

**PENGARUH MANGOSTIN TERHADAP  
FERTILITAS TIKUS WISTAR BETINA**

**TESIS MAGISTER**

**BUDI AKBAR**

**20695504**



**BIDANG KHUSUS BIOLOGI SEL DAN PERKEMBANGAN  
PROGRAM STUDI BIOLOGI  
PROGRAM PASCASARJANA  
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG**

**1998**

**PENGARUH MANGOSTIN TERHADAP  
FERTILITAS TIKUS WISTAR BETINA**

**TESIS MAGISTER**

**Oleh**

**BUDHI AKBAR  
20695504**



**BIDANG KHUSUS BIOLOGI SEL DAN PERKEMBANGAN  
PROGRAM STUDI BIOLOGI  
PROGRAM PASCASARJANA  
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG**

**1998**

# PENGARUH MANGOSTIN TERHADAP FERTILITAS TIKUS WISTAR BETINA



Nama : Budhi Akbar  
NIM : 20695504



**Pembimbing I**

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'L' followed by a horizontal line and a shorter horizontal line below it.

Dr. Lien A. Sutasurya

**Pembimbing II**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Supto' with a flourish at the end.

Drs. Supto, M.S.

***Untuk ananda Aruni dan Nada,  
sebagai salah satu bentuk  
memotivasi***

***"Ilmu itu, sebelum ucapan dan amal perbuatan"***  
□ ***Imam Bukhori***



## UCAPAN TERIMAKASIH

Segala puji bagi Allah, karena berkat perkenan-Nya semata penulis mampu menuntaskan penyusunan tesis ini, sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Program Magister Sains Biologi Pascasarjana Institut Teknologi Bandung.

Pada kesempatan ini, dari lubuk hati yang paling dalam penulis menghaturkan terima kasih kepada Dr. Lien A. Sutasurya dan Drs. Suripto, M.S. yang telah membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran sejak perencanaan penelitian hingga selesainya tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada :

1. Anggota tim penilai tesis, Prof. Dr. Sri Sudarwati dan Dr. Tien W. Suryono, atas berbagai saran yang diberikan.
2. Tim penguji sidang akhir magister, Prof. Dr. Sri Sudarwati, Dr. Lien A. Sutasurya, Dr. Tien W. Suryono, Drs. Suripto, M.S. dan Dr. Maelita R. Moeis.
3. Pengelola Proyek Pengembangan Tenaga Akademik (P2TA) Departemen Pendidikan dan Kebudayaan RI yang telah memberikan bantuan beasiswa kepada penulis selama mengikuti pendidikan di ITB.
4. Pengelola Proyek Penelitian untuk Pengembangan Pascasarjana/ URGE No. 004/ADD-I/HTPP-III/URGE/1997, dengan Proyektan : Dr. Lien A. Sutasurya, yang telah membantu pendanaan/biaya penelitian.
5. Kepala PAU Ilmu Hayati ITB dan segenap karyawan atas ijin dan bantuan yang diberikan selama penulis melakukan penelitian.

6. Dosen wali Program Magister Biologi angkatan 1995, Dr. Sri Nanan B.W. dan Dr. Noorsalam R. Nganro.
7. Segenap dosen dan karyawan Jurusan Biologi FMIPA ITB yang telah memberi bekal ilmu dan bantuan lain selama penulis mengikuti pendidikan.
8. Rekan-rekan seperjuangan, mahasiswa Program Magister Biologi angkatan 1995.
9. Adinda Siti Nurul Lailah beserta anak-anak, Ayahanda, Ibunda dan adik-adik yang senantiasa memberi dorongan semangat kepada penulis.

Semoga segala amal baik yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal dari Allah Subhanahu wata'ala.

Akhirnya, penulis berharap sedikit-banyak tesis ini dapat bermanfaat bagi dunia pendidikan pada umumnya. Amin.

Bandung, 4 Maret 1998

Penulis

# ABSTRAK

Telaha dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian antibiotik terhadap pertumbuhan tikus putih (*Mus mus musculus*) betina. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah pemberian antibiotik mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan tikus dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.



Kebuntingan yang berbeda, yakni 1-4 (1-4) dan periode pascaparturisi (1-4). Klorotrimetoprim dosis 75 atau 100 mg/kg b.w. diberikan pada awal (tanggal kebuntingan 1-4) dan akhir (tanggal kebuntingan 1-4) kebuntingan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik dosis 75 mg/kg b.w. dan 100 mg/kg b.w. pada awal kebuntingan 1-4 dan akhir kebuntingan 1-4 berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan tikus dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Persentase persampulanan K1 dan K2 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan adalah 100%.

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh mangostin terhadap fertilitas tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina Wistar dengan tujuan untuk menguji apakah mangostin dapat menurunkan fertilitas tikus. Mangostin dilarutkan dalam minyak zaitun dan disuntikkan secara subkutan. Untuk mengetahui pengaruh berbagai dosis, mangostin diujikan pada 2 periode kebuntingan yang berbeda, yakni periode praimplantasi (hari kebuntingan 1-4) dan periode pascaimplantasi awal (hari kebuntingan 6-9). Mangostin dosis 75 atau 100 mg/kg b.b. disuntikkan setiap hari pada tikus umur kebuntingan 1-4 hari. Sedangkan kelompok pascaimplantasi awal (umur kebuntingan 6-9 hari) hanya diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b.. Untuk menguji pengaruh frekuensi penyuntikan, mangostin dengan dosis 100 mg/kg b.b. disuntikkan 1 kali (umur kebuntingan 1 hari), 2 kali (1-2 hari), 3 kali (1-3 hari) atau 4 kali (1-4 hari). Tikus kelompok kontrol hanya diberi minyak zaitun saja. Tikus dibedah pada umur kebuntingan 15 hari. Pengamatan dilakukan terhadap berat badan induk, persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI). Dosis 100 mg/kg b.b. secara nyata mampu menurunkan IM dan meningkatkan KGE serta KPI pada pemberian selama periode praimplantasi, namun tidak meningkatkan secara nyata KPI pada pemberian selama periode pascaimplantasi awal. Penyuntikan dengan frekuensi 3 dan 4 kali secara nyata mampu menurunkan IM dan meningkatkan KGE, namun hanya frekuensi penyuntikan 4 kali yang secara nyata meningkatkan KPI. Dapat disimpulkan bahwa mangostin mampu menurunkan fertilitas tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina Wistar bila diberikan setiap hari selama periode praimplantasi dengan dosis 100 mg/kg b.b.

## ABSTRACT

### The effects of mangostin on the fertility of female Wistar rat

---

Investigation on the effects of mangostin on the fertility of female Wistar rat has been carried out. The aim of this experiment was to determine whether mangostin could decrease female rat fertility. Mangostin was dissolved in olive oil and injected subcutaneously. To determine the effective dose, mangostin was tested on two different gestational periods, pre-implantation period (1<sup>st</sup>-4<sup>th</sup> gestational day) and early post-implantation period (6<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> gestational day). Two different doses of mangostin, namely 75 or 100 mg/kg body weight, were injected daily on the 1<sup>st</sup>-4<sup>th</sup> g.d., while for the early post-implantation group, rats were injected with 100 mg/kg b.w. of mangostin on the 6<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> g.d.. To test the effects of injection frequency, 100 mg/kg b.w. of mangostin was injected once (1<sup>st</sup> g.d.), twice (1<sup>st</sup>-2<sup>nd</sup> g.d.), three times (1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> g.d.) and four times (1<sup>st</sup>-4<sup>th</sup> g.d.). The control groups were injected daily with olive oil only. Rats were sacrificed on the 15<sup>th</sup> gestational day. The parameters observed were percentage of implantation, gestational loss and post-implantation death. The results revealed that 100 mg/kg b.w. of mangostin when injected during pre-implantation period could significantly decrease the percentage of implantation, increased the percentage of gestational loss and the percentage of post-implantation death, but slightly increased the percentage of post-implantation death when injected during early post-implantation period. Injection of three and four times with 100 mg/kg b.w. of mangostin caused a significant decrease of percentage of implantation and increase of the percentage of gestational loss, but only at the four times injected group, mangostin increased statistically the percentage of post-implantation death. It could be concluded that mangostin could decrease the fertility of female Wistar rat when injected daily during pre-implantation period at a dose of 100 mg/kg b.w.

# DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR TABEL

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

B. Tujuan penelitian

C. Hipotesis

D. Manfaat penelitian

BAB II BAHAN DAN TATA KERJA

A. Bahan

B. Tata Kerja

BAB III

Hasil dan Pembahasan

A. Hasil Penelitian

B. Pembahasan

C. Kesimpulan

D. Saran

E. Daftar Pustaka

F. Lampiran

G. Daftar Riwayat Hidup

H. Lembar Pengantar

I. Permisian Penelitian

J. Surat Keterangan

K. Surat Keterangan

L. Surat Keterangan

M. Surat Keterangan

N. Surat Keterangan

# DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
<b>BAB I    PENDAHULUAN</b>	
A. Latar belakang masalah .....	1
B. Tujuan penelitian .....	2
C. Hipotesis .....	2
D. Tinjauan pustaka .....	3
<b>BAB II    BAHAN DAN TATA KERJA</b>	
A. Bahan .....	7
B. Tata kerja .....	7
1. Eksperimen 1 .....	10
2. Eksperimen 2 .....	12
C. Analisis data .....	12
<b>BAB III    HASIL PENGAMATAN</b>	
A. Pengaruh berbagai dosis mangostin terhadap fertilitas tikus .....	13
1. Periode praimplantasi (umur kebuntingan 1-4 hari) .....	13
a. Berat badan .....	13
b. Persentase implantasi .....	14
c. Kehilangan gestasi .....	15
d. Kematian pascaimplantasi .....	15
2. Periode pascaimplantasi awal (umur kebuntingan 6-9 hari ) .....	21
a. Berat badan .....	21
b. Kematian pascaimplantasi .....	22

B.	Pengaruh frekuensi penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada periode praimplantasi terhadap fertilitas tikus .....	25
1.	Berat badan .....	25
2.	Persentase implantasi .....	26
3.	Kehilangan gestasi .....	27
4.	Kematian pascaimplantasi .....	28
BAB IV	PEMBAHASAN .....	34
BAB V	KESIMPULAN .....	42
DAFTAR PUSTAKA	.....	43

## DAFTAR GAMBAR

No.	Judul	Halaman
1.	Struktur kimia mangostin .....	4
2.	Perbandingan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi berbagai dosis mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) .....	18
3.	Bentuk hubungan antara dosis mangostin dengan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin pada periode kebuntingan praimplantasi ( $H_{1-4}$ ) .....	19
4.	Fetus hidup (FH) atau embrio teresorpsi (R) dari tikus kelompok kontrol (A) dan perlakuan yang diberi mangostin dengan dosis 75 mg/kg b.b. (B) serta 100 mg/kg b.b. (C) pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) .....	20
5.	Fetus hidup (FH) atau embrio teresorpsi (R) dari tikus kelompok kontrol (A) dan perlakuan yang diberi mangostin dengan dosis 100 mg/kg b.b. (B) pada umur kebuntingan 6-9 hari (pascaimplantasi awal) .....	24
6.	Keadaan uterus tikus kelompok perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. sebanyak 2 kali (umur kebuntingan 1-2 hari) yang seluruh embrionya teresorpsi. R = embrio teresorpsi .....	29
7.	Perbandingan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) .....	31

8. Bentuk hubungan antara frekuensi penyuntikan dengan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin pada periode kebuntingan praimplantasi (H<sub>1-4</sub>)..... 32

9. Fetus hidup (FH), fetus mati (FM) atau embrio teresorpsi (R) dari tikus kelompok kontrol (A) dan perlakuan yang diberi mangostin 100 mg/kg b.b.sebanyak 1 kali (B), 2 kali (C), 3 kali (D) dan 4 kali (E) pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) ..... 33

## DAFTAR TABEL

No.	Judul	Halaman
1.	Pengelompokan jumlah hewan uji, dosis dan frekuensi penyuntikan dari setiap perlakuan .....	9
2.	Pertambahan berat badan tikus yang diberi berbagai dosis mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) ....	13
3.	Persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI) dari induk tikus yang diberi berbagai dosis mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) .....	17
4.	Pertambahan berat badan tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 6-9 hari (pascaimplantasi awal) .....	21
5.	Persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI) dari induk tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 6-9 hari (pascaimplantasi awal) .....	23
6.	Pertambahan berat badan tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) .....	26
7.	Persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI) dari induk tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi) .....	30

JARI  
PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Masalah

Sebenarnya banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan belajar siswa. Faktor-faktor tersebut dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal meliputi kemampuan intelektual, bakat, minat, motivasi, dan sikap. Faktor eksternal meliputi lingkungan keluarga, sekolah, dan masyarakat. Faktor-faktor tersebut saling berkaitan dan mempengaruhi satu sama lain. Oleh karena itu, sebagai pendidik, kita harus memahami faktor-faktor tersebut untuk dapat meningkatkan keberhasilan belajar siswa.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Sebagai hama tanaman padi, tikus bersama burung dapat menimbulkan dampak yang lebih serius dibandingkan dengan semua gangguan lain yang digabung menjadi satu (Oka & Bahagiawati, 1991). Selain itu tikus dapat pula menjadi pembawa penyakit yang berbahaya bagi manusia. Pengendalian hama tikus dengan menggunakan racun pembunuh, perangkap, fumigasi (gassing) maupun dengan cara memburu secara masal, dengan cepat dapat menurunkan lonjakan populasi tikus (Suhandono, 1987). Namun, cara demikian dapat menimbulkan risiko berupa musnahnya populasi hewan ini, sehingga keseimbangan ekologis menjadi terganggu. Sebaliknya, apabila masih ada tikus yang lolos hidup, tikus tersebut akan memanfaatkan longgarnya persaingan mencari pakan untuk memenuhi kebutuhan hidupnya. Keadaan ini memungkinkan terjadinya peningkatan laju kelahiran dan akhirnya melonjakkan kembali populasi tikus.

