

PENGARUH PEMBERIAN HIDROKUINON TERHADAP PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*MUS MUSCULUS L.*) SWISS WEBSTER

Rubiyati¹⁾, Arum Setiawan²⁾

AKBID Budi Mulya Jambi ¹⁾

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Terpadu, Universitas Gadjah Mada ²⁾

E-mail: rubiyati730@gmail.com

ABSTRACT

Background : Hydroquinone is natural substance chemistry that were using by cosmetics as bleachers skin. The creams contains of more than >2% hydroquinone could cause irritation in the skin. In long usage will caused skin bluish black and ochronosis. The aims of this study is to find the effect of hydroquinone to the fetus development.

Method : The research about the influence of hydroquinone to the mouse fetal development has been done on February – April 2014 at The Research Center (LPPT) Gadjah Mada University Yogyakarta. This research used randomized complite design 5 treatment and 5 replicated. The datas were analyzed with one way Anova and then with Duncan's test. Hydroquinone administrated intraperitoneal injection at a dosage 10 mg/kgbw, 20 mg/kgbw, 30 mg/kgbw in 6 days of gestation. The remaining animals were used as an untreated control, and placebo were given by aquades. at 18th days of gestations, twenty five pregnant mice were sacrificed and caesarian sectioned to remove the fetuses and then check fetus body wight, life fetus, dead fetus and morfology fetus.

The results showed that administration of hydroquinone to pregnant mice decreased the average number of fetuses, fetal weight, and implantation. The congenital malformation that caused by administration of hydroquinone were neural tube defects, anotia, microtia, Intra Uterine Fetal Defects, limb defects, tail defects.

It was concluded that hydroquinone administrated to the pregnant mice inhibits the fetal growth, decreased the number of fetal and increased malformation of fetal.

Keywords : Hydroquinone, Mice, Fetal, Malformation, NTDs

PENDAHULUAN

Hidrokuinon adalah bahan kimia larut dalam air dengan nama kimia 1,4 Benzenediol. Sinonimnya adalah Para-Dihidroxy benzene, Para-Benzenediol & 1-Hidrokuinon. Kepadatannya berbentuk kristal berwarna coklat, abu-abu terang. Kandungan di atas 2% dikategorikan sebagai bahan berbahaya bagi kesehatan dan bersifat toksik bagi tubuh. Hidrokuinon merupakan zat alami ditemukan di beberapa makanan (jagung/buah-buahan), minuman (diseduh kopi, daun teh dan anggur merah) (Deisinger *et al.* 1996).

Pemakaian hidrokuinon telah berkembang sangat luas dalam berbagai bidang mulai dari bidang industri, pertanian dan kosmetik sekitar 0,05% diproduksi dalam krim pemutih kulit Hidrokuinon dalam kosmetik mampu mengelupas kulit bagian luar dan menghambat pembentukan melanin yang membuat kulit tampak hitam. Penggunaan krem hidrokuinon di bawah 1% dalam produk pencerah kulit untuk mengontrol hiperpigmentasi telah dianggap aman dan efektif (Burke, 1982).

Dilaporkan di Amerika Serikat terkait penggunaan krem ini lebih dari 2% bisa menyebabkan iritasi kulit, gatal-

gatal, merah-merah dan rasa panas terbakar. Dalam jangka pemakaian waktu yang lama 5-10 tahun akan mengakibatkan kulit berbintil-bintil seperti pasir, dan warna hitam kebiru-biruan/okronosis (Maibach, 1997).

Salah satu sifat dari hidrokuinon dapat masuk dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan dan kulit. Zat ini larut dalam air dan didistribusikan keseluruh tubuh. Selama produksi rokok zat ini berpotensi dilepaskan 2% ke udara bisa mencemari lingkungan dan dapat terhirup oleh manusia terutama ibu hamil berbahaya bagi janinnya (Taylor, 1995).

Dalam pemakaian kosmetik hidrokuinon yang terkandung didalamnya dengan mudah diserap kedalam tubuh melalui pori-pori kulit dan dialirkan keseluruh tubuh hingga mencemari darah dan akan sampai kejanin yang sedang dikandung dari suplai darah ibu yang membawa oksigen serta sari-sari makanan. Hidrokuinon sangat berbahaya terutama pada wanita hamil, dapat menyebabkan pertumbuhan janin terganggu, bisa terjadi keguguran dan cacat lahir (Hutahean, 2002).

Hidrokuinon dapat menembus *Placenta Barrier* yang merupakan selaput pelindungi fetus dari senyawa yang membahayakan setelah menembus *Placenta Barrier* hidrokuinon akan terakumulasi dan merusak pertumbuhan serta perkembangan fetus (Darmono, 2001).

Menyikapi bahaya hidrokuinon pada manusia terutama ibu hamil perlu mendapat perhatian khusus terutama keamanan dalam pemakaian dosis. Dari literatur yang digunakan kurangnya informasi pengaruh hidrokuinon terhadap perkembangan janin.

Efek pemberian Hidrokuinon yang diberikan pada induk mencit umur kebuntingan 6 hari dapat menyebabkan pertumbuhan janin terganggu, bisa terjadi keguguran, cacat

lahir dan penurunan jumlah hasil reproduksi (Hutahean, 2002).

Hidrokuinon merupakan zat teratogen yang dapat menyebabkan terhambatnya osteogenesis yang berakibat pada kecacatan telinga, tungkai dan ekor (Leeson, *et al*, 1996).

