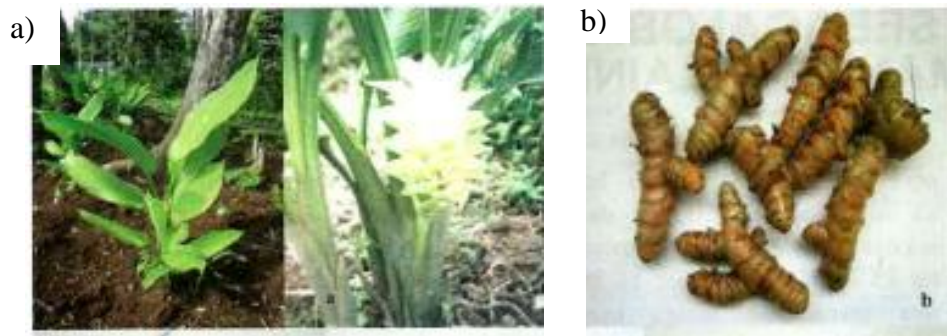


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tanaman Kunyit (*Curcuma domestica*)

##### 2.1.1 Taksonomi Tanaman



**Gambar 1.** Tanaman kunyit a) Rumpun (kiri) dan bunga (kanan)  
b) Rimpang kunyit

Klasifikasi dari kunyit (*Curcuma domestica*) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledoneae

Ordo : Zingiberales

Famili : Zingiberaceae

Genus : *Curcuma*

Spesies : *Curcuma domestica* Val.<sup>15</sup>

### 2.1.2 Deskripsi Tanaman

Kunyit merupakan tanaman semak dengan tinggi  $\pm 70$  cm dengan batang semu, tegak, bulat dan membentuk rimpang. Rimpang merupakan bagian utama dari tanaman kunyit yang merupakan tempat tumbuhnya tunas. Kulit rimpang berwarna kecoklatan dan bagian dalamnya berwarna kuning tua, kuning jingga, atau kuning jingga kemerahan sampai kecoklatan. Rimpang utama berbentuk bulat panjang seperti telur ayam yang merupakan induk rimpang (*bulb*) yang biasa disebut empu atau kunir lelaki. Rimpang induk membentuk cabang yang letaknya lateral yang berbentuk seperti jari (*fingers*) yang lurus atau melengkung. Induk rimpang rasanya agak pahit, getir, serta kaya akan pigmen dan resin, sedangkan anak rimpang rasanya agak manis dan berbau aromatis.<sup>7</sup>

### 2.1.3 Kandungan Kimia

Kunyit mengandung karbohidrat (69,4%), protein (6,3%), lemak (5,1%), mineral (3,5%), dan *moisture* (13,1%).<sup>16</sup> Senyawa utama yang terkandung dalam rimpang kunyit adalah kurkumin dan minyak atsiri.<sup>7</sup> Kurkumin kunyit adalah suatu zat yang terdiri atas campuran komponen senyawa kurkumin dengan nama kimia *1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6 heptadine 3,5-dion* (kurkumin I), *desmethoxycurcumin* (kurkumin II), serta *bisdemethoxycurcumin* (kurkumin III), sedangkan minyak atsiri termasuk *d- $\alpha$ -phellandrene*, *D-sabinene*, *cinol*, *borneol*, *zingiberene*, dan *sesquiterpenes*.<sup>16</sup> Berdasarkan hasil skrining fitokimia menyebutkan

bahwa rimpang kunyit juga mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, triterpenoid, dan fenolik.<sup>17</sup>

#### 2.1.4 Kurkumin

Kurkumin adalah komponen fitokimia yang ditemukan dalam kunyit berupa pigmen kuning derivat dari polifenol hidrofobik. Oleh karena warnanya, kurkumin telah digunakan juga dalam industri pakaian dan makanan. Juga telah digunakan sebagai pengawet dan tambahan dalam bahan makanan. Kurkumin juga digunakan sebagai obat dan ramuan tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit di beberapa negara. Terdapat tiga pigmen kurkumin yaitu kurkumin I (*diferuloylmethane*), kurkumin II (*demethoxycurcumin*), dan kurkumin III (*bisdemethoxycurcumin*). Rasio kandungan kurkumin dalam kunyit adalah kurkumin I (75%), kurkumin II (16%), dan kurkumin III (8%).<sup>18</sup>

Kurkumin memiliki efek antioksidan, antikarsinogenik, antiangiogenik, analgesik, antiplatelet, dan antimikroba, sehingga dapat digunakan sebagai terapi beberapa penyakit seperti osteoarthritis, hepatitis, dislipidemia, diabetes, obesitas, aterosklerosis, dan sindrom metabolik.<sup>9</sup> Berikut uraian efek farmakologik dari kurkumin, sebagai berikut:

##### 1. Aktivitas antioksidan

Kurkumin dalam kunyit memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Antioksidan adalah suatu senyawa yang dapat menyangkal senyawa-senyawa radikal bebas.<sup>7,9</sup> Kurkumin dinyatakan dapat mencegah kerusakan akibat senyawa ROS (*Reactive Oxygen Species*) termasuk

O<sub>2</sub>, OH, NO<sub>2</sub> dan non radikal bebas, seperti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Sreejayan dan Rao menyebutkan senyawa fenolik yang terdapat pada kurkumin memiliki kemampuan untuk menyangkal senyawa radikal bebas. Penelitian terbaru menyatakan bahwa gugus metoksi dan fenolik pada cincin fenil dan 1,3-*diketon* merupakan struktural yang memiliki efek antioksidan. Dengan demikian, kurkumin dapat menurunkan kerusakan oksidatif dari protein, lipid, dan DNA.<sup>19</sup>