Satu upaya lain yang dapat dilakukan untuk mengendalikan populasi hewan adalah dengan menekan tingkat fertilitas yang tinggi dari anggotanya. Tingkat fertilitas tersebut dapat ditekan, baik secara langsung maupun tidak langsung dengan memberikan gangguan yang mengarah kepada sumbu hipotalamus-hipofisis, ovarium, saluran Fallopii, uterus dan vagina (Farnsworth *et al.*, 1975). Untuk itu dapat digunakan bahan yang bersifat sebagai antifertilitas.

Dari tumbuhan dapat diisolasi beberapa jenis senyawa aktif biologi yang dapat digunakan sebagai bahan antifertilitas. Senyawa tersebut umumnya termasuk golongan steroid, alkaloid, isoflavonoid, triterpenoid dan xanton (Farnsworth *et al.*, 1975; Chattopadhyay *et al.*, 1984 dan Adnan, 1992). Dari kulit buah manggis, *Garcinia mangostana* L. (Guttiferae) dapat diisolasi satu jenis xanton, yakni mangostin (Sultanbawa, 1979), padahal selama ini kulit buah manggis hampir tidak pernah dimanfaatkan. Pemberian mangostin pada mencit terutama selama periode kebuntingan praimplantasi terbukti, dapat menurunkan persentase implantasi dan meningkatkan kematian pascaimplantasi (Adnan, 1992).

Dalam upaya mendapatkan bahan alami yang mungkin dapat digunakan untuk menekan lonjakan populasi hama, dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian mangostin secara subkutan terhadap fertilitas tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar betina. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi gambaran awal mengenai peluang mangostin untuk mengendalikan hama tikus di lapangan.

### **B. Tujuan Penelitian**

Menguji apakah mangostin dapat menurunkan fertilitas tikus putih Wistar betina.

### **C. Hipotesis**

Mangostin dapat menurunkan fertilitas tikus putih Wistar betina.

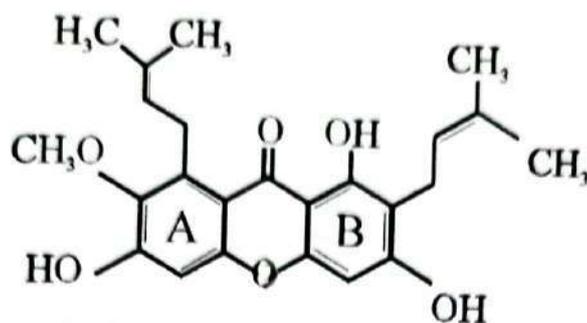
## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Bahan alami

Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa jenis tumbuhan mengandung bahan yang bersifat antifertilitas. Ekstrak buncis yang diberikan pada tikus betina bunting mampu menurunkan rata-rata jumlah anak sekelahiran dibandingkan dengan rata-rata jumlah embrio yang diimplantasikan (Soegiarso *et al.*, 1988 dalam Supyani, 1992). Dari kulit dan batang *Mangifera indica* L. dapat diperoleh mangiferin, senyawa yang tergolong xanton (Sultanbawa, 1979), yang dapat menyebabkan 100% fetus tikus putih mati bila diberikan selama masa pertengahan kebuntingan (Chattopadhyay *et al.*, 1984).

*Garcinia mangostana* L. (Guttiferae) selama ini dikenal berpotensi sebagai obat. Buahnya banyak digunakan untuk mengatasi diare, radang amandel, disentri, wasir dan keputihan. Sedangkan kulit buahnya selain berkhasiat mengobati disentri dan mencret, juga digunakan untuk penderita peradangan saluran kemih, peradangan usus, tonsil bengkak, tumor dalam rongga mulut dan kerongkongan, serta pembentukan air ludah yang berlebihan (Heyne, 1950; Baumgarth, 1980 dan PT Eisai Indonesia, 1995). Dari kulit buah manggis juga dapat diisolasi satu jenis xanton, yakni mangostin (Sultanbawa, 1979; Baumgarth, 1980 dan Adnan, 1992). Senyawa ini mempunyai rumus kimia  $C_{24}H_{26}O_6$  dan dikenal dengan nama 1,3,6-trihidroksi-7metoksi-2,8-di(3metil-2-butenil) xanton, tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik seperti alkohol, eter, kloroform, aseton dan etil asetat (Windholz *et al.*, 1983).

Struktur kimia mangostin digambarkan (Windholz *et al.*, 1983) sebagai berikut :



Gambar 1. Struktur kimia mangostin

## 2. Aktivitas biologis mangostin

Pemberian mangostin pada mencit, selain mengganggu kebuntingan, juga menyebabkan terganggunya laktasi dan siklus estrus serta bersifat estrogenik (Adnan, 1992). Mangostin yang diberikan selang satu hari selama masa laktasi (21 hari) menurunkan berat badan anak mencit mulai umur 4 hari setelah kelahiran. Mangostin dapat menyebabkan mencit dewasa mengalami fase estrus yang lebih lama pada dua siklus estrus yang pertama setelah pemberian. Sifat estrogenik mangostin tampak pada kemampuannya dalam memacu pertumbuhan uterus mencit muda.

Xanton, sebagai struktur dasar dari mangostin, bekerja spesifik pada sistem saraf pusat. Umumnya memiliki aktivitas kardiotonik, koleretik, diuretik, antibakteri, antijamur, inhibitor alergi, tuberkulostatik dan antioksidatif (Beretz *et al.*, 1979; Sultanbawa, 1979; Zusuki *et al.*, 1980; Adnan, 1992; Ashida *et al.*, 1994 dan Pattalung *et al.*, 1994).

Sebagai bahan antioksidatif, xanton menjadi inhibitor bagi aktivitas xanthin oksidase dan monoamin oksidase (Beretz *et al.*, 1979;

Zusuki *et al.*, 1980 dan Adnan, 1992). Monoamin oksidase adalah enzim "marker" pada membran luar mitokondria, yang berperan dalam inaktivasi dopamin, suatu transmitter kimia pada sistem saraf pusat (Montgomery *et al.*, 1993). Neuron dopaminergik berhubungan dengan neuron penghasil GnRH di hipotalamus. Apabila monoamin oksidase dihambat oleh xanton, maka dopamin pada sinapsis antara neuron dopaminergik dan neuron GnRH kemungkinan akan berlimpah, dan menghambat pelepasan GnRH. Pemberian dopamin atau suatu senyawa yang bekerja seperti dopamin terbukti dengan cepat menurunkan kadar LH dalam plasma darah, yang diduga akibat menurunnya pelepasan GnRH (Johnson & Everitt, 1988).

### 3. Ciri utama reproduksi tikus putih betina

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina adalah mamalia yang tergolong ovulator spontan. Pada golongan ini, ovulasi terjadi pada pertengahan siklus estrus yang dipengaruhi oleh adanya lonjakan LH. Produksi LH sendiri merupakan satu bagian dari serangkaian proses pada sumbu hipotalamus-hipofisa-gonad yang melibatkan berbagai jenis hormon reproduksi (Johnson & Everitt, 1988 dan Nalbandov, 1990).

Tikus bersifat poliestrus, setiap siklus lamanya berkisar antara 4-5 hari. Setiap tahapan dari siklus estrus tikus dapat dicirikan dari macam sel penyusun epitel dinding vagina melalui apusan vagina. Ovulasi sendiri berlangsung 8-11 jam sesudah dimulainya tahap estrus (Smith, 1988).

Folikel yang sudah kehilangan telur akibat ovulasi akan berubah menjadi korpus luteum (KL), yang akan menghasilkan progesteron atas rangsangan LH. Progesteron bertanggung jawab dalam menyiapkan endometrium uterus agar reseptif terhadap implantasi embrio. Waktu

antara progesteron mulai diproduksi (sesaat setelah ovulasi) sampai KL mengalami lisis dan tidak aktif lagi disebut fase luteal. Sementara fase folikular berlangsung sejak berakhirnya fase luteal, dimana sel-sel folikel mulai aktif kembali memematangkan oosit dan memproduksi estrogen, hingga saat ovulasi terjadi. Pada tikus yang tidak kawin, fase folikular berlangsung 2 hari, sedangkan fase luteal berkisar antara 2-3 hari. Apabila tikus mengalami bunting semu, fase luteal dapat berlangsung selama 11-12 hari (Johnson & Everitt, 1988 dan Nalbandov, 1990).

Pada tikus, kopulasi berlangsung pada tahap proestrus akhir, sedangkan fertilisasi akan terjadi 7-10 jam sesudahnya. Zigot hasil fertilisasi akan terus tumbuh dan berkembang seraya dipindahkan menuju uterus oleh kontraksi sel-sel otot polos dan gerakan silia dari epitel saluran telur. Setelah fertilisasi, embrio akan mencapai stadium blastula dalam waktu 3-4,5 hari, sedangkan implantasinya di endometrium uterus terjadi setelah 5-6 hari. Lama kebuntingan pada tikus adalah sekitar 21-23 hari, dengan jumlah anak sekelahiran rata-rata 9 ekor meski bisa sampai 20 ekor (Johnson & Everitt, 1988; Smith, 1988 dan Nicholas, 1949 dalam Rahmaniah, 1996).



## BAB II

### BAHAN DAN TATA KERJA

#### A. BAHAN

##### 1. Bahan uji

Bahan yang diuji aktivitas biologisnya dalam penelitian ini adalah mangostin yang diisolasi dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L) dengan tingkat kemurnian sekitar 90%. Bahan ini diperoleh dari Prof. Dr. Iwang Soediro, Jurusan Farmasi ITB. Sebagai pelarut digunakan minyak zaitun (Bertolli Lucca, Italia).

##### 2. Hewan uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur Wistar dewasa seksual dan berumur 12 -16 minggu dengan berat badan antara 180-220 gram. Pemeliharaan dan pengembangbiakan tikus dilakukan di ruang pemeliharaan hewan PAU Ilmu Hayati ITB, bersuhu antara 22-26°C dan lama pencahayaan 12 jam setiap hari yaitu antara pukul 06.00 - 18.00. Tikus betina dan jantan dipelihara dalam kandang terpisah dengan alas sekam setebal kira-kira 3 cm dan diganti seminggu sekali. Setiap hari tikus diberi makan berupa pakan anak babi (PT Charoen Pokphand Indonesia) dan air minum (air PAM) secara *ad libitum*.

#### B. Tata Kerja

Mangostin yang diterima belum berbentuk bubuk halus, oleh karena itu terlebih dahulu dihaluskan dengan cara digerus dalam cawan porselen sampai lembut. Untuk melarutkannya dalam minyak zaitun

digunakan vorteks. Selanjutnya dilakukan uji pendahuluan untuk mendapatkan dosis tertinggi yang dapat menurunkan fertilitas secara maksimal. Ciri-cirinya adalah tidak ada implantasi pada uterus tikus betina kawin yang dibedah pada umur kebuntingan 15 hari, selain itu disyaratkan juga tidak terjadi kematian pada hewan uji setelah penyuntikan. Sebagai acuan turut diperhatikan dosis perlakuan yang dipergunakan Adnan (1992). Dari uji pendahuluan tersebut diperoleh dosis tertinggi sebesar 100 mg/kg b.b. untuk digunakan dalam penelitian ini. Dosis lainnya yang digunakan adalah 75 mg/kg b.b.

Tikus betina dewasa seksual berumur 12-16 minggu dengan berat 180-220 gram yang berada pada fase proestrus akhir dikawinkan dengan jantan dewasa pada sore hari, dengan perbandingan betina : jantan 3 : 1. Adanya sperma pada apusan vagina pada keesokan harinya dianggap sebagai hari pertama kebuntingan (Chattopadhyay *et al.*, 1984).

Tikus bunting kemudian dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Semua tikus perlakuan diberi mangostin secara subkutan dengan dosis 75 mg/kg b.b. atau 100 mg/kg b.b. Sementara kelompok kontrol hanya diberi minyak zaitun. Volume pemberian ditetapkan 5 ml/kg b.b.. Penyuntikan dilakukan hanya satu kali dalam sehari. Pengelompokan penelitian yang dilakukan selengkapnya tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Pengelompokan jumlah hewan uji, dosis dan frekuensi penyuntikan dari setiap perlakuan

Eksperimen	Unit Eksperimen	Kelompok	Jumlah Hewan Uji	Dosis (mg/kg b.b)	Frekuensi Penyuntikan (Umur kebuntingan)
I. Dosis sebagai perlakuan yang divariasikan	A. Praimplantasi	Kontrol	9	0	4 kali (1 - 4)
		Perlakuan 1	9	75	4 kali (1 - 4)
		Perlakuan 2	11	100	4 kali (1 - 4)
	B. Pascaimplantasi awal	Kontrol	10	0	4 kali (6 - 9)
		Perlakuan	10	100	4 kali (6 - 9)
II. Frekuensi penyuntikan sebagai perlakuan yang divariasikan	Praimplantasi	Kontrol	9	0	4 kali (1 - 4)
		Perlakuan 1	7	100	1 kali (1)
		Perlakuan 2	7	100	2 kali (1 - 2)
		Perlakuan 3	7	100	3 kali (1 - 3)
		Perlakuan 4	11	100	4 kali (1 - 4)

Keterangan : b.b. = berat badan

## 1. Eksperimen I

Pada eksperimen ini dosis mangostin digunakan sebagai perlakuan yang divariasikan (variabel bebas), untuk diuji pengaruhnya terhadap fertilitas tikus betina. Terbagi menjadi 2 unit eksperimen, yaitu :

- a. Periode kebuntingan praimplantasi, penyuntikan dilakukan pada umur kebuntingan 1 sampai dengan 4 hari. Terdiri atas dua kelompok perlakuan, yakni kelompok perlakuan 1 yang diberi mangostin dosis 75 mg/kg b.b. dan kelompok perlakuan 2 yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b., serta satu kelompok kontrol.
- b. Periode kebuntingan pascaimplantasi awal, penyuntikan dilakukan pada umur kebuntingan 6 sampai dengan 9 hari. Terdiri atas satu kelompok perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dan satu kelompok kontrol.