Penelitian ini sangat penting dilakukan untuk memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian hidrokuinon selama periode organogenesis yaitu tahap kebuntingan hari ke enam terhadap perkembangan fetus mencit, terutama terhadap bb fetus, jumlah fetus hidup, fetus mati, fetus resorp, serta morfologi fetus mencit.

METODE PENELITIAN

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai dengan April 2014, di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : hewan uji yaitu 25 ekor mencit (*Mus musculus L.*) betina bunting, umur \pm 12 minggu, berat 20–22 g. Hewan uji diberi pakan berupa pellet Par G. Hidrokuinon untuk perlakuan dan akuades sebagai pelarutnya. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang untuk pemeliharaan hewan percobaan, jarum suntik ukuran 1 ml untuk pemberian perlakuan, satu set alat bedah (*dissecting set*) untuk membedah hewan perlakuan.

Perlakuan

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan masing-masing 5 ulangan. Sebelum perlakuan, ditentukan dosis perlakuan hidrokuinon. Dari hasil uji pendahuluan didapatkan bahwa dosis teratogenik dalam

penelitian ini adalah 10mg/kg bb, 20 mg/kg bb dan 30 mg/kg bb, dua puluh lima ekor mencit betina bunting dikelompokkan menjadi 5 kelompok secara acak, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Dosis perlakuan untuk masing-masing kelompok adalah pembanding (tidak diberi apa-apa), kontrol (akuades 0,2ml) secara intra peritoneal, perlakuan hidrokuinon dosis 10 mg/kgbb, perlakuan hidrokuinon dosis 20 mg/kgbb perlakuan hidrokuinon dosis 30 mg/kgbb, perlakuan secara injeksi *peritoneal* menggunakan jarum suntik berukuran 1 ml pada tahap hari ke enam kebuntingan.

Pengambilan Data

Pada hari ke delapan belas kebuntingan mencit dimatikan dengan cara dislokasi leher, kemudian dilakukan laparotomi untuk mengeluarkan fetus dengan membedah bagian abdomen ke arah atas sampai terlihat uterus yang berisi fetus. Fetus dan plasenta dikeluarkan dengan memotong uterus selanjutnya diamati apakah ada resorpsi pada uterus yang ditandai dengan adanya gumpalan merah sebagai tempat tertanamnya fetus. Jumlah fetus yang diimplantasi pada masing-masing bagian uterus dihitung, fetus hidup, fetus mati dan resorpsi. Setelah fetus dikeringkan dengan kertas tissue, lalu ditimbang berat masing-masing fetus untuk mengetahui berat rata-rata kelahiran.

Ada tidaknya kelainan secara visual seperti bentuk ekor, daun telinga, jumlah jari tungkai depan dan belakang. Masing-masing kelompok perlakuan kemudian dibandingkan (Wilson & Warkany, 1975).

Analisis Data

Untuk mengetahui adanya pengaruh perlakuan terhadap jumlah fetus hidup, fetus mati dan resorpsi, berat badan fetus, dan morfologi fetus pada kelompok pembanding maka data dianalisa dengan uji *Analisis of Varians* (*Anova*), menggunakan program komputer SPSS 17.00 dan dilanjutkan dengan uji Duncan's untuk melihat perbedaan pengaruh masing-masing perlakuan (Walpole & Myers, 1995).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengenai pengaruh hidrokuinon terhadap perkembangan fetus mencit, berat badan induk mencit sebelum dikawinkan dan berat badan induk mencit umur kebuntingan 18 hari. Perkembangan fetus mencit yang diamati meliputi: jumlah fetus hidup, jumlah fetus mati di dalam uterus (IUFD), kecacatan NTDs. Untuk pengamatan morfologi meliputi berat badan fetus mencit serta mengamati adanya kelainan eksternal pada fetus dan menghitung jumlah fetus yang mengalami kelainan. Sampel dapat dilihat pada penjelasan di bawah ini:

Tabel 1 Hasil Uji Homogenitas rerata berat badan induk mencit sebelum dikawinkan

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Berat badan induk mencit (g) Mean \pm SD	(p value)
K1 (0)	5	21,20 \pm 0,83	0,472
K2 (0)	5	21,00 \pm 1,00	
K3 (10)	5	21,20 \pm 0,83	
K4 (20)	5	20,20 \pm 0,44	
K5 (30)	5	20,80 \pm 0,83	

Lavene test, $\alpha = 0,05$

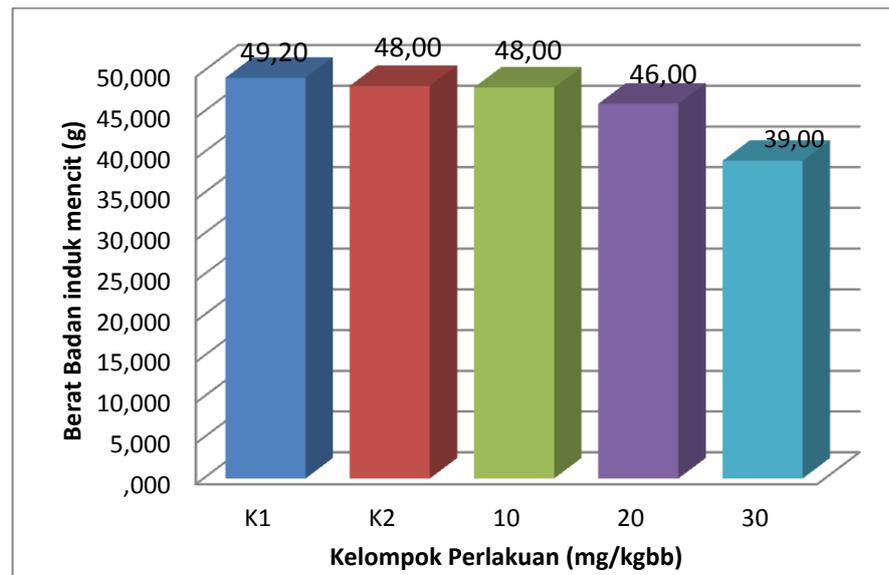
Dari Tabel 1 didapatkan hasil uji homogenitas berat badan mencit antar kelompok sebelum dikawinkan pada semua perlakuan di peroleh nilai $p=0,472$ ($p>0,05$) (lampiran 2). Hal ini menunjukkan bahwa berat badan induk mencit sebelum dikawinkan pada seluruh kelompok homogen, sehingga persyaratan penelitian eksperimental terpenuhi dan dapat dilanjutkan.

