

**PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*Mus musculus* L) PADA MASA  
ORGANOGENESIS TERHADAP LAMANYA PAPARAN ASAP ROKOK**

**(Skripsi)**

**Oleh  
Kristin Natalia Br Surbakti**



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2021**

## **ABSTRAK**

### **PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*Mus musculus L*) PADA MASA ORGANOGENESIS TERHADAP LAMANYA PAPARAN ASAP ROKOK**

**Oleh  
Kristin Natalia Br Surbakti**

Rokok merupakan salah satu faktor lingkungan yang dapat menyebabkan cacat lahir. Kebiasaan merokok pada wanita hamil dapat menyebabkan abortus spontan dan kematian janin prenatal, bahkan dapat menyebabkan meromelia. Nikotin pada rokok menimbulkan kontraksi pada pembuluh darah, akibatnya aliran darah ke janin melalui tali pusat janin akan berkurang, sehingga mengurangi kemampuan distribusi zat makanan yang diperlukan oleh janin. Selain itu akibat karbon monoksida yang terkandung dalam asap rokok akan mengurangi kerja haemoglobin yang mestinya mengikat oksigen untuk disalurkan ke seluruh tubuh, sehingga rokok akan mengganggu distribusi zat makanan serta oksigen ke janin, meningkatkan resiko kelahiran bayi dengan berat badan kurang dari 2500 gram. Radikal bebas akan merusak tiga komponen molekul utama dari sel tubuh yaitu lipid, protein dan DNA.

## **ABSTRACT**

### **DEVELOPMENT OF THE FETUS OF MICE (*Mus musculus L*) ORGANOGENESIS OF LONG EXPOSURE TO CIGARETTE SMOKE**

**By  
Kristin Natalia Br Surbakti**

Smoking is one of the environmental factors that could be caused disability born. Smoking habits in pregnant women could be caused spontaneous abortion and prenatal fetal death, may even lead to meromelia. Influence Cigarette smoking was a direct result of the nicotine contained in it. This nicotine causes contraction of blood vessels, resulting in blood flow to the fetus through the fetal umbilical cord could be decreased, thereby reducing the ability distribution of nutrients needed by the fetus. In addition, due to carbon monoxide contained in cigarette smoke would be reduced work hemoglobin which should bind oxygen to be distributed throughout the body, so that smoking will interfere with the distribution of nutrients and oxygen to the fetus, increases the risk of having a baby weighing less than 2500 grams. Free radicals would be damaged the three main molecular components of body cells, namely: lipids, proteins and DNA. Damage to lipids in each oxidation and in the basic process of cellular DNA oxidation would be disrupted the integrity of the cell, so that it would be caused cell death

**PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*Mus musculus* L) PADA MASA  
ORGANOGENESIS TERHADAP LAMANYA PAPARAN ASAP ROKOK**

**Oleh**

**Kristin Natalia Br Surbakti**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar**

**SARJANA SAINS**

**Pada**

**Jurusan Biologi**

**Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

**Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS LAMPUNG**

**BANDAR LAMPUNG**

**2021**

Judul Skripsi : **PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*Mus musculus L*) PADA MASA ORGANOGENESIS TERHADAP LAMANYA PAPARAN ASAP ROKOK**

Nama Mahasiswa : **Kristin Natalia Br Surbakti**

Nomor Pokok Mahasiswa : **1717021015**

Jurusan/Program Studi : **Biologi / S1 Biologi**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



  
**Dr. Hendri Busman, M.Biomeb**  
NIP. 196111251990032001

  
**Drs. M. Kanedi, M.Sc**  
NIP. 196101121991031002

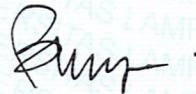
2. Ketua Jurusan Biologi  
FMIPA UNILA

  
**Drs. M. Kanedi, M.Si.**  
NIP. 196101121991031002

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua Penguji : **Dr. Hendri Busman, M.Biomed**