Tikus-tikus yang sudah diberi perlakuan kemudian dipelihara. Berat badannya ditimbang pada umur kebuntingan 1 dan 15 hari. Pada umur kebuntingan 15 hari tikus dibunuh dengan menggunakan kloroform dan selanjutnya dibedah. Kedua ovarium dilepaskan dan dimasukkan ke dalam larutan NaCl 0,9% secara terpisah. Uterus dilepaskan dari tubuh induk dan digunting pada sisi yang berlawanan dengan tempat implantasi, sehingga bagian dalam rongga uterus terdedah. Pada kedua tanduk uterus dilakukan pengamatan mengenai jumlah implantasi, fetus hidup, fetus mati dan embrio yang teresorpsi. Jumlah implantasi dinyatakan sebagai hasil penghitungan semua tempat implantasi baik yang mengandung fetus hidup, fetus mati, embrio teresorpsi maupun sisanya yang terdapat di sepanjang kedua tanduk uterus. Gumpalan darah berwarna hitam dengan sisa jaringan embrio yang termaserasi atau tanpa adanya jaringan embrio dinyatakan sebagai embrio yang teresorpsi (Adnan, 1992). Di dalam

kantung amnion, fetus hidup terlihat berwarna merah muda, sedangkan fetus mati terlihat berwarna putih pucat (Gardenia, 1997). Untuk mengetahui adanya embrio yang diresorpsi lebih awal dilakukan dengan cara merendam uterus dalam larutan amonium sulfida 0,5% selama beberapa menit. Adanya bintik-bintik berwarna hitam di sepanjang kedua tanduk uterus merupakan tanda adanya implantasi (Adnan, 1992).

Korpus luteum diamati secara terpisah dengan cara melepaskan bursa yang membungkus ovarium dengan menggunakan pinset dan gunting. Setelah itu jumlah korpus luteum di masing-masing ovarium dihitung. Korpus luteum tampak dengan jelas berupa tonjolan-tonjolan berwarna merah kecoklatan pada permukaan ovarium.

Dari data yang diperoleh selanjutnya dihitung parameter-parameter per induk tikus dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

a. Persentase implantasi (IM)

$$IM = \frac{\text{Jumlah implantasi}}{\text{Jumlah korpus luteum}} \times 100\%$$

b. Persentase kehilangan gestasi (KGE)

$$KGE = \frac{\text{Jumlah korpus luteum} - \text{Jumlah implantasi}}{\text{Jumlah korpus luteum}} \times 100\%$$

c. Persentase kematian pascaimplantasi (KPI)

$$KPI = \frac{\text{Jumlah implantasi} - \text{Jumlah fetus hidup}}{\text{Jumlah implantasi}} \times 100\%$$

(Adnan, 1992)

## 2. Eksperimen II

Atas dasar hasil penelitian pada Eksperimen I, dilakukan Eksperimen II dengan menggunakan dosis yang paling efektif, yakni 100 mg/kg b.b.

Pada Eksperimen II, frekuensi penyuntikan mangostin digunakan sebagai variabel bebas, untuk diuji pengaruhnya terhadap fertilitas tikus betina. Hanya terdiri atas satu unit eksperimen yang dilakukan pada periode kebuntingan praimplantasi. Penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dilakukan 1 kali (umur kebuntingan 1 hari) untuk kelompok perlakuan 1, 2 kali (1-2 hari) untuk kelompok perlakuan 2, 3 kali (1-3 hari) untuk kelompok perlakuan 3 dan 4 kali (1-4 hari) untuk kelompok perlakuan 4. Kelompok kontrol diberi minyak zaitun dengan frekuensi penyuntikan 4 kali (1-4 hari).

Langkah perlakuan berikutnya serta pengumpulan data dilakukan seperti pada Eksperimen I.

### C. Analisis data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis secara statistik. Perbedaan tiga rata-rata atau lebih diuji dengan menggunakan uji F yang dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil (bnt), atau menggunakan uji t' satu-satu. Pemilihan kedua uji statistik tersebut tergantung pada homogen tidaknya variansi data dari seluruh kelompok yang dibandingkan (Nurgana, 1985). Untuk menguji perbedaan di antara dua rata-rata digunakan uji t. Bentuk dan keeratan hubungan antara parameter-parameter fertilitas dengan dosis atau frekuensi penyuntikan mangostin ditentukan oleh nilai koefisien regresi dan koefisien korelasi. Untuk itu dilakukan analisis regresi dan korelasi (Steel & Torrie, 1993).

### BAB III

## HASIL PENGAMATAN

berbagai dosis mangostin terhadap fertilitas tikus  
pada implantasi umur kehamilan 1 - 4 hari



Angka dengan superskrip huruf yang sama menunjukkan  
tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji F yang  
dilakukan dengan uji dua)

### BAB III

#### HASIL PENGAMATAN

#### A. Pengaruh berbagai dosis mangostin terhadap fertilitas tikus

##### 1. Periode praimplantasi (umur kebuntingan 1 - 4 hari)

##### a. Berat badan

Pertambahan berat badan rata-rata tikus kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari disajikan pada Tabel 2. Berat badan tikus kontrol dan perlakuan tidak berbeda nyata pada umur kebuntingan 1 hari (Uji F pada taraf  $p < 0,05$ ).

Pertambahan berat badan rata-rata tikus perlakuan yang diberi mangostin dosis 75 dan 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 15 hari secara nyata lebih rendah dibanding kontrol. Di antara kedua kelompok perlakuan, pertambahan berat badan rata-rata tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. secara nyata lebih rendah dibanding tikus yang diberi mangostin dosis 75 mg/kg b.b. (uji F dilanjutkan uji bnt  $p < 0,05$ ).

Tabel 2. Pertambahan berat badan tikus yang diberi berbagai dosis mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi).

Dosis (mg/kg b.b.)	Jumlah hewan uji	Berat badan $\bar{X} \pm \text{SEM}(\text{g})$		Pertambahan b.b $\bar{X} \pm \text{SEM}(\text{g})$
		u.k. 1 hari	u.k. 15 hari	
0 (kontrol)	9	199,2 $\pm$ 4,5 <sup>a</sup>	228,1 $\pm$ 6,2 <sup>a</sup>	28,9 $\pm$ 1,8 <sup>a</sup>
75	9	194,7 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>	215,1 $\pm$ 3,4 <sup>ab</sup>	20,4 $\pm$ 1,7 <sup>b</sup>
100	11	193,3 $\pm$ 2,7 <sup>a</sup>	206,3 $\pm$ 3,3 <sup>b</sup>	13,0 $\pm$ 1,3 <sup>c</sup>

Keterangan : b.b. = berat badan

u.k. = umur kebuntingan

Angka dengan superskrip huruf yang sama menyatakan tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji F yang dilanjutkan dengan uji bnt)

b. Persentase implantasi

Persentase implantasi rata-rata dari tikus yang diberi mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari, disajikan pada Tabel 3 dan Gambar 2A.

Secara statistik persentase implantasi rata-rata dari kedua kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Di antara kedua kelompok perlakuan, tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. memiliki rata-rata persentase implantasi yang secara nyata lebih rendah dari tikus yang diberi mangostin dosis 75 mg/kg b.b. (uji statistik F yang dilanjutkan dengan uji bnt  $p < 0,05$ ), sehingga tampak bahwa penurunan persentase implantasi tersebut seiring dengan meningkatnya dosis mangostin yang diujikan. Rendahnya persentase implantasi rata-rata dari tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. (8,5%) dikarenakan sebagian besar tikus dari kelompok perlakuan ini (7 dari 11 ekor) memiliki angka persentase implantasi 0%, sedangkan 4 ekor lainnya berkisar antara 11,1-35,7%. Tikus dengan persentase implantasi 0% adalah tikus yang mengalami bunting semu. Pada saat diamati tikus-tikus tersebut memiliki jumlah korpus luteum sekitar dua kali lipat dari tikus yang benar-benar bunting. Hal inilah yang menyebabkan jumlah korpus luteum rata-rata dari kelompok tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. jauh lebih besar dibanding kelompok lainnya (Tabel 3). Hubungan antara dosis dengan persentase implantasi ditunjukkan pada Gambar 3A, dengan persamaan regresi  $Y = 98,5 - 0,7 X_i$ , dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = -0,79 ( $Y$  = penduga untuk persentase implantasi,  $X$  = dosis dalam mg/kg b.b.). Dari persamaan regresi di atas tampak bahwa nilai koefisien regresinya adalah -0,7 yang berarti bahwa setiap kenaikan dosis 1 mg/kg b.b. akan menurunkan implantasi sebesar 0,7%.

c. Kehilangan gestasi

Hasil analisis data mengenai persentase kehilangan gestasi rata-rata dari tikus yang diberi mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari, disajikan pada Tabel 3 dan Gambar 2B.

Hasil uji statistik F yang dilanjutkan dengan uji bnt pada taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa baik mangostin dosis 75 mg/kg b.b. maupun dosis 100 mg/kg b.b. secara nyata meningkatkan persentase kehilangan gestasi. Hasil uji statistik yang sama juga menunjukkan bahwa persentase kehilangan gestasi di antara tikus yang diberi mangostin dosis 75 mg/kg b.b. dan dosis 100 mg/kg b.b. berbeda nyata. Tampak bahwa peningkatan dosis mangostin yang diujikan diikuti oleh persentase kehilangan gestasi yang meningkat pula. Koefisien korelasi sebesar 0,79 menunjukkan keeratan hubungan antara dosis dengan persentase kehilangan gestasi. Persamaan regresinya adalah  $Y = 1,5 + 0,7 X_i$ , yang berarti bahwa setiap kenaikan dosis 1 mg/kg b.b. akan meningkatkan kehilangan gestasi sebesar 0,7% (Gambar 3B).

d. Kematian pascaimplantasi

Persentase kematian pascaimplantasi meningkat seiring dengan meningkatnya dosis mangostin yang diujikan (Tabel 3 dan Gambar 2C). Harga koefisien korelasi antara dosis mangostin dengan persentase kematian pascaimplantasi adalah 0,57 dengan persamaan regresi  $Y = 6 + 0,5 X_i$ . Berarti, setiap kenaikan dosis mangostin sebesar 1 mg/kg b.b. akan meningkatkan kematian pascaimplantasi sebesar 0,5% (Gambar 3C).

Pengujian statistik dengan uji t' satu-satu pada taraf signifikansi 5% menunjukkan bahwa persentase kematian pascaimplantasi tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. secara nyata lebih tinggi dibanding kelompok kontrol maupun perlakuan yang diberi mangostin dosis 75 mg/kg b.b. Dari Tabel 3 juga tampak bahwa kematian pascaimplantasi lebih disebabkan oleh embrio teresorpsi dan bukan oleh fetus mati. Pengamatan terhadap embrio teresorpsi menunjukkan bahwa proses tersebut terjadi pada periode pascaimplantasi awal. Fetus hidup dan embrio teresorpsi dari kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin pada periode kebuntingan praimplantasi dapat dilihat pada Gambar 4A-C.