Tabel 2 Rerata berat badan induk mencit umur kebuntingan 18 hari

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Berat Badan Induk (g) Mean \pm SD	<i>p value</i>
K1 (0)	5	49,20 \pm 0,8 ^a	0,000
K2 (0)	5	48,20 \pm 1,30 ^a	
K3 (10)	5	48,00 \pm 0,70 ^{a,b}	
K4 (20)	5	46,00 \pm 0,70 ^b	
K5 (30)	5	39,00 \pm 2,96 ^c	

Uji Anova *p value* < 0,05

Keterangan : huruf yang sama dibelakang angka menunjukkan tidak adanya perbedaan



Gambar 1 Histogram Rerata berat badan induk mencit

Dari Tabel 2 didapatkan hasil *analysis of varian (Anova)* menunjukkan perbedaan yang bermakna $p=0,000$ yakni ($p< 0,05$) (lampiran 2). Pemberian hidrokuinon berpengaruh secara signifikan terhadap berat badan induk mencit. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan dilanjutkan dengan Uji Duncan's, dimana hasilnya menunjukkan penurunan berat badan induk mencit

pada umur kebuntingan 18 hari pada dosis 10mg/kgbb tidak berbeda nyata dengan kontrol sedangkan pada dosis 20 mg/kgbb, dan 30 mg/kgbb berbeda nyata dengan kelompok kontrol.

Pada perlakuan dosis 10 mg/kgbb, 20 mg/kgbb, memberikan pengaruh yang sama terhadap berat badan induk mencit pada umur kebuntingan 18 hari. Penurunan berat badan induk mencit pada kelompok

perlakuan dosis 10 mg/kgbb rata-rata 1,20 g, pada perlakuan dosis 20 mg/kgbb rata-rata 3,20 g dan pada dosis 30 mg/kgbb penurunan rata-rata 10,20 g. Semakin tinggi dosis yang diberikan maka semakin besar pula penurunan berat badan induk mencit. Dalam penelitian ini pemberian hidrokuinon

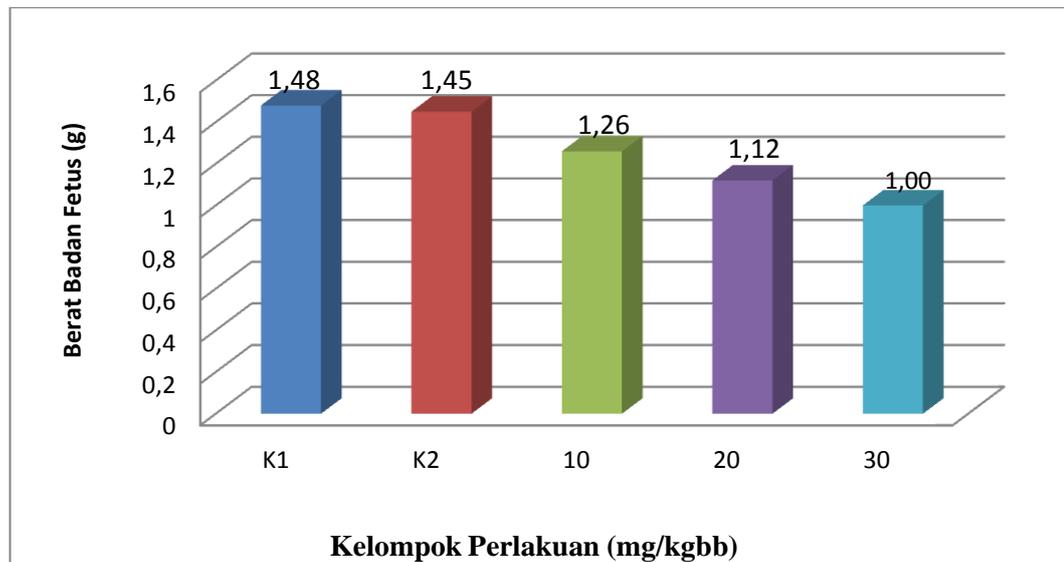
terhadap induk mencit setelah umur kebuntingan 6 hari mampu menurunkan berat badan induk mencit. Penurunan berat badan induk mencit berhubungan erat dengan agen yang masuk ke dalam tubuh mencit yang mempengaruhi sel-sel jaringan dan metabolisme sel (Mc Caskey, *et al.*, 1997)