## 2. Aktivitas antikarsinogenik

Penelitian menggunakan hewan coba tikus dan mencit menyebutkan bahwa secara *in vitro*, senyawa kurkumin bersifat sitotoksik yang dapat menghambat proliferasi sel-sel kanker melalui tiga tahap, yaitu inhibisi *tumor promotion*, *angiogenesis*, dan *tumor growth*. Kurkumin juga menekan beberapa aktivitas mutagen dan karsinogen baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>20</sup> Efek antikarsinogenik dari kurkumin merupakan aktivitas antioksidan secara langsung yang mencegah terbentuknya senyawa radikal bebas, serta secara tidak langsung meningkatkan kadar glutathione sehingga membantu detoksifikasi mutagen dan karsinogen di hati dan menghambat pembentukan nitrosamin.<sup>9</sup>

## 3. Aktivitas antiplatelet

Secara *in vitro*, kurkumin memiliki aktivitas antiplatelet, sebagai contoh *platelet-activating factor arachidonat acid* atau ADP yang menginduksi agregasi platelet, diketahui dapat dihambat oleh

kurkumin, dan berhubungan dengan penghambatan *platelet activation*, sehingga kurkumin dapat digunakan untuk mencegah aterosklerosis.<sup>19</sup>

#### 4. Aktivitas antiinflamasi

Kurkumin pada kunyit memiliki aktivitas antiinflamasi melalui kemampuannya dalam menghambat biosintesis prostaglandin, menghambat agregasi neutrofil selama proses inflamasi, serta memodulasi produksi sitokin-sitokin inflamasi. Kurkumin menekan aktivitas NF-kB. NF-kB merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam induksi mediator-mediator proinflamasi penyakit akut maupun kronis. Penghambatan faktor transkripsi NF-kB oleh kurkumin menyebabkan penurunan ekspresi dari TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6. Penghambatan produksi sitokin proinflamasi seperti NF-kB dapat mengontrol respon inflamasi. Selain itu, kurkumin menghambat aktivitas dari enzim COX-2 dan LOX yang dapat menginduksi produksi mediator inflamasi lipid melalui metabolisme asam arakidonat.<sup>19</sup>

#### 2.1.5 Efek Kurkumin terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Janin

Secara *in vitro*, senyawa kurkumin bersifat sitotoksik yang dapat menghambat proliferasi sel-sel kanker. Kurkumin juga menekan beberapa aktivitas mutagen dan karsinogen baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>20</sup> Bahan yang mempunyai efek sitotoksik berpotensi untuk mematikan sel dan bahan-bahan yang mempunyai aktivitas antikanker berpotensi sebagai teratogen yang dapat menyebabkan kelainan atau cacat pada embrio yang

dikandung.<sup>21</sup> Berdasarkan penelitian Chia-Chi Chen menyatakan bahwa efek sitotoksik kurkumin berhubungan dengan defek pada stem sel embrionik dan blastosit tikus. Kurkumin juga menginduksi reduksi maturasi oosit dan fertilisasi, serta menyebabkan defek perkembangan embrio secara *in vitro* melalui proses apoptosis sel. Kurkumin menyebabkan penurunan laju implantasi dan peningkatan resorpsi embrio *post-implantasi* pada uterus tikus, serta penurunan berat badan embrio.<sup>8</sup>

Fu-Jen Huang meneliti efek merugikan kurkumin terhadap perkembangan embrio tikus. Secara *in vitro* pemaparan 24  $\mu$ M kurkumin menyebabkan defek perkembangan embrio berat pada fase implantasi blastosit atau hari ke 3-8 kehamilan. Kurkumin memengaruhi perkembangan neurula, lapisan germ, serta retardasi *inner cell mass*.<sup>22</sup>

Penelitian yang dilakukan Kim Dongkyun, dkk. senyawa kurkumin memiliki kemampuan menghambat chondrogenesis dengan merangsang kematian sel secara apoptosis dan menurunkan reorganisasi actin sitoskeleton melalui modulasi pensinyalan Akt. Akt merupakan suatu protein yang berfungsi sebagai regulator inti dalam pembentukan tulang. Akt merupakan suatu protein yang berfungsi sebagai regulator inti dalam pembentukan tulang. Akt merupakan suatu faktor pertumbuhan yang berperan sebagai regulator mayor untuk terjadinya proliferasi, diferensiasi, migrasi, pertahanan, dan metabolisme seluler pada tipe sel multipel.<sup>23</sup>

Kurkumin menghambat fosforilasi dari Akt, sedangkan peranan Akt sebagai regulator MSCs (*mesenchymal stem cells*) dalam

berdiferensiasi. MSCs adalah sel induk yang terdapat pada sumsum tulang, bersifat multipoten, dan memiliki kapasitas proliferasi yang besar, dan berperan dalam osteogenesis, adipogenesis, dan chondrogenesis.<sup>23</sup> Apabila Akt dihambat maka MSCs tidak dapat berdiferensiasi, sehingga proses osteogenesis maupun chondrogenesis terganggu.