---

Anggota Penguji : **Drs. M. Kanedi, M.Sc.**



---

Penguji Utama : **Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed**



---

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



  
**Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, M. T**  
NIP. 197407052000031001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **8 Oktober 2021**

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Kristin Natalia Br Surbakti  
NPM : 1717021015  
Jurusan : Biologi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sesungguhnya dan sejujurnya, bahwa skripsi saya yang berjudul :

**“PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*Mus musculus L*) PADA MASA ORGANOGENESIS TERHADAP LAMANYA PAPARAN ASAP ROKOK”**

Isi skripsi ini baik data maupun pembahasannya adalah **benar** karya saya sendiri yang saya susun dengan mengikuti norma dan etika yang berlaku dan saya. Selanjutnya saya juga tidak keberatan apabila sebagian atau seluruh hasil skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk keperluan publikasisepanjang nama saya disebutkan.

Jika di kemudian hari terbukti pernyataan saya ini tidak benar, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar sarjana maupun tuntutan hukum.

Bandar Lampung, 12 Oktober 2021  
Yang Menyatakan,



Kristin Natalia Br Surbakti  
NPM. 1717021015

## RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Kabanjahe pada tanggal 23 Desember 1998 sebagai anak kedua dari tiga bersaudara, dari Bapak Risman Surbakti dan Ibu Sri Dewi Br Ginting. Penulis mulai menempuh pendidikan pertamanya di TK Methodist Berastagi dan menyelesaikannya pada tahun 2005, selanjutnya Penulis menempuh pendidikan dasar di SD Methodist Berastagi, dan menyelesaikannya tahun 2011, pendidikan tingkat menengah hingga tahun 2014 di SMPN 2 Berastagi. Penulis melanjutkan pendidikan di SMAN 1 Tigapanah dan menyelesaikannya tahun 2017. Pada tahun yang sama, Penulis diterima sebagai mahasiswi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menempuh pendidikan di kampus, Penulis aktif di dunia organisasi kampus. Aktivitas organisasi Penulis dimulai sejak menjadi Anggota Himpunan Mahasiswa Biologi (Himbio) FMIPA Unila sebagai anggota Kominhum tahun kepengurusan 2018-2019.

Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Surbakti Kecamatan simpang 4, Kabupaten Karo, Sumatra Utara dari bulan Juli- Agustus 2019. Pada bulan Januari-Februari 2019, Penulis melaksanakan Kerja Praktik di Kebun Raya Baturraden, Purwokerto dengan judul “Pengaruh Media Tanam Terhadap Pertumbuhan Kantong semar (*Nepenthes*) Secara Vegetatif Dan Generatif di Kebun Raya Baturraden”

## MEMPERSEMBAHKAN

*Segala puji dan syukur kepada **Tuhan Yang Maha Esa**. atas berkat dan penyertaan-Nya, sehingga karya ini dapat terselesaikan, maka karya ini ke persembahkan kepada :*

***Bapak dan Ibu** yang selalu kusayangi, yang telah memberikan cinta dan kasih sayangnya serta doa yang tiada hentinya, memberikan dukungan moril dan materil, menjadi teladan yang baik bagi pribadi ini, serta menjadi pengajar sepanjang hayatku.*

***Kakak, dan adik, serta keluarga yang lain** yang selama ini memotivasiku untuk berkarya dan menuntaskan studiku*

***Para dosen** yang telah mendidik dan mengajariku hingga hari ini dengan dedikasi dan keikhlasannya*

***Sahabat-sahabatku, rekan-rekan seperjuanganku**, yang selalu menjadi penyemangat, yang memberikan banyak pengalaman berharga, yang selalu menguatkan dan mengajarkan arti perjuangan serta persaudaraan.*

***Almamaterku tercinta.***

## **MOTTO**

*Karena Masa depan Sungguh Ada , dan Harapan Tidak  
Akan Hilang*

18 Amsal 23:

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Tuhan Yang Maha Esa. atas berkatNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul **“PERKEMBANGAN FETUS MENCIT (*Mus musculus* L) PADA MASA ORGANOGENESIS TERHADAP LAMANYA PAPARAN ASAP ROKOK”** yang dilaksanakan pada bulan Maret - Mei 2021.