Tabel 3 Rerata berat badan fetus mencit antar kelompok

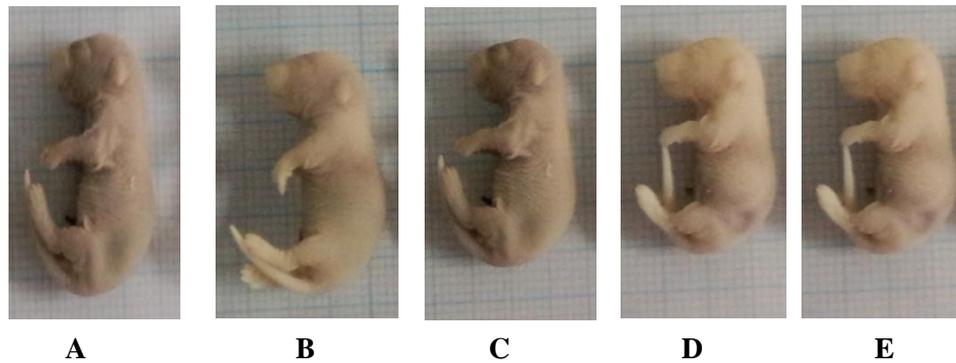
Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Berat Badan Fetus (g) Mean ± SD	<i>p value</i>
KI (0)	5	1,48 ± 0,18 ^a	0,000
K2 (0)	5	1,45 ± 0,31 ^a	
K3 (10)	5	1,26 ± 0,01 ^b	
K4 (20)	5	1,12 ± 0,52 ^{bc}	
K5 (30)	5	1,00 ± 0,08 ^c	

Uji Anova *p value* < 0,05

Keterangan : huruf yang sama dibelakang angka menunjukkan tidak ada beda nyata.



Gambar 2 Histogram Rerata berat badan fetus mencit



Gambar 3 Kelompok Penurunan Fetus Mencit

Keterangan : Fetus A Kelompok pembandingan
Fetus B Kelompok kontrol
Fetus C Kelompok Dosis 10mg/kgbb
Fetus D Kelompok Dosis 20mg/kgbb
Fetus E Kelompok Dosis 30mg/kgbb

Dari Tabel 3 dapat dilihat hasil Uji *Anova* menunjukkan bahwa berat badan fetus mencit antar kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna $p=0,000$ ($p<0,05$) (lampiran 2), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian hidrokuinon berpengaruh terhadap berat badan fetus mencit. Semakin tinggi dosis hidrokuinon maka rerata berat badan fetus mencit semakin turun. Hasil analisis Uji Duncan's dapat diketahui bahwa pemberian hidrokuinon dosis 10 mg/kgbb mempunyai pengaruh yang berbeda dengan kelompok kontrol dan kelompok pembandingan terhadap berat badan fetus mencit. Begitu pula pada perlakuan 20mg/kgbb dan 30 mg/kgbb memberikan pengaruh yang berbeda terhadap kelompok kontrol dan kelompok pembandingan.

Dari Tabel 3 dapat diketahui bahwa pemberian hidrokuinon terhadap induk mencit bunting cenderung menyebabkan penurunan berat badan fetus mencit pada perlakuan, jika dibandingkan dengan pembandingan dan kontrol. Analisis untuk semua dosis berbeda nyata. Hal ini berarti hidrokuinon memberikan efek terhadap penurunan berat badan fetus mencit. Semakin tinggi dosis hidrokuinon yang

diberikan akan semakin turun berat badan fetus mencit. Penurunan berat badan fetus akibat hidrokuinon diduga disebabkan oleh efek degeneratif pada perkembangan sel sesuai dengan pendapat Liska (1975) yang menyatakan penurunan berat badan fetus mencit merupakan respon umum akibat kontaminasi hidrokuinon yang mempunyai efek degeneratif terhadap proliferasi sel, interaksi sel, pengurangan asam nukleat dan protein selama embriogenesis. Hal tersebut terlihat dari indikasi terjadinya gangguan dan hambatan pertumbuhan.

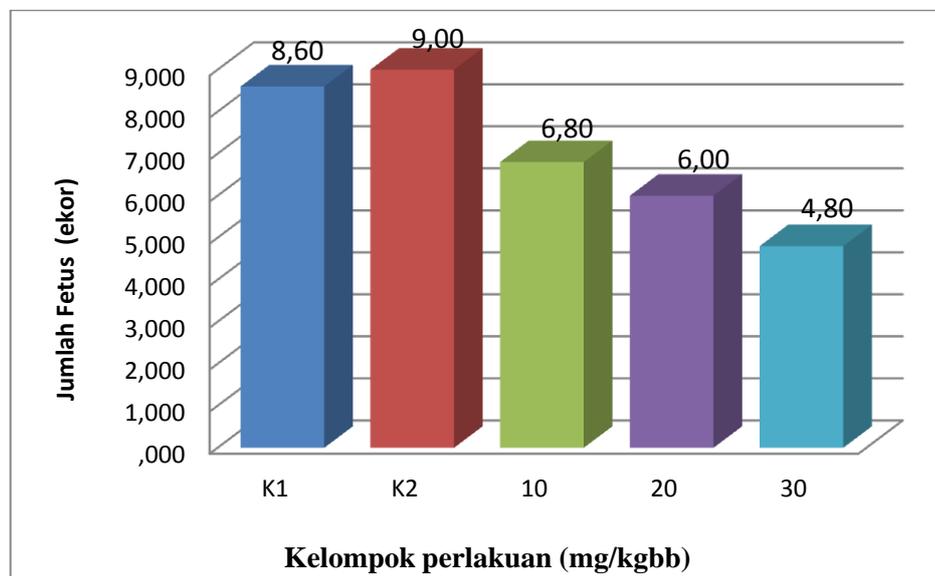
Menurut Shalka (1985) penurunan berat badan fetus mencit merupakan bentuk efek paling ringan dan parameter yang sensitif untuk teratogen dibandingkan dengan malformasi dan kematian. Terjadinya penurunan berat badan fetus mencit merupakan perwujudan dari adanya abnormalitas pertumbuhan.