## 2.2 Tanaman Asam Jawa (*Tamarindus indica*)

### 2.2.1 Taksonomi Tanaman



**Gambar 2.** Buah Asam Jawa

Klasifikasi dari asam jawa (*Tamarindus indica*) sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Risidae
Ordo	: Fabales
Famili	: Caesalpiniaceae

Genus : Tamarindus

Spesies : *Tamarindus indica* L.<sup>11</sup>

### 2.2.2 Deskripsi Tanaman

Asam jawa biasanya tumbuh di daerah dataran rendah. Tanaman ini berupa pohon dengan tinggi 15-25 m dengan batang tegak, berkayu, permukaan banyak lenti sel, percabangan simpodial, dan berwarna coklat muda. Daun majemuk lonjong dengan panjang 1-2,5 cm, tepi rata, ujung tumpul, tangkai membulat, dan pertulangan menyirip. Buah berbentuk polong, panjang  $\pm$  10 cm, dan hijau kecoklatan. Biji bentuk kotak pipih.<sup>11</sup>

### 2.2.3 Kandungan Kimia Daging Buah Asam Jawa

Daging buah asam jawa mengandung asam tartarat (8-14%), gula (30-40%), serta sejumlah kecil asam sitrat dan kalium bitaerat sehingga terasa sangat masam. Daging buah asam jawa yang masak mengandung karbohidrat (70,8%), protein (3,1%), lemak (0,4%), air (20,6%), serat (3,0%), dan abu (2,16%). Daging buah asam jawa juga mengandung vitamin B seperti tiamin, riboflavin, dan niasin, serta mineral yang memiliki kapasitas antioksidan tinggi yang berhubungan dengan senyawa fenolik. Komposisi mineral yang terdapat pada daging buah asam meliputi makroelemen dan mikroelemen, seperti tembaga, mangan, dan seng. Daging buah asam jawa merupakan sumber terbaik dari kalsium dan fosfor. Konsumsi daging buah asam jawa sebanyak 100 gram mengandung mineral kalsium (10,69%), magnesium (20,49%), fosfor (14,21%), besi



(12,07%), mangan (2,61%), seng (1,29%), tembaga (32,22%), dan selenium (9,21%).<sup>11</sup>

#### **2.2.4 Efek Kandungan Kimia Daging Buah Asam Jawa terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Janin**

Berdasarkan penelitian Tuntipopipat menyatakan bahwa daging buah asam jawa kaya akan senyawa polifenolik yang dapat menghambat absorpsi besi dalam usus.<sup>11</sup> Penghambatan absorpsi besi dapat menyebabkan anemia akibat defisiensi besi. Kekurangan zat besi ini dapat disebabkan kurang masuknya unsur besi dari makanan, gangguan resorpsi, gangguan penggunaan, atau karena terlampau banyaknya besi ke luar dari tubuh, misalnya pada perdarahan. Anemia dalam kehamilan memberi pengaruh kurang baik bagi ibu, baik dalam kehamilan, persalinan, dalam nifas dan masa selanjutnya, serta janinnya. Berbagai penyakit dapat timbul akibat anemia, seperti abortus, partus prematur, partus lama, perdarahan, dan syok. Hipoksia akibat anemia dapat menyebabkan gangguan perkembangan janin, syok, bahkan kematian ibu pada persalinan sulit, walaupun tidak terjadi perdarahan.<sup>24</sup>

### **2.3 Uji Teratogenik**

Uji teratogenik merupakan salah satu uji toksikologi yang bersifat khas. Uji ini digunakan untuk menentukan pengaruh suatu senyawa terhadap janin pada hewan bunting. Hewan uji yang digunakan paling tidak dua jenis, yaitu *rodent* dan *nonrodent*. Dalam pemilihan hewan uji yang perlu diperhatikan

adalah umur, berat badan, keteraturan daur estrus, dan kerentanan hewan uji terhadap teratogen. Uji ini memiliki manfaat sebagai patokan batas aman dan risiko penggunaan obat tertentu oleh wanita hamil, terutama berkaitan dengan cacat bawaan janin yang dikandungnya.<sup>25</sup>

Faktor-faktor yang harus diperhatikan dalam uji teratogenik adalah tingkatan dosis, frekuensi dan saat pemberian senyawa uji, serta pengamatannya. Dalam penentuan dosis sekurang-kurangnya digunakan tiga tingkatan dosis, yang berkisar antara dosis letal terhadap induk atau semua janin dan dosis yang tidak memiliki efek teratogenik. Masa pengamatan uji ini dimulai sejak diakhirinya masa bunting hewan uji yaitu sebelum waktu kelahiran normal melalui bedah sesar.<sup>25</sup>

### **2.3.1 Teratologi dan Teratogen**

Teratologi adalah studi tentang mekanisme dan manifestasi dari perkembangan yang menyimpang dari sifat struktural dan fungsional. Teratogen (zat embriotoksis) merupakan suatu agensia yang bekerja selama masa perkembangan janin atau fetus dimana jika diberikan agensia ini secara nyata memengaruhi perkembangan janin atau fetus sehingga menimbulkan efek yang berubah-ubah mulai dari letalis sampai kelainan bentuk (malformasi) dan keterhambatan pertumbuhan.<sup>26,27</sup>

Suatu zat kimia atau obat dikatakan teratogen apabila berpengaruh pada empat kriteria yaitu penampilan reproduksi, kelainan morfologis, sistem skeletal, dan histopatologi janin. Apabila senyawa berpengaruh

terhadap salah satu dari keempat hal di atas, senyawa tersebut juga dikatakan sebagai teratogen.<sup>13</sup>

Sifat teratogenik atau dismorfogenik suatu zat tergantung pada beberapa antara lain kepekaan spesies, dosis obat atau zat kimia, dan yang terpenting adalah periode kritis perkembangan yaitu ketika janin dalam fase organogenesis.<sup>27</sup> Pada manusia periode kritis ini terjadi antara minggu ke-3 sampai 8 pasca konsepsi. Pada tikus dan mencit, periode kritis perkembangan janin berkisar hari ke 7 sampai 17.<sup>28</sup>