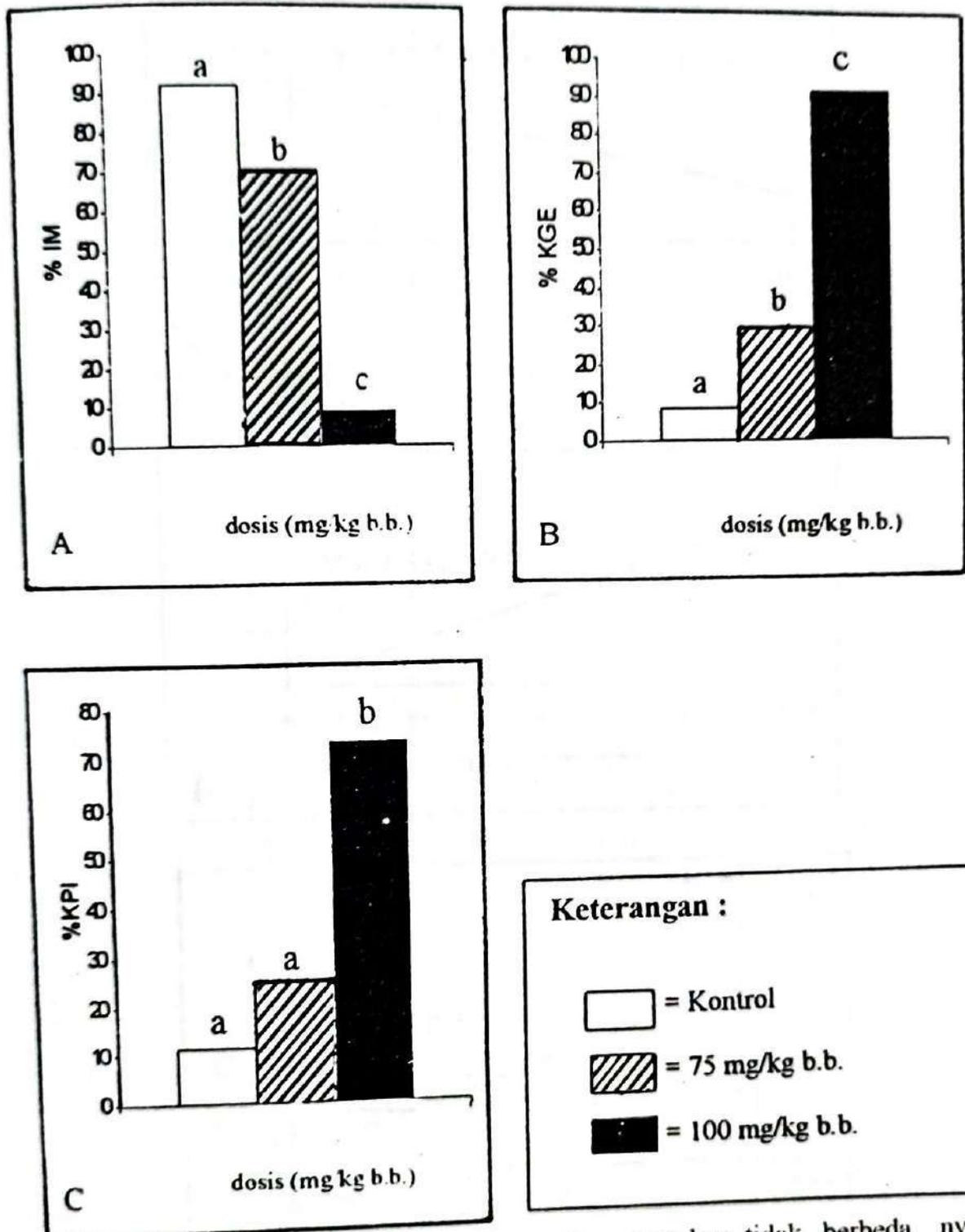
Tabel 3. Persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi berbagai dosis mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi)

Dosis (mg/kg b.b)	Jumlah Hewan Uji	Jumlah Implantasi $\bar{x}$	Jumlah Korpus luteum $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Jumlah ER $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Jumlah Fetus Hidup $\bar{x}$	Jumlah Fetus Mati $\bar{x}$	IM(%) $\bar{x} \pm \text{SEM}$	KGE (%) $\bar{x} \pm \text{SEM}$	KPI (%) $\bar{x} \pm \text{SEM}$
0 (kontrol)	9	9,8	10,7 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,31	8,6	0	91,7 $\pm$ 3,3 <sup>a</sup>	8,3 $\pm$ 3,3 <sup>a</sup>	11,6 $\pm$ 3,0 <sup>a</sup>
75	9	7,3	10,4 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,22	6,0	0	70,7 $\pm$ 7,5 <sup>b</sup>	29,3 $\pm$ 7,5 <sup>b</sup>	24,3 $\pm$ 9,6 <sup>a</sup>
100	10	1,0	17,8 $\pm$ 1,7	0,4 $\pm$ 0,29	0,6	0	8,5 $\pm$ 4,0 <sup>c</sup>	91,5 $\pm$ 4,0 <sup>c</sup>	73,6 $\pm$ 12,2 <sup>b</sup>

Keterangan : b.b. = berat badan

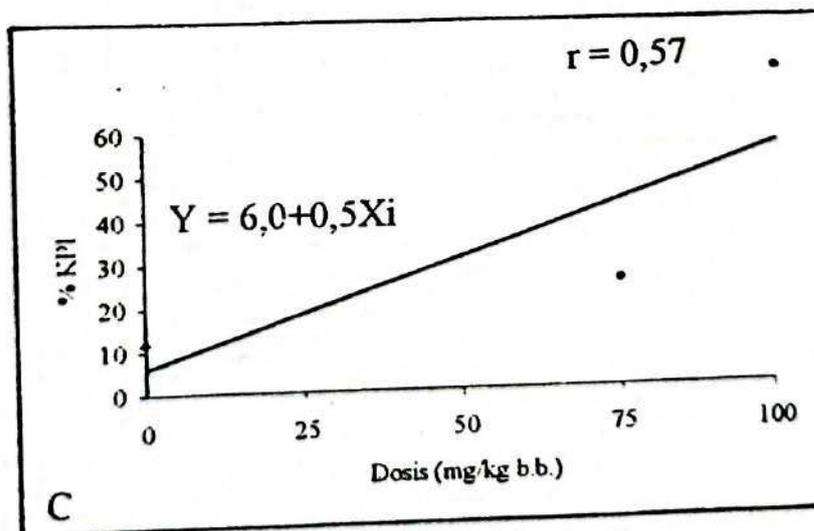
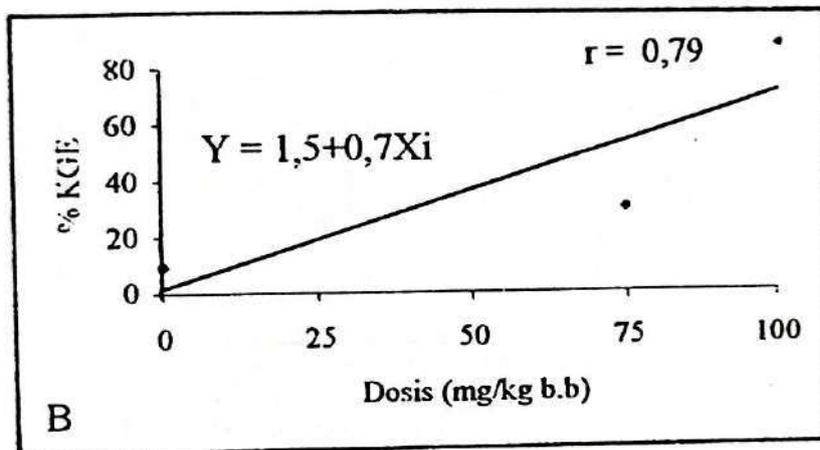
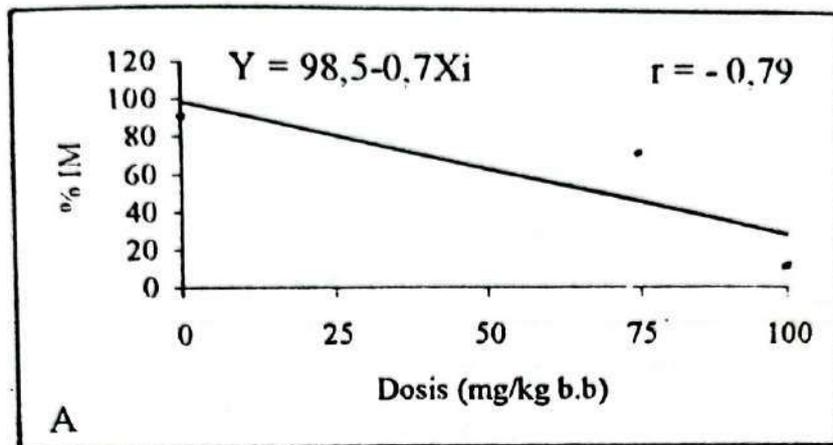
E.R. = Embrio teresorpsi

Angka dengan superskrip huruf yang sama menyatakan tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0.05$  (uji F yang dilanjutkan dengan uji bnt, atau uji t' satu-satu)

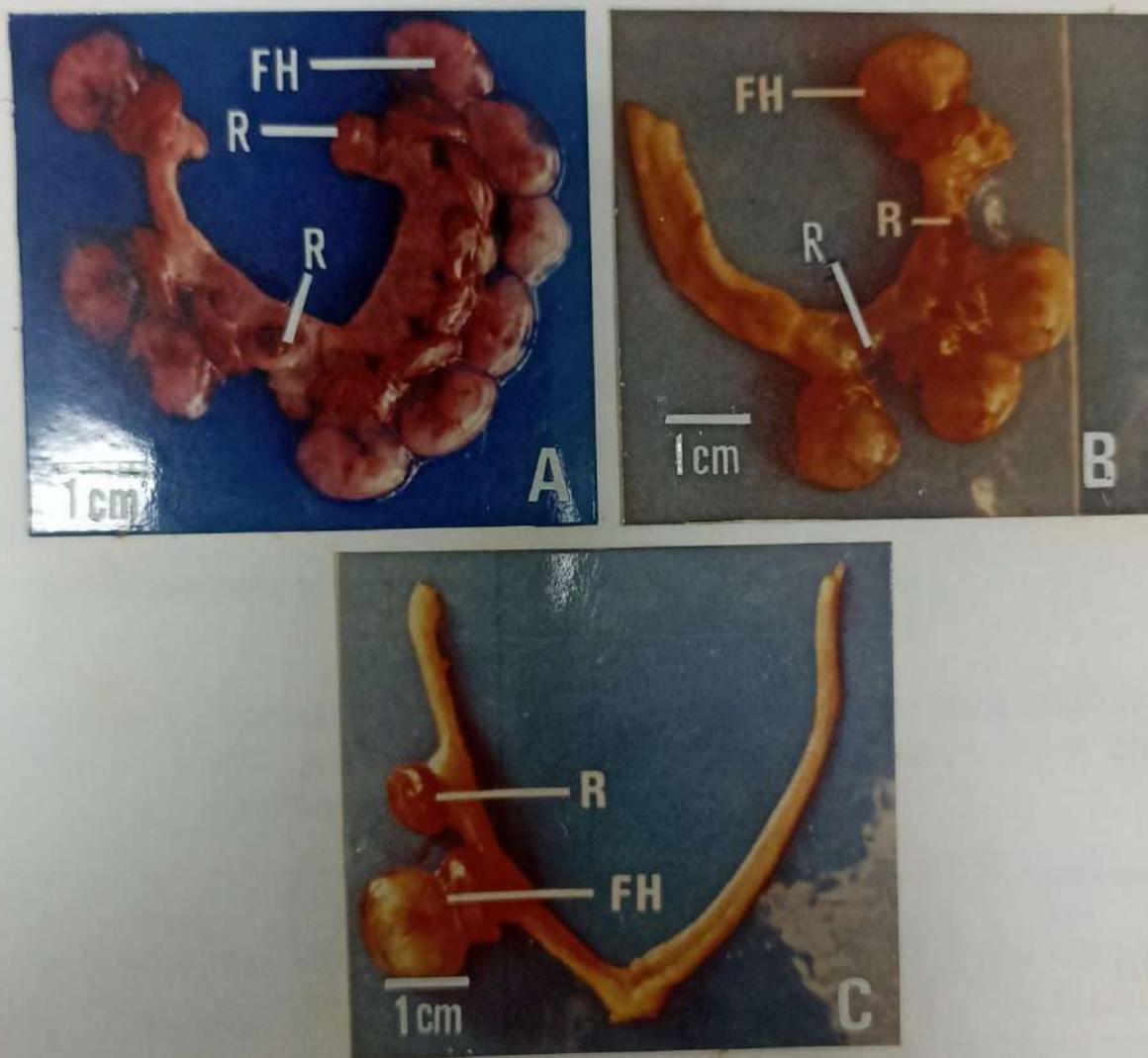


Huruf yang sama pada puncak diagram menyatakan tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji F yang dilanjutkan dengan uji bnt, atau uji t' satu-satu)

Gambar 2. Perbandingan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi berbagai dosis mangostin pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi)



Gambar 3. Bentuk hubungan antara dosis mangostin dengan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin pada periode kebuntingan praimplantasi ( $H_{1-4}$ )



Gambar 4. Fetus hidup (FH) atau embrio teresorpsi (R) dari tikus kelompok kontrol (A) dan perlakuan yang diberi mangostin dengan dosis 75 mg/kg b.b. (B) serta 100 mg/kg b.b. (C) pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi)

2. Periode pasca implantasi awal (umur kebuntingan 6 - 9 hari)

a. Berat badan

Hasil pengamatan rata-rata berat badan dan pertambahannya dari tikus kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 6-9 hari, disajikan pada Tabel 4.

Pengujian statistik dengan uji t pada taraf signifikansi 5% menunjukkan bahwa berat badan tikus kedua kelompok tidak berbeda nyata pada umur kebuntingan 1 hari.

Pertambahan berat badan rata-rata tikus perlakuan pada umur kebuntingan 15 hari tidak berbeda dibanding kontrol. Pengujian statistik juga menunjukkan bahwa perbedaan berat badan dari tikus kelompok perlakuan dan kontrol pada umur kebuntingan 15 hari tidak menunjukkan perbedaan yang nyata (uji t pada taraf kepercayaan 95%).