Tabel 4 Rerata jumlah Fetus Hidup, jumlah Fetus Mati dalam uterus (IUFD)

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Jumlah Fetus Hidup (g) Mean \pm SD	Jumlah Fetus Resorpsi	<i>p value</i>
KI (0)	5	8,60 \pm 0,894 ^a	0	0,000
K2 (0)	5	9,00 \pm 1,581 ^a	0	
K3 (10)	5	6,80 \pm 0,837 ^b	0	
K4 (20)	5	6,00 \pm 1,225 ^b	0	
K5 (30)	5	4,80 \pm 0,837 ^c	0	

Uji Anova *p value* < 0,05

Keterangan : huruf yang sama dibelakang angka menunjukkan tidak adanya perbedaan.



Gambar 4 Histogram Rerata Jumlah Fetus Mencit

Dari Tabel 4 menunjukkan bahwa jumlah fetus mencit hidup antar kelompok perlakuan dengan kelompok pembanding dan kelompok *kontrol* terdapat perbedaan bermakna $p < 0,05$ ($p = 0,000$) (lampiran 2) maka dilanjutkan uji Duncan's. Hasilnya diketahui bahwa jumlah fetus hidup menurun seiring dengan makin meningkatnya dosis hidrokuinon. Pada kelompok pembanding dan kelompok kontrol tidak ada perbedaan terhadap jumlah

fetus hidup. Hidrokuinon pada dosis 10 mg/kgbb dan pada dosis 20 mg/kgbb memberikan pengaruh yang sama terhadap penurunan jumlah fetus hidup, sedangkan pada dosis 30 mg/kgbb memberi pengaruh yang berbeda terhadap jumlah fetus hidup.

Dari Tabel 4 dapat dilihat jumlah fetus hidup pada kelompok kontrol dan kelompok pembanding jika dibandingkan dengan jumlah fetus hidup pada kelompok perlakuan hidrokuinon cenderung mengalami

penurunan. Semakin besar dosis yang diberikan pada induk mencit semakin menurun jumlah fetus yang dikandungnya. Penurunan jumlah fetus pada penelitian ini bisa disebabkan oleh kesehatan dan ketahanan induk mencit yang menurun akibat pemberian hidrokuinon sehingga daya reproduksinya menjadi menurun pula

(Rugh, 1968). Pemberian teratogen yang mengganggu proses implantasi pada akhirnya akan menurunkan jumlah fetus pada tiap induk mencit (Wilson, 1973). Jika suatu toksikan diberikan pada tahap organogenesis maka senyawa toksikan tersebut akan mempunyai efektivitas yang tinggi untuk menghasilkan kerusakan embrio (Gilbert, 1999).

Tabel 5 Rerata jumlah IUFD antar kelompok perlakuan

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Jumlah IUFD (ekor)	<i>p value</i>
KI (0)	5	0,00 ± 0,00	0,431
K2 (0)	5	0,00 ± 0,00	
K3 (10)	5	0,00 ± 0,00	
K4 (20)	5	0,00 ± 0,00	
K5 (30)	5	0,20 ± 0,14	

Uji Anova $p > 0,05$



Gambar 5 Fetus mencit mati dalam uterus (IUFD)

Dari Tabel 5 Uji Anova menunjukkan bahwa perbedaan IUFD antar kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p\text{ value}=0,431$). Pada dosis 30 mg/kgbb IUFD sebesar $0,20 \pm 0,14$ sedangkan pada kelompok pembandingan, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dosis 10 mg/kgbb dan dosis 20 mg/kgbb tidak ada Fetus Mencit yang mengalami IUFD. Penurunan rerata fetus hidup pada kelompok perlakuan hidrokuinon 30 mg/kgbb berhubungan dengan calon fetus yang akan terbentuk mengalami kematian intrauterin. Embrio yang

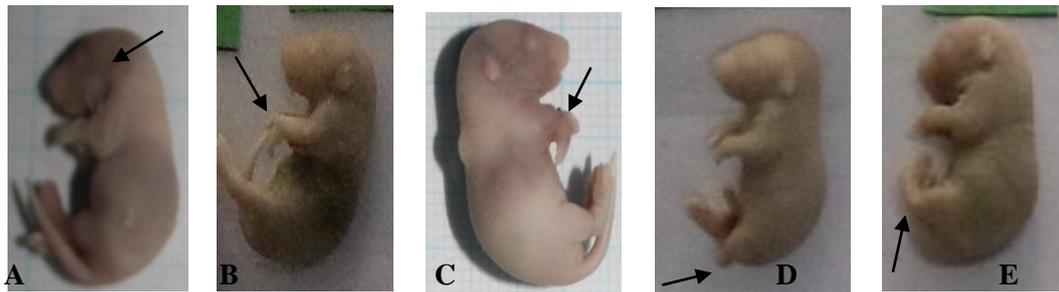
mengalami perkembangan sangat parah akan mati sebelum lahir. Hal ini terjadi karena kelainan struktural maupun fungsional yang sangat besar, sehingga tidak mampu beradaptasi untuk bertahan hidup (Lu, 1995).