Faktor lain yang terpenting yaitu dosis atau tingkat pemajanan dan waktu pemajanan. Efek waktu pemajanan pada teratogenesis dapat terjadi karena variasi kejadian selama masa yang berbeda pada periode organogenesis. Waktu pemajanan zat teratogenik merupakan hal yang kritis dalam menentukan efek yang potensial. Pemajanan selama masa awal implantasi berpengaruh pada kematian embrio. Pemajanan pada masa akhir (pada manusia di trimester ketiga) sangat mungkin berpengaruh pada penghambatan pertumbuhan. Pemajanan pada masa pertengahan (masa organogenesis) akan sangat mungkin berpengaruh pada kerusakan struktur. Pemajanan teratogen periode perkembangan janin kemungkinan besar menyebabkan malformasi pada sistem organ.<sup>26</sup>

### **2.3.2 Periode Kritis Perkembangan Fetus**

Perkembangan fetus atau janin terdiri dari tiga periode, antara lain periode implantasi, periode embrionik, dan periode fetus. Dalam periode praimplantasi hingga implantasi, pengaruh luar suatu teratogen biasanya

bersifat letal, sehingga kelainan berakhir dengan abortus.<sup>27</sup> Pada periode ini obat atau zat kimia lebih bersifat embriotoksik (janin dalam masa embriotik).<sup>29</sup>

Periode embrionik merupakan fase organogenesis mulai dari minggu ke-3 sampai 8 pasca konsepsi (pada manusia) sedangkan pada mencit galur *Balb/c* mulai dari hari ke-7 sampai 17 kebuntingan (bila hari kawin dianggap hari ke 0 kebuntingan).<sup>28</sup> Pada periode ini terjadi diferensiasi sel-sel untuk membentuk kelompok khusus yang mempunyai kesamaan fungsi yang disebut organ, sehingga pada fase ini merupakan fase paling peka terjadinya malformasi anatomik dan pengaruh buruk lainnya dengan beberapa kemungkinan yaitu pengaruh letal, subletal, dan gangguan fungsional.<sup>13</sup>

Periode fetus terjadi setelah fase organogenesis hingga saat lahir. Tahap ini ditandai dengan munculnya osifikasi dan pergerakan pertama dari fetus.<sup>30</sup> Menurut Tuchman, teratogen yang mengenai fetus pada periode ini maka kepekaan terhadap teratogen berkurang.<sup>29</sup> Akan tetapi, masih ada beberapa organ seperti serebelum, korteks serebri, dan bagian urogenital yang masih dalam fase diferensiasi, sehingga pada stadium fase organ-organ ini masih peka terhadap teratogen sampai berakhirnya masa kehamilan.<sup>27</sup>

## 2.4 Sistem Skeleton

### 2.4.1 Deskripsi Skeleton

Skeleton merupakan serangkaian tulang yang menyusun tubuh dan mempunyai fungsi yang sangat penting. Fungsi tulang yaitu sebagai penunjang dan pemberi bentuk tubuh, pelindung alat-alat vital tubuh, penyusun rangka tubuh, tempat melekatnya otot, tempat pembentukan sel-sel darah merah, dan tempat penyimpanan mineral seperti kalsium dan fosfor.<sup>31</sup>

Faktor-faktor yang memengaruhi pembentukan dan pertumbuhan skeleton terdiri dari tiga komponen, meliputi:

1. Senyawa organik

Senyawa organik utama penyusun tulang adalah protein. Protein utama penyusun tulang adalah kolagen tipe 1 yang merupakan 90-95% bahan organik utama, sedangkan sisanya adalah medium homogen yang disebut substansi dasar.<sup>32</sup>

2. Substansi dasar

Substansi dasar terdiri dari atas cairan ekstraseluler ditambah dengan proteoglikan khususnya kondroitin sulfat dan asam hialuronat. Fungsi utama dari bahan tersebut belum diketahui, akan tetapi diduga membantu pengendapan garam kalsium. Bahan anorganik utama adalah garam kristal yang diendapkan di dalam matriks tulang terutama terdiri dari kalsium dan fosfat yang dikenal sebagai kristal

hidroksiapatit. Kalsium berperan dalam proses pembentukan struktur tulang dan gigi.<sup>32</sup>

### 3. Komponen sel

Komponen sel terdiri dari 4 tipe sel yaitu sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit, dan osteoklas.

#### a. Sel osteoprogenitor

Sel osteoprogenitor berasal dari sel mesenkimal atau *mesenchymal stem cell* (MSC), yang merupakan jaringan penghubung yang masih bersifat embrional, sehingga sel osteoprogenitor masih memiliki kemampuan untuk mitosis. Sel ini menghasilkan osteoblas dan osteoklas selama pertumbuhan tulang, serta osteosit pada permukaan dalam jaringan tulang.<sup>33</sup>

#### b. Osteoblas

Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari sel osteoprogenitor dan ditemukan di permukaan jaringan tulang. Sel ini bertanggung jawab atas pembentukan matriks tulang. Osteoblas menyintesis kolagen dan glikosaminoglikan dari matriks tulang dan perannya dalam proses mineralisasi tulang. Mineral dalam sistem skeletal memiliki fungsi untuk membuat tulang menjadi kuat.<sup>33</sup>

#### c. Osteosit

Osteosit merupakan komponen sel utama dalam jaringan tulang. Osteosit mempunyai peran dalam memelihara mineral

tulang, kepadatan tulang, dan pembentukan matriks tulang dengan cara membantu pemberian nutrisi pada tulang.<sup>34</sup>

d. Osteoklas

Osteoklas berasal dari prekursor sel hematopoietik yang dirangsang oleh *Tumor Necrosis Factor-related Activation-induced Cytokine* (TRANCE) dan *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF). RANK (*Receptor Activator of NFκB*) merupakan prekursor sel untuk berkembang menjadi osteoklas. Ligan dari RANK disebut RANKL. RANKL dan makrofag CSF (M-CSF) adalah dua sitokin yang penting untuk pembentukan osteoklas. RANKL dan M-CSF diproduksi oleh sel sumsum stroma dan osteoblas di membran. Sel osteoklas mampu memperbaiki tulang bersama osteoblas.<sup>34</sup>