Tabel 4. Pertambahan berat badan tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 6 - 9 hari (pascaimplantasi awal)

Dosis (mg/kg b.b)	Jumlah hewan uji	Berat badan $\bar{X} \pm \text{SEM}(\text{g})$		Pertambahan b.b. $\bar{X} \pm \text{SEM}(\text{g})$
		u.k. 1 hari	u.k. 15 hari	
0 (kontrol)	10	199,9 $\pm$ 3,4	235,4 $\pm$ 3,3	35,5 $\pm$ 1,7
100	10	203,2 $\pm$ 3,9 <sup>tn</sup>	239,7 $\pm$ 5,3 <sup>tn</sup>	36,5 $\pm$ 2,2 <sup>tn</sup>

Keterangan : b.b. = berat badan  
 u.k. = umur kebuntingan  
 tn = tidak berbeda nyata dengan kontrol pada taraf uji  
 $p < 0,05$  ( uji t )

b. Kematian pascaimplantasi

Rata-rata persentase kematian pascaimplantasi dari tikus kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin pada umur kebuntingan 6-9 hari, disajikan pada Tabel 5. Tikus dari kelompok kontrol memiliki angka kematian pascaimplantasi 8,8%. Sedangkan rata-rata persentase kematian pascaimplantasi dari tikus kelompok perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg /kg b.b. adalah 14,3%. Hasil uji statistik t pada taraf signifikansi 5% menunjukkan bahwa persentase kematian pascaimplantasi dari tikus perlakuan hanya cenderung meningkat bila dibandingkan kelompok kontrol.

Pada kelompok kontrol, dari rata-rata 9,2 embrio yang diimplantasi, rata-rata 8,4 tumbuh dan berkembang menjadi fetus hidup, sedangkan rata-rata 0,8 di antaranya teresorpsi. Dari kelompok perlakuan, rata-rata embrio yang diimplantasi adalah 9,8, dengan rata-rata 8,4 menjadi fetus hidup sedangkan rata-rata 1,4 sisanya teresorpsi. Baik fetus hidup maupun embrio teresorpsi dari tikus kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin 100 mg /kg b.b. jumlahnya tidak berbeda secara nyata (uji t pada  $p < 0,05$ ). Dari kedua kelompok percobaan ini juga tidak didapati kematian pascaimplantasi yang disebabkan oleh adanya fetus mati. Fetus hidup dan embrio teresorpsi dari kelompok kontrol dan perlakuan pada periode pascaimplantasi awal, dapat dilihat pada Gambar 5A dan 5B.

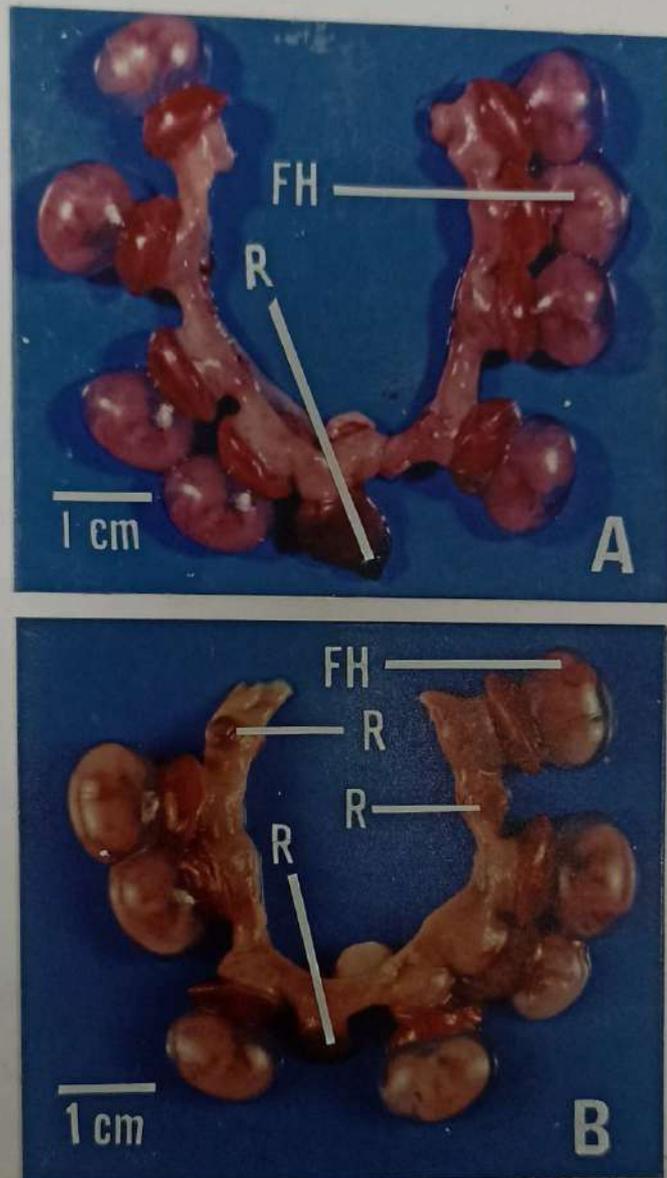
Tabel 5. Persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 6-9 hari (pascaimplantasi awal)

Dosis (mg/kg b.b.)	Jumlah Hewan Uji	Jumlah Implantasi $\bar{x}$	Jumlah Korpus luteum $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Jumlah ER $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Jumlah Fetus Hidup $\bar{x}$	Jumlah Fetus Mati $\bar{x}$	IM(%) $\bar{x} \pm \text{SEM}$	KGE (%) $\bar{x} \pm \text{SEM}$	KPI (%) $\bar{x} \pm \text{SEM}$
0 (kontrol)	10	9,2	10,3 $\pm$ 0,34	0,8 $\pm$ 0,29	8,4	0	89,8 $\pm$ 3,2	10,2 $\pm$ 3,2	8,8 $\pm$ 3,1
100	10	9,8	10,7 $\pm$ 0,45	1,4 $\pm$ 0,48	8,4	0	91,6 $\pm$ 1,7 <sup>tn</sup>	8,4 $\pm$ 1,7 <sup>tn</sup>	14,3 $\pm$ 4,5 <sup>tn</sup>

Keterangan : b.b. = berat badan

E.R. = Embrio teresorpsi

tn = tidak berbeda nyata dengan kontrol pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji t')



Gambar 5. Fetus hidup (FH) atau embrio teresorpsi (R) dari tikus kelompok kontrol (A) dan perlakuan yang diberi mangostin dengan dosis 100 mg/kg b.b. (B) pada umur kebuntingan 6-9 hari (pascaimplantasi awal)

**B. Pengaruh frekuensi penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada periode praimplantasi terhadap fertilitas tikus**

Untuk melengkapi data yang diperoleh dari Eksperimen II, yakni yang berasal dari tikus perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. sebanyak 1 kali ( $H_{1-1}$ ), 2 kali ( $H_{1-2}$ ) dan 3 kali ( $H_{1-3}$ ), maka digunakan data kelompok kontrol ( $4 \times 0$  mg/kg b.b.) dan kelompok perlakuan 2 ( $4 \times 100$  mg/kg b.b.) dari Eksperimen I unit praimplantasi. Penggunaan data dari tikus yang diberi minyak zaitun dalam 4 kali suntikan ( $4 \times 0$  mg/kg b.b.) selama periode praimplantasi adalah untuk mengontrol pengaruh penggunaan minyak zaitun sebagai pelarut mangostin, sedangkan penyertaan data dari tikus perlakuan yang diberi mangostin  $4 \times 100$  mg/kg b.b. pada periode praimplantasi karena sesuai dengan tujuan Eksperimen II ini.

**1. Berat badan**

Pertambahan berat badan rata-rata dari tikus yang disuntik mangostin dengan frekuensi yang bervariasi pada periode praimplantasi, disajikan pada Tabel 6. Hasil uji statistik F yang dilanjutkan dengan uji bnt pada taraf signifikansi 5% menunjukkan bahwa pertambahan berat badan rata-rata tikus menurun secara nyata akibat penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. sebanyak 2 kali ( $H_{1-2}$ ), 3 kali ( $H_{1-3}$ ) dan 4 kali ( $H_{1-4}$ ). Di antara ketiga perlakuan tersebut, pertambahan berat badan rata-rata tikus yang disuntik 4 kali ( $H_{1-4}$ ) secara nyata lebih rendah dibanding tikus yang disuntik 3 kali ( $H_{1-3}$ ) maupun 2 kali ( $H_{1-2}$ ).

Tabel 6. Pertambahan berat badan tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada umur kebuntingan 1-4 hari

Frekuensi penyuntikan	Dosis (mg/kg b.b.)	Jumlah Hewan uji	Berat badan $\bar{X} \pm \text{SEM}(\text{g})$		Pertambahan b.b $\bar{X} \pm \text{SEM}(\text{g})$
			u.k. 1 hari	u.k. 15 hari	
4x (H <sub>1-2</sub> )	0 (kontrol)	9	199,2±4,5 <sup>a</sup>	228,1±6,2 <sup>a</sup>	28,9±1,8 <sup>a</sup>
1x (H <sub>1</sub> )	100	7	189,7±2,1 <sup>a</sup>	224,1±2,2 <sup>a</sup>	34,3±1,3 <sup>a</sup>
2x (H <sub>1-2</sub> )	100	7	199,0±5,4 <sup>a</sup>	220,9±6,0 <sup>a</sup>	22,7±2,9 <sup>b</sup>
3x (H <sub>1-3</sub> )	100	7	193,7±3,1 <sup>a</sup>	214,6±5,5 <sup>ab</sup>	20,9±2,6 <sup>b</sup>
4x (H <sub>1-4</sub> )	100	11	193,3±2,7 <sup>a</sup>	206,3±3,3 <sup>b</sup>	13,0±1,3 <sup>c</sup>

Keterangan : b.b. = berat badan

u.k. = umur kebuntingan

Angka dengan superskrip huruf yang sama menyatakan tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji F yang dilanjutkan dengan uji bnt)

## 2. Persentase implantasi

Hasil analisis data mengenai rata-rata persentase implantasi dari tikus yang diberi perlakuan mangostin dosis 100 mg/kg b.b., dengan frekuensi penyuntikan yang bervariasi, pada umur kebuntingan 1 sampai dengan 4 hari, disajikan pada Tabel 7 dan Gambar 7A.

Pengujian statistik melalui uji t' satu-satu pada taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa persentase implantasi tikus kelompok perlakuan yang disuntik 3 kali (H<sub>1-3</sub>) dan 4 kali (H<sub>1-4</sub>) secara nyata lebih rendah dibanding tikus kelompok kontrol. Persentase rata-rata implantasi tikus perlakuan yang disuntik 4 kali (H<sub>1-4</sub>) secara nyata lebih rendah dibanding tikus perlakuan yang disuntik 3 kali (uji t' satu-satu

pada taraf signifikansi 5%). Tampak pula bahwa peningkatan frekuensi penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. diikuti oleh menurunnya persentase implantasi. Hubungan antara frekuensi penyuntikan dengan persentase implantasi mempunyai persamaan regresi  $Y = 105,7 - 21,6 X_i$ , dengan  $r = -0,84$  ( $Y =$  penduga untuk persentase implantasi,  $X =$  frekuensi penyuntikan). Setiap menaikkan frekuensi penyuntikan 1 kali diduga akan menurunkan implantasi sebesar 21,6% (Gambar 8A).

### 3. Kehilangan gestasi

Rata-rata persentase kehilangan gestasi dari tikus kontrol dan perlakuan yang disuntik mangostin dosis 100 mg/kg b.b., dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada periode praimplantasi, disajikan pada Tabel 7 dan Gambar 7B.

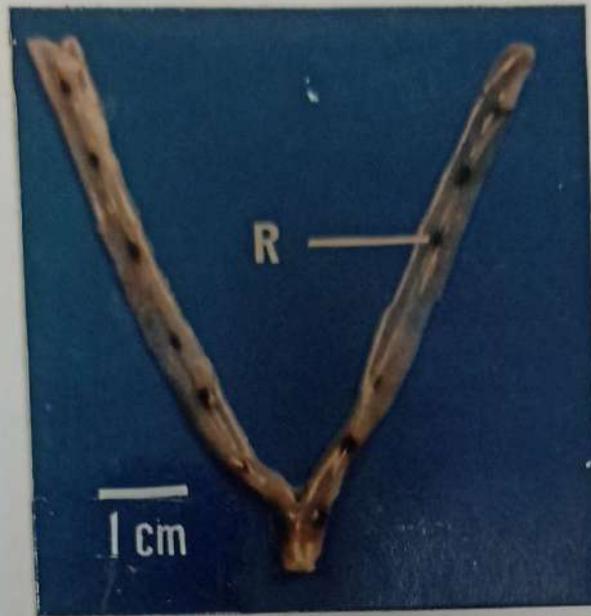
Hasil uji statistik  $t'$  pada taraf signifikansi 5% menunjukkan bahwa persentase rata-rata kehilangan gestasi tikus perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. 3 kali ( $H_{1-3}$ ) dan 4 kali ( $H_{1-4}$ ) secara nyata lebih tinggi dibanding tikus kontrol. Tikus kelompok perlakuan yang disuntik mangostin dosis 100 mg/kg b.b 4 kali secara nyata memiliki persentase kehilangan gestasi yang lebih tinggi pula dibanding tikus perlakuan yang disuntik. 3 kali (uji  $t'$  satu-satu pada taraf uji  $p < 0,05$ ). Peningkatan frekuensi penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. membuat persentase kehilangan gestasi juga meningkat. Hubungan antara frekuensi penyuntikan dengan persentase kehilangan gestasi memiliki harga  $r = 0,84$  dengan persamaan regresi  $Y = -5,7 + 21,6 X_i$ . Berarti, menyuntikan mangostin 1 kali lebih banyak akan meningkatkan kehilangan gestasi sebesar 21,6% (Gambar 8B).

#### 4. Kematian pascaimplantasi

Tabel 7 dan Gambar 7C menyajikan persentase kematian pascaimplantasi dari tikus kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b., dengan frekuensi penyuntikan yang bervariasi, pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi).