Teratogen mendorong munculnya gangguan sirkulasi darah yang mengandung agensia toksik sehingga berakibat kurangnya energi dalam metabolisme yang dapat mempengaruhi reaksi spontan yang menyebabkan kematian fetus mencit (Meinzel, 1977).

Tabel 6 Rerata Kelainan kecacatan fetus mencit dari induk yang diberi hidrokuinon secara intraperitoneal pada umur 6 hari kebuntingan

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Fetus Hidup (Ekor)	Kecacatan Fetus Mencit				
		Cacat Telinga	Cacat Tungkai Depan	Cacat Jari Tungkai Depan	Cacat Tungkai Belakang	Cacat ekor
KI (0)	43	0,00 ±	0,00 ±	0,00 ±	0,00 ±	0,00 ±
K2 (0)	45	0,00	0,00	0,00	0,00 ^a	0,00 ^a
K3 (10)	43	0,00 ±	0,00 ±	0,00 ±	0,00 ±	0,00 ±
K4 (20)	30	0,00	0,00	0,00	0,00 ^a	0,00 ^a
K5 (30)	24	0,00 ±	0,20 ±	0,00 ±	0,20 ±	0,20 ±
		0,00	0,12	0,00	0,13 ^b	0,13 ^b
		0,00 ±	0,20 ±	0,20 ±	0,40 ±	0,40 ±
		0,00	0,12	0,13	0,24 ^{bc}	0,23 ^{bc}
		0,40 ±	0,60 ±	0,00 ±	0,80 ±	0,80 ±
		0,25	0,34	0,00	0,44 ^c	0,44 ^c

Dari Tabel 6 memperlihatkan bahwa terjadinya kelainan kecacatan fetus mencit pada gambar di bawah ini :



Gambar 4.6 Kecacatan fetus mencit
Keterangan :

- A. Cacat tidak ada daun telinga (*anotia*)
- B. Cacat tidak ada jari tungkai depan kiri
- C. Tungkai depan kanan bengkok
- D. Tungkai belakang kiri buntung
- E. Cacat ekor pendek

Berdasarkan uji Anova, diperoleh $p < 0,05$ pada masing-masing parameter kejadian cacat tungkai belakang, cacat ekor, dan okronosis. Berarti pemberian perlakuan hidrokuinon memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kecacatan dalam antar kelompok perlakuan, sedangkan pada kecacatan telinga ($p=0,62$) ditemukan pada dosis 30 mg/kgbb tetapi belum berbeda nyata dengan kelompok pembanding dan kelompok kontrol, jari tungkai depan

($p=0,431$) ditemukan hanya pada dosis 20 mg/kgbb dan belum berbeda nyata dengan kelompok pembanding dan kelompok kontrol, tungkai depan ($p=0,113$) ditemukan mulai dosis 10 mg/kgbb tetapi masih belum berbeda dengan kelompok pembanding dan kelompok kontrol, IUFD ($p=0,431$), dan NTDs ($p=0,431$) pada uji Anova tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Cacat tungkai belakang dan ekor ditemukan mulai dosis 10 mg/kgbb dan meningkat sesuai peningkatan dosis berbeda nyata pada dosis 30 mg/kgbb.

Kecacatan cenderung meningkat sesuai dengan dosis yang diberikan, semakin tinggi dosis yang diberikan cenderung semakin banyak kecacatan. Kecacatan terjadi akibat agen masuk ke dalam tubuh terakumulasi pada jaringan sel mempengaruhi sensitifitas kanal sel yang mengakibatkan gangguan mekanisme pengaturan Ca^{2+} merupakan awal dari terjadinya cedera sel yang pada akhirnya tidak bisa berkembang secara sempurna. Pada fase organogenesis terjadi diferensiasi dimana sel-sel membentuk kelompok khusus yang mempunyai kesamaan fungsi yang di sebut organ. Urutan kejadian organogenesis menunjukkan bahwa tiap organ dan sistem mengalami masa kritis dimana diferensiasi harus terjadi pada saat yang tepat dari perkembangan pra-lahir. Fase organogenesis ini merupakan fase yang paling peka untuk terjadinya kecacatan anatomik yang spesifik sehingga fase ini di sebut juga periode teratogenik (Lina, 2008).

Kecacatan pada telinga, tungkai depan, jari tungkai depan, tungkai belakang dan ekor diduga disebabkan oleh terhambatnya osteogenesis pada organ tersebut. Osteogenesis merupakan proses pembentukan tulang yang berasal dari *embrionic hyaline cartilage*, proses

ini dilakukan oleh osteoblas. Apabila nutrien yang di suplai dari induk embrio mengandung agensia toksik maka akan menyebabkan hambatan dalam pembentukan tulang (Leeson, *et al.*, 1996).