#### 2.4.2 Proses Pembentukan Skeleton

Berdasarkan jaringan penyusunnya, tulang dibedakan menjadi tulang rawan (kartilago) dan tulang keras.<sup>31</sup> Proses pembentukan tulang disebut osifikasi atau osteogenesis yang dilakukan oleh sel osteoblas. Ada dua proses osifikasi yakni osifikasi intramembran dan osifikasi endokondral.<sup>34</sup>

1. Osifikasi intramembran

Osifikasi intramembran adalah salah satu dari dua proses penting selama perkembangan janin dari sistem kerangka mamalia yang bertanggung jawab pada pembentukan jaringan tulang. Osifikasi

intramembran terjadi selama pembentukan tulang tengkorak, mandibula, rahang, dan klavikula. Tulang terbentuk dari jaringan ikat seperti jaringan mesenkim. Langkah-langkah dalam osifikasi intramembran adalah pembentukan osifikasi, kalsifikasi, pembentukan trabekula, dan perkembangan periosteum.<sup>34</sup>

## 2. Osifikasi endokondral

Osifikasi endokondral terjadi pada tulang panjang dan sebagian besar tulang dalam tubuh melibatkan tulang rawan hialin yang terus tumbuh. Ini juga merupakan proses penting selama pertumbuhan panjang tulang dan terlibat proses alami dalam penyembuhan patah tulang. Langkah-langkah dalam osifikasi endokondral yaitu perkembangan model tulang rawan, pertumbuhan model tulang rawan, perkembangan pusat osifikasi primer, perkembangan sekunder osifikasi pusat, dan pembentukan tulang rawan artikular dan epifisis.<sup>34</sup>

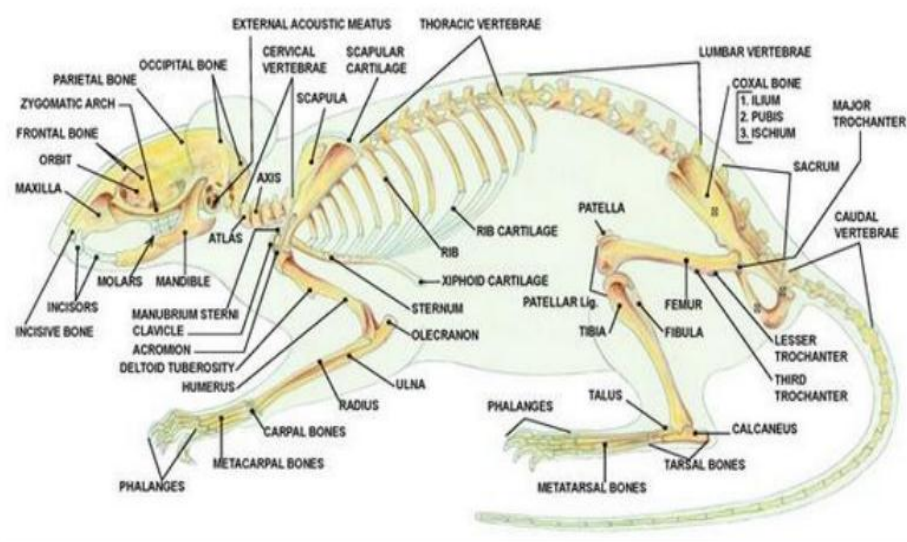
### 2.4.3 Bentuk Sistem Skeleton

Secara garis besar, rangka tubuh manusia dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kerangka aksial dan kerangka apendikular. Kerangka aksial berfungsi dalam perlindungan organ-organ dalam dan memberi bentuk tubuh sedangkan kerangka apendikular berfungsi dalam sistem gerak. Kerangka aksial tersusun atas tulang belakang (*vertebrae*), tulang dada (*sternum*), dan tulang rusuk (*costae*), sedangkan tulang-tulang penyusun kerangka apendikular yaitu *ekstremitas superior* seperti *humerus*, *radius*, *ulna*, *carpal*, serta *metacarpal* (telapak tangan), dan



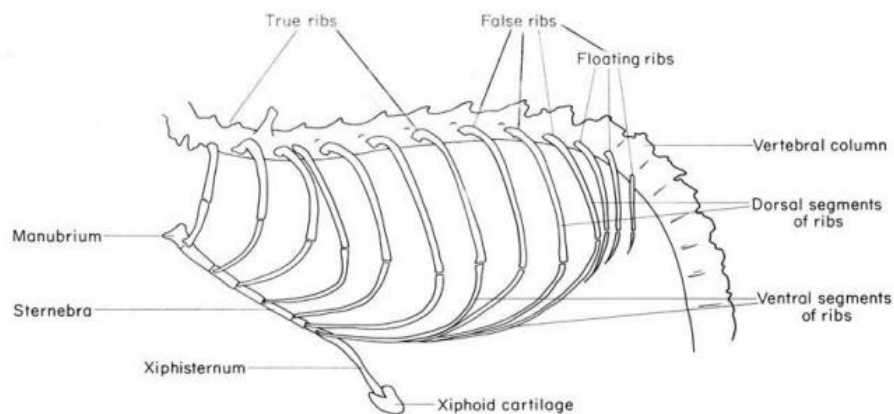
*ekstremitas inferior* seperti *femur*, *tibia*, *fibula*, *tarsal*, serta *metatarsal* (telapak kaki).<sup>31</sup>