Dari hasil pengujian statistik dengan uji  $t'$  pada taraf signifikansi 5%, rata-rata persentase kematian pascaimplantasi tikus kelompok perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b baru tampak secara nyata lebih tinggi dibanding kontrol setelah disuntik 4 kali ( $H_{1,4}$ ). Namun demikian, data menunjukkan meningkatnya persentase kematian pascaimplantasi akibat dari peningkatan frekuensi penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. Hubungan antara frekuensi penyuntikan dengan persentase kematian pascaimpantasi digambarkan dari persamaan regresi  $Y = 1,5 + 15,8 X_i$ , dengan  $r = 0,6$ . Artinya, setiap penambahan suntikan 1 kali akan meningkatkan kematian pascaimplantasi sebesar 15,8% (Gambar 8C).

Pada tikus kelompok kontrol dari rata-rata 9,8 embrio yang diimplantasi, rata-rata 8,6 fetus hidup sedangkan rata-rata 1,2 teresorpsi. Pada tikus perlakuan yang disuntik mangostin dosis 100 mg/kg b.b. 2 kali, dari rata-rata implantasi embrio 9,4, rata-rata hanya 6,7 yang berhasil menjadi fetus hidup dan rata-rata 2,6 sisanya teresorpsi. Besarnya angka rata-rata embrio teresorpsi pada tikus perlakuan ini disebabkan adanya induk tikus yang seluruh embrionya teresorpsi (Gambar 6).



Gambar 6. Keadaan uterus tikus perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pada umur kebuntingan 1 sampai dengan 2 hari (2 kali) yang seluruh embrionya teresorpsi. R = embrio teresorpsi

Bila embrio teresorpsi diamati, tampak proses itu terjadi pada periode pascaimplantasi awal. Fetus dan embrio teresorpsi pada kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b., dengan frekuensi penyuntikan yang bervariasi, pada periode praimplantasi dapat dilihat pada Gambar 9A-E.

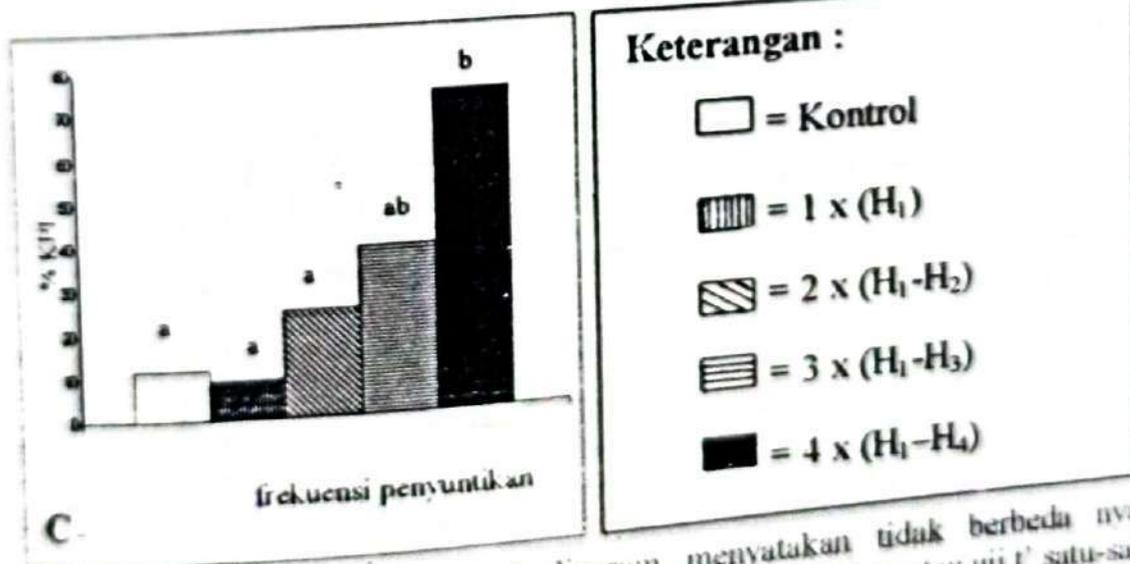
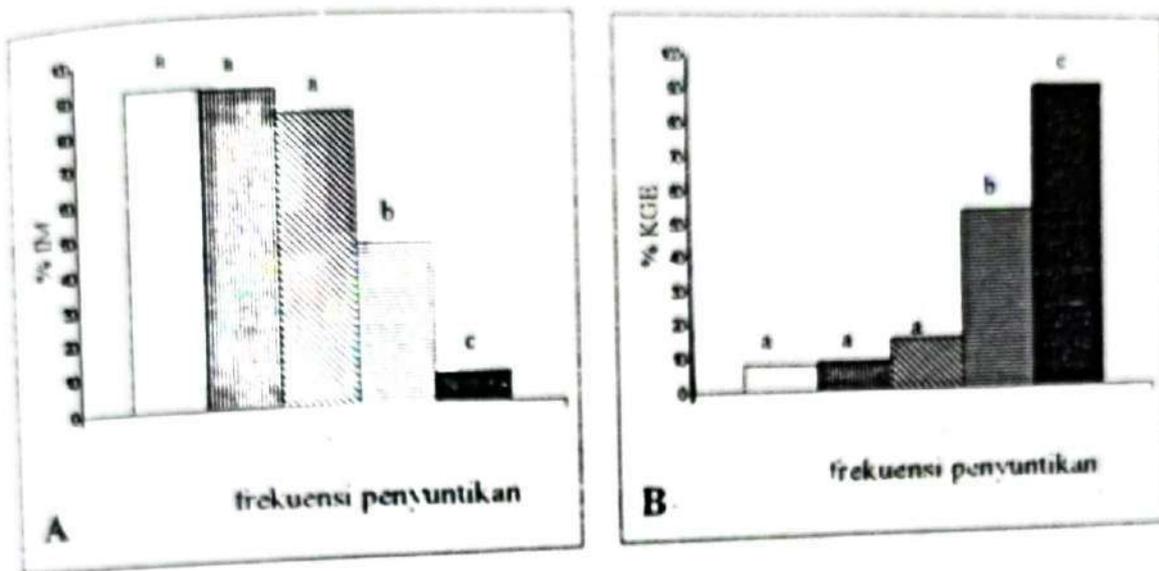
Tabel 7. Persentase implantasi (IM), kehilangan gestasi (KGE) dan kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi)

Dosis mg/kg b.b.)	Frekuensi Penyuntikan	Jumlah Hewan Uji	Jumlah Implantasi $\bar{x}$	Jumlah K L $\bar{x} \pm SEM$	Jumlah ER $\bar{x} \pm SEM$	Jumlah Fetus Hidup $\bar{x}$	Jumlah Fetus Mati $\bar{x}$	IM(%) $\bar{x} \pm SEM$	KGE (%) $\bar{x} \pm SEM$	KPI (%) $\bar{x} \pm SEM$
0 (kontrol)	4 x (H <sub>1-2</sub> )	9	9,8	10,7±0,4	1,20±0,32	8,6	0	91,7±3,3 <sup>a</sup>	8,3±3,3 <sup>a</sup>	11,6±3,0 <sup>a</sup>
100	1 x (H <sub>1</sub> )	7	9,1	10,0±0,5	0,71±0,42	8,4	0	91,5±2,4 <sup>a</sup>	8,5±2,4 <sup>a</sup>	9,1±5,9 <sup>a</sup>
100	2 x (H <sub>1,2</sub> )	7	9,4	11,1±0,7	2,57±1,60	6,7	0,14	84,7±4,1 <sup>a</sup>	15,3±4,1 <sup>a</sup>	24,7±13,3 <sup>a</sup>
100	3 x (H <sub>1,3</sub> )	7	5,6	11,8±0,9	0,57±0,30	5,0	0	46,5±13,2 <sup>b</sup>	53,5±13,2 <sup>b</sup>	39,1±16,9 <sup>ab</sup>
100	4 x (H <sub>1,4</sub> )	11	1,0	17,8±1,9	0,36±0,28	0,6	0	8,5±4,0 <sup>c</sup>	91,5±4,0 <sup>c</sup>	73,6±12,2 <sup>b</sup>

Keterangan : b.b. = berat badan

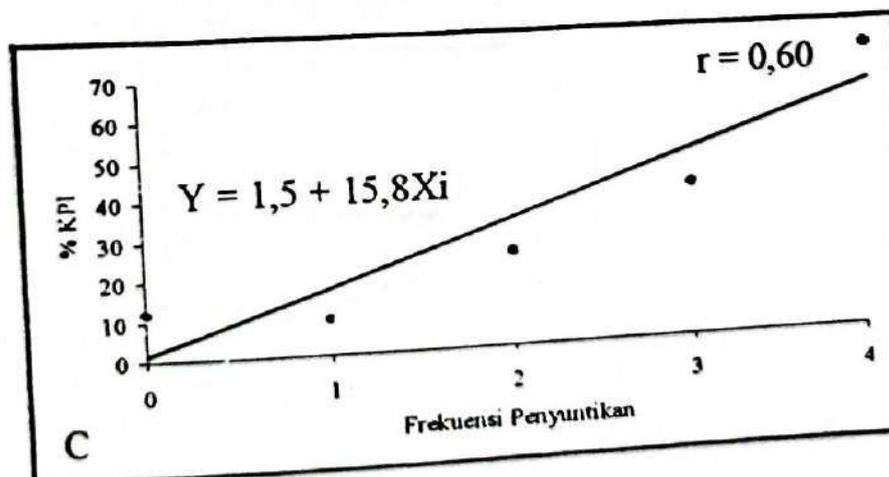
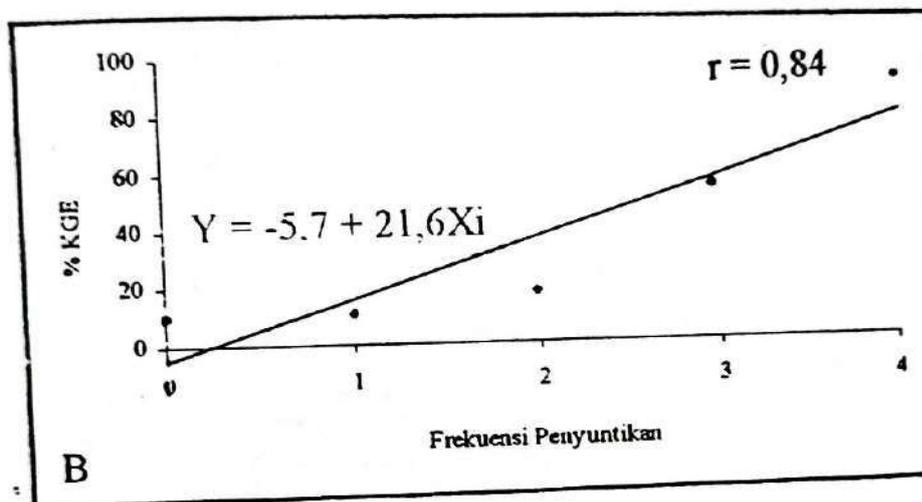
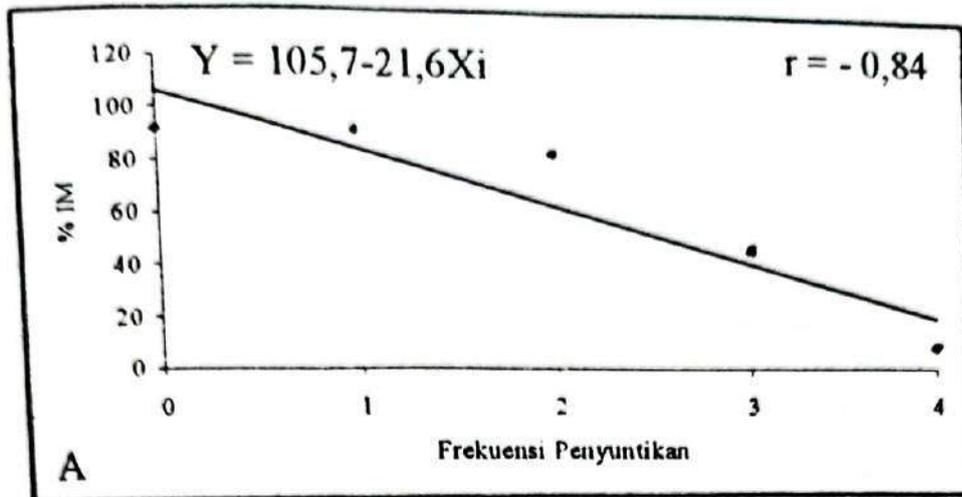
E.R. = Embrio teresorpsi

Angka dengan superskrip huruf yang sama menyatakan tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji F yang dilanjutkan dengan uji bnt, atau uji t' satu-satu)