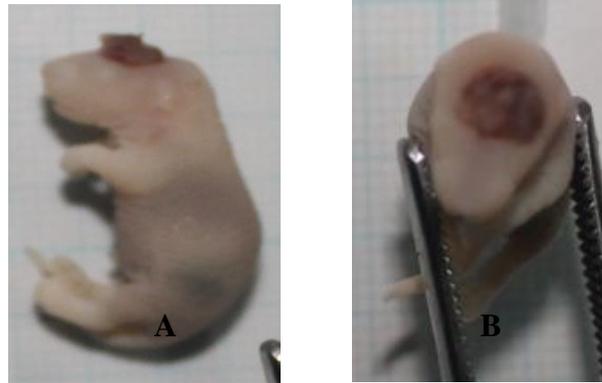
Mekanisme secara seluler kelainan cacat pada telinga, tungkai depan, jari tungkai depan, tungkai belakang dan ekor terjadi melalui hambatan mitosis sel-sel kartilago pada proses pembentukan tulang. Hambatan mitosis sel-sel kartilago terjadi mulai mekanisme cAMP yang mengontrol hambatan akselerasi pertumbuhan (Pozner. dkk., 1986). Hal ini karena hidrokuinon mampu melewati sawar plasenta dan masuk ke dalam cairan intraseluler. Hidrokuinon mampu menghambat aktifitas enzim fosfodiesterase yang menghidrolisis cAMP, sehingga hidrolisis cAMP tertunda yang akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi cAMP di dalam sel-sel dan jaringan fetus (Pozner, dkk, 1986). Diduga peningkatan konsentrasi cAMP di dalam sel-sel yang berperan dalam osteogenesis pada telinga, tangan, jari, kaki, dan ekor akan menghambat osteogenesis pada organ tersebut.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pengaruh hidrokuinon dapat menimbulkan abnormalitas fetus pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok pembanding dan kelompok kontrol tidak terjadi kecacatan.

Tabel 7 Rerata NTDs antar kelompok perlakuan

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Kecacatan NTDs (ekor)	<i>p value</i>
K1 (0)	5	0,00 ± 0,00	
K2 (0)	5	0,00 ± 0,00	
K3 (10)	5	0,00 ± 0,00	0,431
K4 (20)	5	0,00 ± 0,00	
K5 (30)	5	0,20 ± 0,10	

Uji Anova $p > 0,05$



Gambar 7 Fetus yang mengalami NTDs
Keterangan : **A.** diambil darisamping tegak lurus,
B. di ambil dari atas

Dari Tabel 7 hasil uji Anova menunjukkan bahwa kecacatan pada NTDs antar kelompok perlakuan, tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,431$). Pada hidrokuinon dosis 30 mg/kg bb rerata kecacatan NTDs $0,20 \pm 0,10$ sedangkan pada kelompok pembandingan, kelompok kontrol dan hidrokuinon dosis 10 mg/kg bb dan 20 mg/kg bb tidak ada fetus yang mengalami kecacatan NTDs. NTDs merupakan : sel-sel plat saraf (*Neural Plate*) membentuk sistem pada janin. Pada pertumbuhan normal sel-sel tersebut saling melipat satu sama lain untuk membentuk bumbung atau tabung saraf yang selanjutnya membentuk menjadi tulang punggung dan urat sarafnya, setelah beberapa kutub utama/*supperior pole* akhirnya membentuk menjadi otak. NTDs gagal menutup secara sempurna Anensephali ujung tabung saraf gagal menutup akhirnya lahir tanpa kulit kepala hanya ditutupi selaput tipis (Whysner, *et al.*, 1995).

Menurut penelitian George (1997) yang dilakukan pada ibu hamil bahwa penyebab NTDs yaitu: Kekurangan asam folat, Vitamin B, serta asap rokok dan polusi. Asap rokok dan polusi adalah 2 hal yang paling jahat bagi janin pada waktu kehamilan muda yang berpengaruh pada perkembangan sel-sel

sehingga bayi lahir dengan kulit kepala tidak terbungkus secara sempurna.

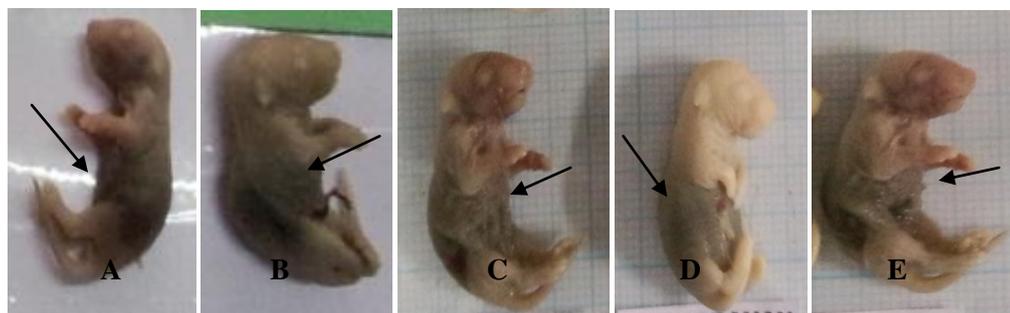
Menurut laporan USEPA (1995) 5x10⁴ kg hidrokuinon dihasilkan pertahun selama produksi rokok. Hidrokuinon dilepaskan lewat udara 2% selama produksi rokok yang bisa mencemari lingkungan (Taylor, 1995). Bila pencemaran tersebut terhirup oleh manusia maupun hewan terutama pada ibu hamil bisa berpengaruh terhadap perkembangan embrio dan kelainan kerangka janin (Stevenson, 1997).

Sejalan dengan penelitian George (1997) penyebab NTDs adalah asap rokok dan polusi. Menurut peneliti pemberian hidrokuinon pada induk mencit umur kebuntingan 6 hari yang diberikan secara intraperitoneal diduga memberikan efek langsung terhadap NTDs janin mencit walaupun hanya di dapatkan satu ekor pada dosis 30 mg/kgbb.