Secara normal kerangka manusia dengan mencit hampir sama. Rangka tubuh manusia secara garis besar dibagi menjadi dua kelompok yaitu kerangka aksial dan kerangka apendikular.<sup>31</sup> Kerangka aksial terdiri dari tulang belakang (*vertebrae*) yang tersusun atas 7 tulang leher (*cervical*), 13 tulang punggung (*thoracal*), 6 tulang pinggang (*lumbal*), dan 1 tulang ekor (*coccygeal*, 4 ruas berfusi menjadi 1); tulang dada (*sternum*) yang terdiri dari 6 ruas, tersusun atas 1 hulu (*manubrium*), 1 badan (*corpus sternum*), dan 1 taju pedang (*xiphoidea*); tulang rusuk (*costae*) yang tersusun atas 7 pasang rusuk sejati, 3 pasang rusuk palsu, dan 3 pasang rusuk melayang; serta tulang tempurung kepala (*cranium*).<sup>17</sup> Penampakan struktur kerangka normal mencit ditunjukkan pada gambar 3.



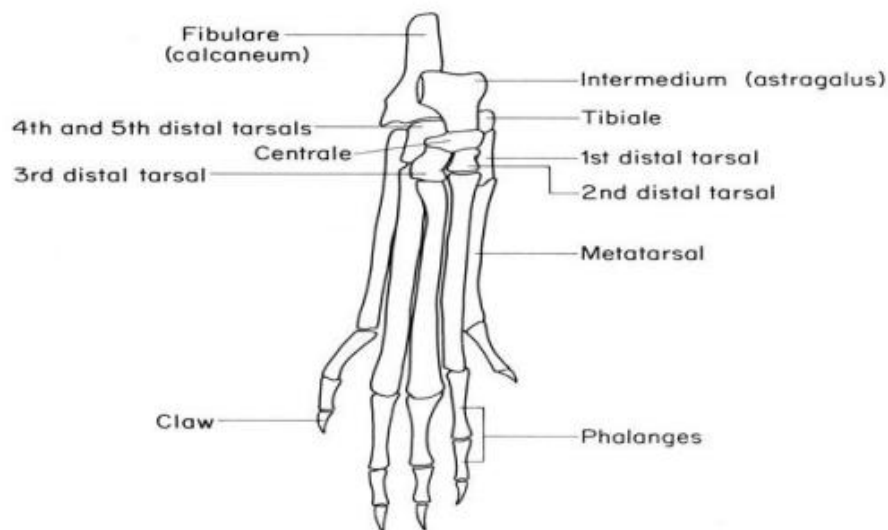
**Gambar 3.** Penampakan struktur skeleton normal pada mencit

Struktur kerangka *costae* dan *sternebrae* secara jelas ditunjukkan pada gambar 4.



**Gambar 4.** Penampakan struktur skeleton normal pada tulang rusuk (*costae*) dan tulang dada (*sternebrae*) mencit

Jumlah normal ruas kerangka apendikular atau tulang anggota tubuh bagian depan (*ekstremitas anterior*) terdiri dari 4 ruas tulang proksimal, 5 ruas tulang distal, dan 4 ruas tulang tangan (*metacarpal*), sedangkan pada anggota tubuh bagian belakang (*ekstremitas posterior*) terdiri dari 4 ruas tulang proksimal, 5 ruas tulang distal, dan 4 ruas tulang kaki (*metatarsal*). Pada gambar 5 terlihat penampakan struktur kerangka normal dari ruas tulang telapak kaki (*metatarsal*). *Metatarsal* tersusun atas 8 ruas yang terdapat dari kedua telapak kaki kanan dan kiri. Jumlah ruas *metatarsal* sama dengan jumlah ruas *metacarpal* yaitu berjumlah 8 ruas.<sup>17</sup>



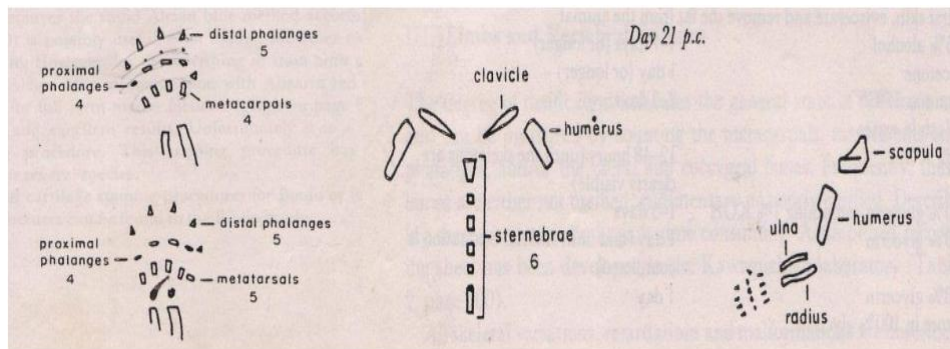
**Gambar 5.** Penampakan struktur skeleton normal pada tulang telapak kaki  
(*metatarsal*) menciit