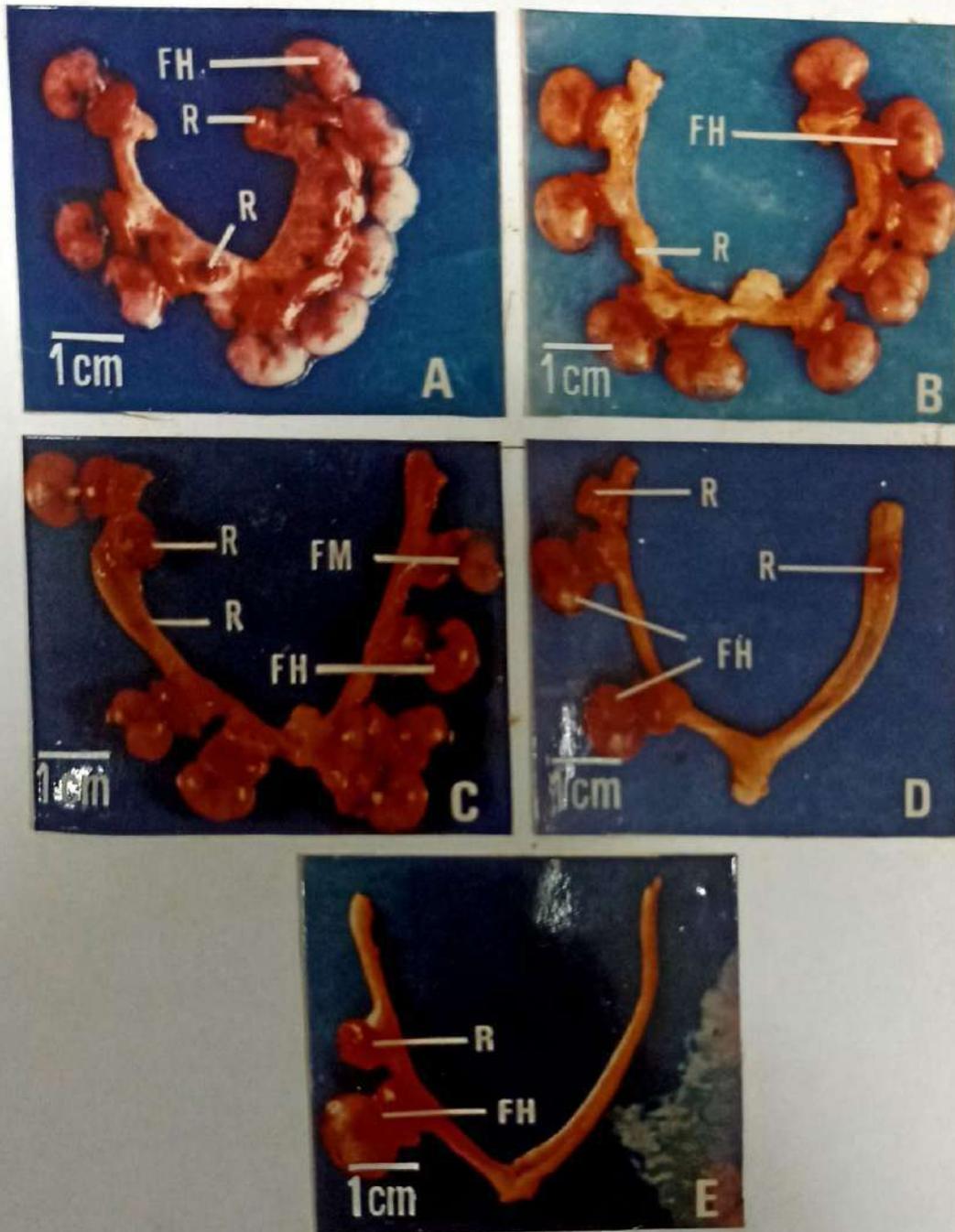


Huruf yang sama pada puncak diagram menyatakan tidak berbeda nyata pada taraf uji  $p < 0,05$  (uji F yang dilanjutkan dengan uji t satu-satu)

Gambar 7. Perbandingan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascainplantasi (KPI) dan tikus yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan berbagai frekuensi penyuntikan pada umur kebuntingan 1-4 hari (pra-implantasi)



Gambar 8. Bentuk hubungan antara frekuensi penyuntikan dengan (A) persentase implantasi (IM), (B) kehilangan gestasi (KGE) dan (C) kematian pascaimplantasi (KPI) dari tikus yang diberi mangostin pada periode kebuntingan praimplantasi ( $H_{1-4}$ )



Gambar 9. Fetus hidup (FH), fetus mati (FM) atau embrio teresorpsi (R) dari tikus kelompok kontrol (A) dan perlakuan yang diberi mangostin 100 mg/kg b.b. sebanyak 1 kali (B), 2 kali (C), 3 kali (D) dan 4 kali (E) pada umur kebuntingan 1-4 hari (praimplantasi)

BAB IV  
PEMBAHASAN

Pada 14 Agustus 1975 dan 14 Agustus 1975 pada periode persiapan untuk merayakan kemerdekaan Republik Indonesia ke-30 dilaksanakan upacara di halaman Gedung Sate Bandung. Upacara tersebut dipimpin oleh Gubernur Jawa Barat dan dihadiri oleh para pejabat dan masyarakat umum.



Dengan demikian upacara tersebut berlangsung dengan lancar dan sukses. Upacara tersebut dilaksanakan pada 14 Agustus 1975 dan 14 Agustus 1975 pada periode persiapan untuk merayakan kemerdekaan Republik Indonesia ke-30.

## BAB IV

### PEMBAHASAN

Pemberian mangostin dosis 75 dan 100 mg/kg b.b. pada periode praimplantasi menyebabkan penurunan secara nyata persentase implantasi dan meningkatkan persentase kehilangan gestasi. Hanya dosis 100 mg/kg b.b. yang meningkatkan secara nyata persentase kematian pascaimplantasi (Tabel 3 dan Gambar 2A-C). Dari hasil tersebut tampak, bahwa meskipun mangostin dosis 75 mg/kg b.b. mampu menurunkan persentase implantasi dibanding kontrol, namun embrio yang terimplantasi masih cukup tinggi (70,7%). Dari persentase implantasi sebesar itu, pemberian mangostin dosis ini juga baru cenderung meningkatkan kematian pascaimplantasi. Lain halnya dengan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. yang mampu menekan persentase implantasi sampai hanya 8,5%, sehingga persentase kehilangan gestasi mencapai 91,5%. Kematian pascaimplantasi juga meningkat secara nyata dibanding kontrol, dan ini menunjukkan bahwa mangostin yang diberikan selama periode praimplantasi bekerja sampai kebuntingan memasuki periode pascaimplantasi awal. Efektivitas mangostin yang panjang dimungkinkan oleh sifatnya yang non polar sehingga zat ini tersimpan lebih lama di dalam tubuh dan tidak cepat tereliminasi. Di samping itu pemberian mangostin melalui subkutan memungkinkan adanya waktu yang cukup lama antara saat pemberian dengan efek kerja yang diharapkan. Dari Gambar 4, 6 dan 9 tampak bahwa kematian pascaimplantasi berlangsung pada saat embrio baru terimplantasi dan itupun karena penggunaan mangostin dosis 100 mg/kg b.b.. Dengan demikian mangostin dosis 100 mg/kg b.b. bekerja lebih efektif dibanding dosis 75 mg/kg b.b. dalam hal mencegah terjadinya

implantasi dan menimbulkan kematian pada embrio yang baru terimplantasi.

Dari Gambar 3A dan 3B tampak, bahwa secara teoritis persentase implantasi 0% dan kehilangan gestasi 100% akan dapat dicapai apabila digunakan mangostin dosis 140,7 mg/kg b.b. Namun pada kenyataannya mangostin dosis 100 mg/kg b.b. pun sudah mampu menghasilkan data demikian pada 7 dari 11 ekor tikus yang digunakan. Persentase implantasi 4 ekor tikus yang implantasi embrionya lebih dari 0% berkisar antara 11,1-35,7%. Hal tersebut menunjukkan adanya variasi individual pada tikus yang digunakan dengan rentang yang tidak terlalu lebar. Penggunaan dosis di atas 100 mg/kg b.b. berisiko kematian pada hewan uji, mengingat xanton sebagai struktur dasar mangostin bersifat toksik. Oleh karena itu, dosis yang diujikan dibatasi sampai 100 mg/kg b.b.

Apabila dibandingkan dengan hasil pengujian mangostin terhadap kebuntingan mencit selama periode praimplantasi (Adnan, 1992), maka kemampuan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dari penelitian ini mirip dengan kemampuan mangostin dosis 50 mg/kg b.b. pada penelitian tersebut. Hal itu selain disebabkan karena bahan yang diujikan sama, kemungkinan juga disebabkan oleh kemiripan fungsi reproduksi dari kedua jenis rodentia ini. Dari besarnya dosis yang digunakan tampak bahwa periode kebuntingan praimplantasi mencit lebih peka dibanding tikus terhadap mangostin.

Pemberian mangostin dosis 100 mg/kg b.b. selama periode pascaimplantasi awal tidak meningkatkan secara nyata kematian pascaimplantasi. Hal ini menunjukkan, bahwa mangostin dengan dosis sebesar ini tidak cukup efektif untuk mengganggu embrio yang sudah

terimplantasi. Adanya interval waktu pemberian dengan efek kerja mangostin di saluran reproduksi tikus berkaitan dengan cara penyuntikan subkutan, membuat mangostin yang diberikan pada saat implantasi diperkirakan baru terjadi, baru bekerja ketika embrio sudah terlanjur kuat terimplantasi. Hasil ini berbeda dengan hasil pengujian mangostin dosis 50 mg/kg b.b. pada mencit selama periode kebuntingan yang sama, yang masih mampu meningkatkan secara nyata kematian pascaimplantasi (Adnan, 1992). Berarti, periode kebuntingan pascaimplantasi awal mencit masih lebih sensitif dibanding tikus terhadap mangostin.

Hasil penelitian dengan berbagai dosis pada 2 periode kebuntingan yang berbeda menunjukkan bahwa mangostin dosis 100 mg/kg b.b. merupakan dosis yang paling efektif apabila digunakan selama periode praimplantasi. Atas dasar hasil tersebut, dosis 100 mg/kg b.b. kemudian digunakan pada periode praimplantasi untuk menguji pengaruh frekuensi penyuntikan terhadap persentase implantasi, kehilangan gestasi dan kematian pascaimplantasi. Hasilnya, seperti tampak pada Tabel 7 dan Gambar 7A-C, menunjukkan bahwa penurunan persentase implantasi dan peningkatan kehilangan gestasi secara nyata terjadi akibat penyuntikan 3 kali ( $H_{1-3}$ ) dan 4 kali ( $H_{1-4}$ ), sedangkan peningkatan secara nyata kematian pascaimplantasi hanya terjadi akibat penyuntikan 4 kali ( $H_{1-4}$ ). Persentase implantasi dari kelompok perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan frekuensi penyuntikan 3 dan 4 kali pada periode praimplantasi, masing-masing 46,5% dan 8,5 % (Tabel 7). Suatu zat dapat dikategorikan sebagai zat antiimplantasi bila zat tersebut dapat menghambat implantasi sebesar 50% (Farnsworth *et al.*, 1975 dalam Adnan, 1992). Apabila kriteria tersebut dijadikan acuan, maka mangostin

dosis 100 mg/kg b.b. dengan frekuensi penyuntikan 3 dan 4 kali sudah dapat dikategorikan sebagai zat antiimplantasi.

Penambahan satu kali suntikan pada hari keempat kebuntingan ternyata memberi dampak yang besar untuk menurunkan persentase implantasi dan meningkatkan kehilangan gestasi serta kematian pascaimplantasi. Mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dengan 3 kali penyuntikan hanya menurunkan persentase implantasi sampai 46,5% dan meningkatkan kehilangan gestasi sebesar 53,5%, sedangkan mangostin dengan 4 kali penyuntikan bisa menekan persentase implantasi sampai pada angka 8,5% dan meningkatkan kehilangan gestasi hingga mencapai 91,5%. Akumulasi mangostin dari 3 kali penyuntikan hanya cenderung meningkatkan kematian pascaimplantasi, sedangkan akumulasi mangostin dari 4 kali penyuntikan sudah secara nyata meningkatkan kematian pascaimplantasi. Hasil ini juga menunjukkan, bahwa penyuntikan mangostin dosis 100 mg/kg b.b. sebanyak 4 kali, efektif untuk semua parameter fertilitas yang digunakan. Sebaliknya, akumulasi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. dari 3 kali penyuntikan baru bekerja efektif sampai tahapan mencegah terjadinya implantasi dan menghilangkan peluang bunting, tetapi belum cukup efektif untuk mengganggu embrio pascaimplantasi.

Melalui persamaan regresi (Gambar 8A dan 8B) dapat diramalkan bahwa secara teoritis rata-rata persentase implantasi 0% dan kehilangan gestasi 100% dapat diperoleh apabila frekuensi penyuntikan dilakukan sampai 5 kali. Namun demikian kenyataan menunjukkan bahwa penyuntikan dengan 4 kali pun sudah menghasilkan sebagian besar tikus bunting mengalami kehilangan gestasi sampai 100% (7 dari 11 ekor tikus). Implantasi embrio yang lebih dari 0% dan kehilangan gestasi

yang kurang dari 100% dari 4 ekor tikus perlakuan ini dianggap akibat adanya variasi individual sebagai faktor yang sulit untuk diatasi.

Penurunan persentase implantasi dan peningkatan kehilangan gestasi serta kematian pascaimplantasi yang terjadi pada kedua eksperimen ini mungkin diakibatkan oleh mangostin yang bersifat estrogenik (Adnan, 1992), atau aktivitas mangostin yang memiliki struktur dasar xanton, pada sistem saraf pusat.

Kegagalan implantasi sering terjadi akibat kegagalan transpor sel telur (Johnson & Everitt, 1988). Transpor zigot dapat tertunda atau sebaliknya justru dipercepat, sehingga tiba di uterus bukan pada saat yang tepat untuk implantasi (Marcus & Shelesnyak, 1979 dalam Supyani, 1992). Pemberian estrogen dosis 0,4  $\mu\text{g}$  pada umur kebuntingan 2 hari mempercepat transpor sel telur dari saluran telur ke uterus mencit (Farnsworth *et al.*, 1975). Demikian pula pemberian estradiol pada umur kebuntingan 1 hari menyebabkan transpor sel telur dipercepat 11-23 jam kemudian, dengan persentase yang makin meningkat seiring peningkatan dosis estradiol yang diberikan (Ortiz *et al.*, 1979 dalam Supyani, 1992). Sebaliknya, pemberian estrogen dosis 1,6  $\mu\text{g}$  pada umur kebuntingan 1 hari pada mencit membuat sel telur tetap berada di saluran telur sampai umur kebuntingan 4 hari (Farnsworth *et al.*, 1975). Implantasi pada tikus berlangsung kira-kira pada umur kebuntingan 5-6 hari (Smith, 1988 dan Nalbandov, 1990).