Tabel 8 Rerata Okronosis antar kelompok perlakuan

Dosis (mg/kgBB)	Jumlah Induk Mencit (Ekor)	Kecacatan Okronosis (ekor)	<i>p value</i>
KI (0)	5	0,00 ± 0,00 ^a	0,030
K2 (0)	5	0,00 ± 0,00 ^a	
K3 (10)	5	0,00 ± 0,00 ^a	
K4 (20)	5	0,40 ± 0,24 ^b	
K5 (30)	5	0,60 ± 0,54 ^c	

Uji Anova $p < 0,05$



Gambar 8 Fetus mencit kulit hitam kebiru-biruan berbintil-bintil (okronosis)

Keterangan : Fetus **A, B, C, D, E** Kecacatan hitam kebiru-biruan pada kulit bagian perut

Dari Tabel 8 hasil uji Anova menunjukkan bahwa okronosis antar kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna ($p=0,030$). Semakin tinggi dosis hidrokuinon maka semakin besar rerata okronosis pada fetus sedangkan pada kelompok perbandingan, kelompok kontrol dan hidrokuinon dosis 10 mg/kg bb tidak ada fetus yang mengalami okronosis.

Berdasarkan hasil uji Duncan's bahwa pemberian perlakuan hidrokuinon 20mg dan 30mg memberikan pengaruh yang sama terhadap kejadian okronosis pada fetus. Kejadian okronosis pada kelompok 4 perlakuan hidrokuinon 20mg mengalami okronosis 2 ekor dan pada perlakuan hidrokuinon dosis 30mg mengalami okronosis 3 ekor. Okronosis berbeda nyata mulai pada dosis 20 mg/kgbb meningkat pada dosis 30 mg/kgbb. Hidrokuinon cenderung merupakan zat yang bersifat teratogenik masuk kedalam tubuh induk mencit selama kehamilan dan mengikuti sirkulasi darah yang dapat menembus

plasenta barrier (Darmono, 2008). Zat tersebut terakumulasi dalam plasenta serta cairan amnion, dari plasenta dengan tali pusat fetus mencit di hubungkan dengan umbilikal sehingga dengan mudah didifusikan pada jaringan perut yang juga merupakan jaringan lunak maka terjadilah okronosis (Maibach, 1997).

SIMPULAN

Hidrokuinon dapat berpengaruh terhadap berat badan induk, berat badan fetus, jumlah fetus hidup, fetus mati dalam uterus (IUFD), morfologi fetus dan okronosis.

SARAN

Agar penelitian ini dapat diteliti lebih lanjut untuk meneliti histopatologi dari organ – organ dalam dari fetus mencit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Almahdy, 2004. Uji aktivitas Teratogenitas ekstrak Etanol Daun Inggu (*Ruta Graveolen* Linn) pada Mencit Putih, *Jurnal sains dan Teknologi Farmasi*, Vol. 9. P.2.
2. American Indutrial, 1978. Hygiene Association “*Hydroquinone*” Hygiene Guide Series, Detroid.
3. Barber, ED, Hill, T., dan Schum, DB (1993). *Penyerapan Hidroquinon (HQ) melalui Kulit InVitro Tikus dan Manusia. Toksikologi* hal.168-172
4. Briggs and Calvin, 1987. *Ecophysiology of photosynthesis. Springer-Verlag* Berlin Heidelberg1: 576-560.
5. Burgaz S, Ozcan M, 1994. *Effect of hydroquinone (HQ) on the development of chick embryos. Drug Chem Toxicol* 17:163-174.
6. Cambel, N. A; 2000. *Biologi*. Edisi 5 jilid 3. Terjemahan. Jakarta: Erlangga
7. Carlson and Brewer, 1953. *Toxicity Studies on Hydroquinon*, Proc. Soc. Exper.Biol. Med. 84,684-688.
8. Ciranni, 1988. *Benzene and the genotoxicity of its metabolites. I transplacental activity in mouse fetuses.*
9. Cosmetic Ingredient Review (CIR), 1994. Addendum to the final report in the safetyassessment of hydroquinone. *Journal of the American College of Toxicology* 13: 167-230.
10. Cox and Phelan, 2009. Food safety in pregnancy: *putting risks into perspective part 1. Contemporary OB/GYN*, 54, 11, 44.
11. Darmono, 2001. Hidrokinon dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup. *Universitas Indonesia .Press. Jakarta.*
12. Deisinger, 1996. Human exposure to naturally occurring hydroquinon. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 47: 101-116.
13. Drobnis, E. Z. 1993. Capacitation and Acrosome. In Zinaman, MJ and Sciali, AR (Editor) *Reproductive Toxicology an Infertility*. P. 10
14. Easmond, 1987. An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* 91: 85 – 95
15. Frank, C. 1995 *Toxicology Dasar: Asas Organ Sasaran dan Penilaian Resiko*.(Ed. 2), Penerbit Universitas Indonesia Jakarta. 154-168.
16. Frenk E, Loi.Z.P, 1980, Occupational Depigmentation due a hydroquinon containing fotografik developer contract.*Dermatitis* 6: 238-239.
17. Gad, El, 1986. Correlation between the induction of micronuclei in bone marrow by benzene exposure and the excretion of metabolites in urine.
18. George JD, Price CJ, 2001. Evaluation of the developmental toxicity insoegenol in *Sprague-Dawley* (CD) rats. *Toxicol Sci* 60:112-120
19. Gilbert, Scott. F. 1991 *Developmental Biology*. (3th Edition). Sinawer Associates, Inc. Massachusetts, USA. P. 34-37
20. Godlee, 1992. Skin lighteners couse permanent damage. *Br Med. J.* 305:332-333.