#### 2.4.4 Bentuk Kelainan Skeleton

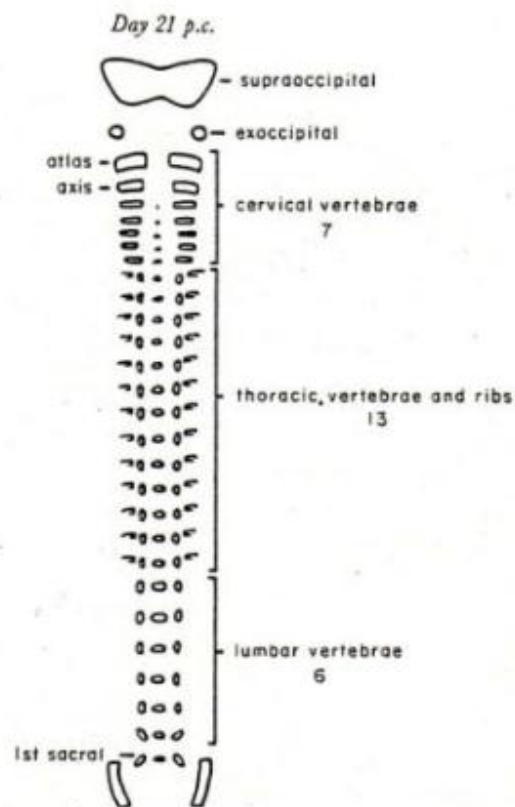
Tulang menunjukkan reaksi terhadap tiap kelainan fisik, kimiawi, gangguan gizi, metabolisme, endokrin, serta pada kelainan yang berhubungan dengan lingkungan dan keturunan.<sup>35</sup> Adapun kelainan proses skeletal berupa:

1. *Not ossified* (NO), yaitu tidak terjadi penulangan.
2. *Partially ossified* (PO), yaitu penulangan sebagian dan tulang tumbuh tidak normal, hanya sebagian saja.
3. *Cleaved* (C), yaitu terjadi pembelahan tulang yang secara normal seharusnya tidak terjadi.
4. *Dumbbell-Shaped* (DS), yaitu pertumbuhan tulang dengan bentuk dumbbel, ujung-ujung tulang jauh lebih besar daripada bagian tengah tulang.

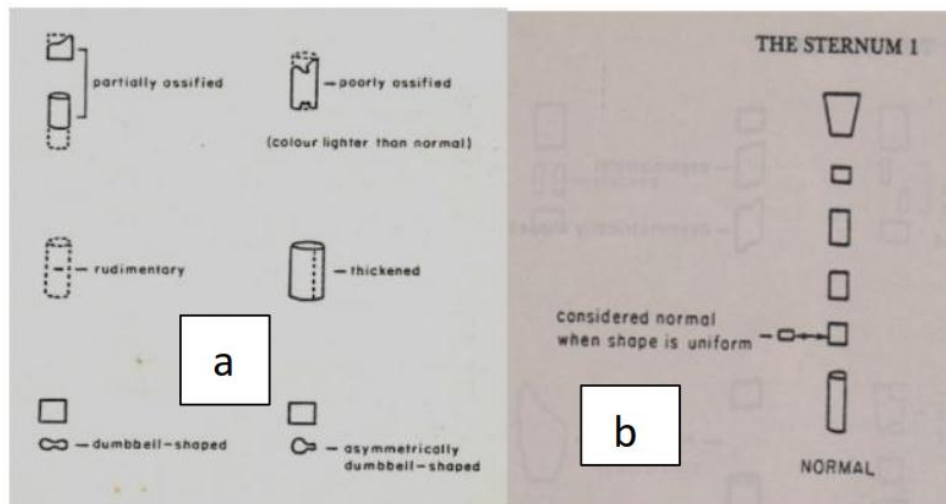
5. *Asymmetrically-Shaped* (AS), yaitu tulang tumbuh tidak simetris.
6. *Rudimentary* (R), yaitu pertumbuhan tulang hanya berupa titik atau garis saja, tidak bisa membentuk tulang yang utuh.<sup>35</sup>



**Gambar 6.** Sistem skeletal mencit normal



**Gambar 7.** Susunan tulang belakang (*vertebrae*) normal



**Gambar 8.** a) Kelainan penulangan pada *sternum* dan b) Penulangan normal pada *sternum*

Beberapa bentuk kelainan skeleton yang terjadi akibat pemajanan zat embriotoksik dapat dilihat dengan penurunan jumlah ruas *metacarpal* dan *metatarsal*, penghambatan pertumbuhan *costae*, kelainan pada *costae*, serta adanya malformasi pada *vertebrae* dibandingkan dengan kontrol normal.<sup>13,36</sup>