Dopamin bekerja pada sinapsis antara neuron dopaminergik dan neuron penghasil GnRH di hipotalamus. Transmitter kimiawi ini dapat dinaktifkan oleh monoamin oksidase (Montgomery *et al.*, 1993). Apabila kerja monoamin oksidase dihambat oleh molekul xanton dari mangostin, maka dopamin akan terakumulasi pada sinapsis tersebut sehingga

menghambat pelepasan GnRH, akibatnya kandungan LH dalam darah menjadi turun. Pemberian dopamin atau senyawa yang agonis dengan dopamin dapat menurunkan dengan cepat kadar LH dalam darah, melalui penurunan produksi GnRH (Johnson & Everitt, 1988). Bila penurunan LH tersebut menyebabkan turunnya produksi progesteron, maka rasio estrogen : progesteron di saluran reproduksi hewan betina akan meningkat. Pada tikus bunting tahapan praimplantasi, kondisi demikian dapat mengganggu embrio, transpor embrio, maupun lingkungan uterus sehingga implantasi dapat mengalami kegagalan.

Peningkatan rasio estrogen : progesteron di uterus dapat berakibat negatif bagi embrio yang baru terimplantasi. Estrogen yang tinggi dapat melabilkan membran lisosom sehingga diproduksi enzim fosfolipase A yang aktif untuk mengawali pembentukan prostaglandin dari fosfolipida di mikrosom. Prostaglandin akan membebaskan ion  $Ca^{2+}$  di dalam sel otot polos uterus yang kemudian berikatan dengan aktin dan miosin, untuk memulai proses kontraksi otot (Johnson & Everitt, 1988). Kondisi ini yang kemungkinan menjadi penyebab terjadinya kematian embrio yang baru terimplantasi. Bukti hasil pengamatan menunjukkan bahwa kematian pascaimplantasi terjadi pada tahap pascaimplantasi awal.

Enzim fosfodiesterase yang berperan dalam mengubah AMP siklik menjadi AMP (Montgomery *et al.*, 1993) dapat dihambat oleh xanton (Beretz *et al.*, 1979), sehingga kandungan AMP siklik sel menjadi berlimpah. Keadaan demikian pada sistem saraf menyebabkan peningkatan permeabilitas membran neuron pascasinapsis terhadap ion  $Na^+$ , yang memacu terjadinya penjalaran impuls (Wulangi, 1993). Apabila hal tersebut terjadi pada neuron dopaminergik yang berhubungan

dengan neuron penghasil GnRH di hipotalamus, maka mekanisme penurunan produksi GnRH dengan segala akibatnya akan terjadi lagi.

Kegagalan implantasi dapat pula dikarenakan uterus tidak siap menerima embrio pada saat seharusnya implantasi terjadi. Pada rodentia, domba dan kelinci, estrogen yang terlalu dominan membuat uterus tidak mampu menampung implantasi blastokista (Johnson & Everitt, 1988). Estrogen juga dapat menyebabkan embrio tidak mampu lagi melakukan implantasi. Pemberian etinil estradiol pada umur kebuntingan 1 hari pada mencit menyebabkan degenerasi blastula, sedangkan degenerasi morula pada tikus dapat terjadi akibat pemberian metoksi progesteron pada umur kebuntingan 1 hari, ditambah dengan estron pada umur kebuntingan 3 hari (Farnsworth *et al.*, 1975).

Pada Tabel 3 dan 7 tampak, bahwa rata-rata jumlah korpus luteum dari tikus kelompok perlakuan yang diberi mangostin dosis 100 mg/kg b.b. sebanyak 4 kali, jauh lebih tinggi dibanding semua tikus kelompok percobaan lainnya. Besarnya angka tersebut disebabkan oleh besarnya jumlah korpus luteum dari tikus yang memiliki persentase implantasi 0% atau tikus yang mengalami bunting semu. Tikus dengan kondisi demikian terdapat 7 dari 11 ekor anggota kelompok perlakuan ini. Bunting semu pada tikus berlangsung sekitar 10-12 hari (Johnson & Everitt, 1988). Setelah bunting semu berakhir tikus segera memasuki fase folikular, dan 2 hari kemudian terjadi ovulasi lagi. Bila pada penelitian ini bunting semu diasumsikan berakhir pada umur kebuntingan 12 hari, maka sehari sebelum dibedah tikus telah mengalami ovulasi, dan menghasilkan korpus luteum baru. Pada pengamatan, jumlah korpus luteum menjadi lebih banyak dari jumlah normalnya mungkin karena korpus luteum lama (dari ovulasi telur yang difertilisasi) masih tetap ada.

Pada beberapa spesies rentang waktu hidup korpus luteum dapat diperpanjang dengan memberi suntikan estrogen (Nalbandov, 1990). Penyuntikan mangostin yang bersifat estrogenik kemungkinan merupakan penyebab tetap bertahannya korpus luteum dari ovulasi terdahulu, sehingga jumlah korpus luteum yang terhitung menjadi dua kali lipat dari biasanya.

BAH V  
KESIMPULAN

... dapat menurunkan tingkat risiko ...  
... dan dapat meningkatkan ...  
... analisis ...



## BAB V

### KESIMPULAN

Mangostin dapat menurunkan fertilitas tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar betina, bila diberikan setiap hari selama periode praimplantasi dengan dosis 100 mg/kg b.b.

# DAFTAR PUSTAKA



## DAFTAR PUSTAKA

- Adnan. 1992. Pengaruh mangostin terhadap fungsi reproduksi mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster betina. Tesis Pascasarjana Biologi ITB. p. 5-13 & 54-62.
- Ashida, S., Noguchi, S.F. & Suzuki, T. 1994. Antioxidative component, xanthon derivatives in *Swertia japonica* Makino. *Chem. Abstr.* 21 : 716.
- Baumgarth, M. 1980. New pharmacologically interesting natural substances. *J. Planta Med.* 39 : 297-335.
- Beretz, A., Joly, M., Scotlet, J.C. & Anton, R. 1979. Inhibition of 3',5'-AMP phosphodiesterase by flavonoids and xanthenes. *J. Planta Med.* 36 : 193-195.
- Chattopadhyay, S., Chattopadhyay, U., Sukla, S.P. & Ghosal, S. 1984. Effect of mangiferin a naturally occurring glucosylxanthenes on reproductive function of rats. *J. Pharmaceut. Sci.* 41 : 279-282.
- Farnsworth, N.R., Bingel, A.S., Cordell, G.A., Crane, F.A. & Fong, H.H.S. 1975. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharmaceut. Sci.* 64 : 535-588.
- Gardenia, L. 1997. Pengaruh xanton terhadap kehamilan awal tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Skripsi Sarjana Biologi ITB. p. 10-11 & 27.
- Heyne, K. 1950. *Tumbuhan berguna Indonesia*. Vol. 3. Penerbit Badan Litbang Kehutanan. Jakarta. p. 1385-1386.
- Johnson, M. & Everitt, B. 1988. *Essential reproduction*. Blackwell Sci. Pub. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Palo Alto & Melbourne. p. 94-97; 151-152 & 201-264.
- Montgomery, R., Dryer, R.L., Conway, T.W. & Spector, A.A. 1993. *Biokimia : suatu pendekatan berorientasi kasus* (Alih bahasa Ismadi, M. & Ismadi, S.D.). Edisi keempat. Gadjah Mada Univ. Press. Yogyakarta. p. 849-1148.
- Nalbandov, A.V. 1990. *Fisiologi reproduksi pada mamalia dan unggas* (Alih bahasa Keman, S.). Penerbit UI. Jakarta. p. 64-90; 189-203 & 317-330.
- Nurgana, E. 1985. *Statistika untuk penelitian*. Penerbit C.V. Permadi. Bandung. p. 33-39.
- Oka, I.N. & Bahagiawati, A.H. 1991. *Pengendalian hama terpadu: padi*. Buku 3. Badan Penelitian Tanaman Pangan. Bogor. p. 10-12.
- Pattalung, P., Thongtheeraparp, W., Wiriyaichitra, P. & Taylor, W.C. 1994. Xanthone of *Garcinia cowa*. *Chem. Abstr.* 21:713.

- P.T. Esei Indonesia. 1995. *Indeks tumbuh-tumbuhan obat di Indonesia*. Edisi kedua. P.T. Esei Indonesia. p. 24.
- Rahmaniah. 1996. *Pengaruh alfa-klorohidrin terhadap kehamilan tikus (Rattus norvegicus) Wistar*. Tesis Magister Sains Biologi ITB. p. 7
- Smith, J.B. 1988. *Pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis* (Alih bahasa Mangkoewidjojo). Penerbit UI. Jakarta. p.10-30.
- Steel, R.G.D. & Torrie, J.H. 1993. *Prinsip dan prosedur statistika : suatu pendekatan biometrik* (Alih bahasa Sumantri, B.). P.T. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. p. 289-338.
- Suhandono, S. 1987. *Pengujian racun tikus epibolic<sup>R</sup> pada tikus sawah (Rattus argentiventer)*. Laporan Kerja Praktek ITB. p. 1-2.
- Sultanbawa, M.U. 1979. Xanthonoids of tropical plants. *J. Tetrahedron*. 36 : 1465-1506.
- Supyani, T. 1992. *Pengaruh ekstrak buncis terhadap fertilitas mencit galur Swiss Webster*. Tesis Sarjana Biologi ITB. p. 23-25.
- Windholz, M., Budovari, S., Blumetti, F.F. & Otterbien, E.S. 1983. *The merck index an encyclopedia of chemicals drug and biological*. 10<sup>th</sup> ed. Merck and Co Inc. Rahway. New Jersey. p. 5556.
- Wulangi, K. 1993. *Prinsip-prinsip fisiologi hewan*. Proyek Pembinaan Tenaga Kependidikan Dirjen Dikti. Jakarta. p. 374-375.
- Zusuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Chari, V.M., Klaptenger, R., Wagner, H. & Holstettmann, K. 1980. Inhibition of type A and type B monoamine oxidase by naturally occurring xanthones. *J. Planta Med*. 39 : 19-23.



Lampiran : Penampilan reproduksi dari induk tikus perlakuan yang diberi berbagai dosis dan frekuensi penyuntikan mangostin pada periode praimplantasi (umur kebuntingan 1 - 4 hari)

No	DOSIS (mg/kg b.b.) dan FREKUENSI PENYUNTIKAN MANGOSTIN																							
	0 (4 Kali)				75 (4 Kali)				100 (4 Kali)				100 (3 Kali)				100 (2 Kali)				100 (1 Kali)			
	KL	IM	KGE	KPI	KL	IM	KGE	KPI	KL	IM	KGE	KPI	KL	IM	KGE	KPI	KL	IM	KGE	KPI	KL	IM	KGE	KPI
1	8	100	0	12,5	12	75	25	11,1	21	0	100	100	12	66,7	33,3	12,5	11	72,7	27,3	0	10	90	10	11,11
2	10	100	0	20	12	25	75	100	22	0	100	100	12	66,7	33,3	0	10	90	10	11,1	8	87,5	12,5	42,9
3	12	100	0	16,7	9	88,9	11,1	12,5	24	0	100	100	16	62,5	37,5	0	12	91,7	8,3	18,2	11	90,9	9,1	10
4	12	100	0	16,7	10	50	50	20	22	0	100	100	14	0	100	100	10	70	30	0	12	83,3	16,7	0
5	10	90	10	0	10	70	30	14,3	20	0	100	100	9	0	100	100	15	80	20	100	10	100	0	0
6	10	80	20	0	12	83,3	16,7	10	22	0	100	100	10	90	10	11,1	10	88,9	11,1	33,3	9	88,9	11,1	0
7	11	90,9	9,1	20	8	62,5	37,5	20	21	0	100	100	10	40	60	50	10	100	0	10	10	100	0	0
8	12	91,7	8,3	18,2	10	100	0	20	10	20	80	50												
9	11	72,7	27,3	0	11	81,8	18,2	11,1	9	11,1	88,9	0												
10									11	27,3	72,7	0												
11									14	35,7	64,3	60												
$\bar{X} \pm$ SEM	10,7 $\pm$ 0,4	91,7 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 3,3	11,6 $\pm$ 3,0	10,4 $\pm$ 0,5	70,7 $\pm$ 7,5	29,3 $\pm$ 7,5	24,3 $\pm$ 9,6	17,8 $\pm$ 1,7	8,6 $\pm$ 4,0	91,5 $\pm$ 4,0	73,6 $\pm$ 12,2	11,8 $\pm$ 0,9	46,5 $\pm$ 13,2	53,5 $\pm$ 13,2	39,1 $\pm$ 16,9	11,1 $\pm$ 0,7	84,7 $\pm$ 4,1	15,3 $\pm$ 4,1	24,7 $\pm$ 13,3	10,0 $\pm$ 0,5	91,5 $\pm$ 2,4	8,5 $\pm$ 2,4	9,1 $\pm$ 5,9

Keterangan : b.b. = berat badan

IM = Persentase implantasi

KGE = kehilangan gestasi

KPI = Kematian pascaiimplantasi