, dan jika terdapat perbedaan yang bermakna maka dilangsungkan dengan uji-t.

Dari hasil analisis ANAVA dua jalur pada data hasil penelitian pada faktor variasi frekuensi perlakuan per hari dan variasi waktu pemberian diazepam pada masa bunting tertentu memberikan efek teratogenik yang bermakna. Juga adanya efek teratogenik dari interaksi antara variasi frekuensi dengan variasi waktu perlakuan.

Melalui Uji-t dapat diketahui pula bahwa adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan pada variasi frekuensi dan antar kelompok perlakuan pada variasi waktu.

Hal ini dimungkinkan karena dari hasil metabolisme diazepam di dalam tubuh induk akan diperoleh bahan metabolit aktif, metabolit aktif tersebut dapat merembes ke dalam embrio melalui plasenta. Di dalam tubuh embrio bahan metabolit tersebut berpotensi menghambat neuron, meningkatkan pH di dalam sel, dapat bersifat toksik,

Dengan terhambatnya neuron maka akan terganggu pula transfer neurotransmitter untuk hormon-hormon pertumbuhan, sehingga mengakibatkan pertumbuhan embrio yang lambat.

Dengan pH yang tinggi mengakibatkan sel tidak dapat tereksitasi, sehingga kerja hormon pertumbuhan juga terganggu yang akhirnya pertumbuhan janin juga terganggu.

Pada trimester pertama masa kehamilan merupakan periode kritis maka bahan teratogen yang bersifat toksik akan mempengaruhi pertumbuhan embrio, bahkan dapat mengakibatkan kematian janin dan resorpsi. Resorpsi pun kadang-kadang demikian sempurna sehingga yang tampak hanya plasenta saja, tetapi jika pengaruh bahan teratogen sedemikian ringannya sehingga janin mampu hidup terus tetapi sebagian organ tubuhnya mengalami gangguan pertumbuhannya sehingga menimbulkan kecacatan/kelainan kongenital.

Diazepam mempunyai sistem cicin datar yang mengandung mustrad nitrogen yang dapat menyusup diantara pasangan-pasangan basa DNA terutama akan bereaksi dengan gugusan guanin sehingga menghambat proses transkripsi. Dengan terhambatnya proses transkripsi ini dapat mengakibatkan gangguan pada proses pembentukan senyawa-senyawa protein fungsional maupun protein struktural, yang akhirnya dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan embrio.

Pengamatan kelainan kongenital dalam penelitian ini adalah secara morfologi/kelainan kongenital yang tampak dari luar yaitu *cleft lip* tanpa *cleft palate* dan timbulnya kelainan kongenital pada bagian *dorsal* dan *mandibula* yang berupa pendarahan. Hal ini terjadi karena mulai hari ke 6 masa kehamilan pada tikus merupakan periode organogenesis yang sangat sensitif terhadap pengaruh dari luar.

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah :

- a) Ada efek teratogenik diazepam yang diberikan peroral dengan variasi frekuensi tertentu kepada anak tikus pada masa bunting.
- b) Ada efek teratogenik diazepam yang diberikan peroral dengan variasi waktu tertentu kepada tikus pada masa bunting .
- c) Ada efek teratogenik dari interaksi antara variasi frekuensi tertentu dengan variasi waktu pemberian diazepam yang diberikan peroral kepada tikus pada masa bunting .