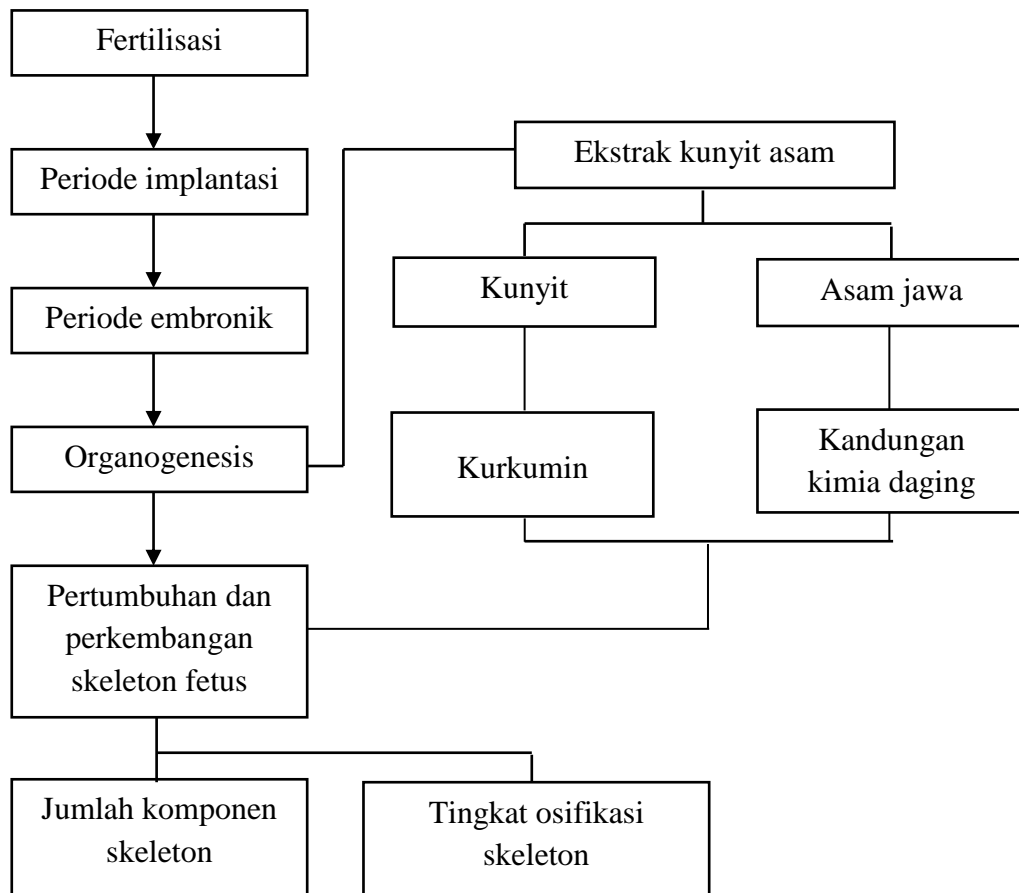
Menurut Setyawati dan Yulihastuti menyatakan bahwa pemajanan agensia teratogenik yang diberikan pada masa organogenesis dapat menyebabkan penghambatan tulang. Pemajanan agensia teratogenik kemungkinan dapat melewati sawar plasenta. Adanya agensia teratogenik dalam plasenta akan menghambat transfer nutrisi dari induk ke fetus dan menghambat metabolisme nutrisi yang penting bagi pertumbuhan dan perkembangan organ-organ fetus, termasuk bahan mineral untuk kalsifikasi.<sup>36</sup>

Pemeriksaan skeleton fetus merupakan bagian penting dari uji teratogenik karena pembentukan skeleton selama organogenesis merupakan proses yang sangat rentan dipengaruhi oleh zat yang dikonsumsi selama kebuntingan. Dalam kisaran dosis embriotoksik, jika semakin tinggi dosis maka akan mengakibatkan respon yang lebih tinggi. Akibatnya akan terjadi pertumbuhan, malformasi sampai kematian intrauterin, dan resorpsi.<sup>13</sup> Pemeriksaan perkembangan skeleton terdiri dari pemeriksaan perkembangan kerangka aksial yaitu *cranium*, *costae*, *sternbrae*, dan *vertebrae* dan kerangka apendikular yaitu proksimal, distal, *metacarpal* dan *metatarsal*.<sup>36</sup>

#### **2.4.5 Metode Pemeriksaan Perkembangan Skeleton Fetus dengan Pewarnaan *Alcian Blue-Alizarin Red***

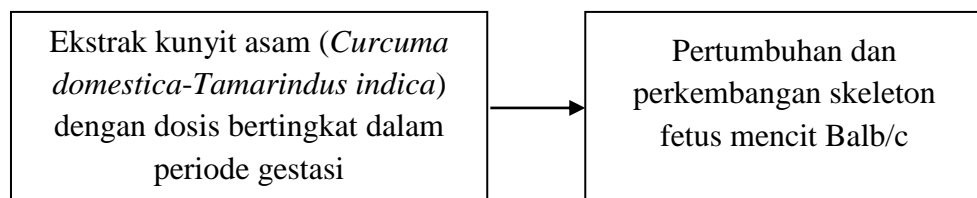
Metode pewarnaan *Alcian Blue-Alizarin Red* digunakan untuk mengetahui susunan tulang rawan dan tulang keras berdasarkan perbedaan penyerapan terhadap zat warna. Tujuan penggunaan pewarnaan ganda ini karena tulang fetus tersusun dari beberapa jenis tulang yaitu tulang rawan dan tulang keras. Masing-masing akan memiliki afinitas yang berbeda dalam penyerapan zat warna sehingga akan terlihat perbedaan jenis tulang tersebut. Ruas tulang yang terwarnai *Alizarin Red* (merah) adalah tulang keras, sedangkan ruas tulang yang terwarnai *Alcian Blue* (biru) adalah tulang rawan. Dalam tulang, *Alizarin Red S* dan teknik *von Kossa* dapat mendeteksi kalsium. *Alizarin Red* adalah pewarna antrakuinon anionik yang membentuk garam larut dengan ion kalsium.<sup>37</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



**Gambar 9.** Bagan kerangka teori

## 2.6 Kerangka Konsep



**Gambar 10.** Bagan kerangka konsep

## **2.7 Hipotesis**

### **2.7.1 Hipotesis Mayor**

Terdapat perbedaan pertumbuhan dan perkembangan skeleton fetus mencit Balb/c pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica-Tamarindus indica*) dosis bertingkat dengan kelompok kontrol yang diberikan aquades.

### **2.7.2 Hipotesis Minor**

1. Terdapat perbedaan jumlah komponen skeleton fetus mencit Balb/c pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica-Tamarindus indica*) dosis bertingkat dengan kelompok kontrol yang diberikan aquades.
2. Terdapat perbedaan tingkat osifikasi skeleton fetus mencit Balb/c pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica-Tamarindus indica*) dosis bertingkat dengan kelompok kontrol yang diberikan aquades.