Selama penulisan skripsi, penulis menyadari keterbatasan kemampuan dan pengetahuan yang dimiliki, sehingga penulis membutuhkan bantuan dari berbagai pihak baik keluarga, dosen, maupun teman-teman. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. Eng. Suropto Dwi Yuwono, M. T., selaku Dekan FMIPA Unila.
2. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi FMIPA Unila.
3. Ibu Kusuma Handayani, S.Si., M.Sc., selaku Ketua Program Studi S1 Biologi, Jurusan Biologi, FMIPA Unila.
4. Bapak Dr. Hendri Busman, M. Biomed, selaku pembimbing utama atas kesediaannya memberikan banyak masukan, semangat, dan motivasi kepada penulis, yang selalu meluangkan waktunya untuk membimbing dengan kesabaran dalam proses penyelesaian skripsi ini.
5. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si selaku pembimbing kedua atas kesediaan waktunya untuk memberikan banyak koreksi, arahan, saran dan masukan serta kesabaran yang besar dalam membimbing penulis hingga proses penyelesaian skripsi ini.
6. Bapak Prof. Sutjarso, M. Biomed selaku penguji utama pada ujian skripsi. Terima kasih untuk koreksi, saran, ide, informasi dan masukan yang sangat membantu penulis dalam memperbaiki penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.

7. Ibu Gina Dania Pratimi, S.Si., M.Si selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan kepada penulis dari semester satu hingga semester akhir selama menempuh pendidikan di Jurusan Biologi.
8. Segenap dosen dan staff akademik (laboran) atas ilmu-ilmu yang diberikan, bantuan dan fasilitas pada penulis hingga dapat menunjang penyelesaian skripsi ini.
9. Para staff atau karyawan tata usaha dan para penjaga gedung di FMIPA Unila terutama Jurusan biologi, atas informasi dan bantuan dalam memperlancar segala urusan akademik maupun non akademik selama penulis kuliah.
10. Orangtuaku tercinta, Bapak Risman Surbakti dan Ibu Sri Dewi Br Ginting atas semua hal terbaik yang kalian berikan kepada penulis, kasih sayang, doa, dukungan moril maupun materi, masukan, kerja keras dan pengorbanannya. Gelar sarjana ini penulis persembahkan untuk kalian.
11. Kakak dan Adik tersayang, Rika Devita Br Surbakti dan Luis Figo Haganta atas nasihat, motivasi, dan dukungan yang diberikan dalam proses penyelesaian skripsi ini.
12. Kawan-kawanku tersayang sekaligus partner kerja sejak praktik kerja lapangan hingga penelitian dan skripsi, Jukepri Brain, Dwi Ajeng, Tawarina, Porti Rosena, Sarah, dan Serma yang telah membantu dan bekerja sama
13. dengan baik selama pelaksanaan penelitian, memberikan dukungan penuh, masukan, semangat serta doa pada penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
14. Teman-teman Biologi angkatan 2017, untuk dukungan dan bantuannya selama penulis menyelesaikan penulisan skripsi.
15. Kakak dan adik tingkat, serta semua pihak yang telah membantu dan berpengaruh dalam proses penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, namun besar harapan penulis skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, 12 Oktober 2021  
Penulis

**Kristin Natalia Br Surbakti**

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>v</b>
<b>SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....</b>	<b>vi</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>vii</b>
<b>MEMPERSEMBAHKAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>MOTTO .....</b>	<b>ix</b>
<b>UCAPAN TERIMA KASIH .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
1.3 Manfaat Penelitian.....	3
1.4 Kerangka Pemikiran .....	3
1.5 Hipotesis.....	5
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Paparan Asap Rokok .....	7
2.1.1 Pevalensi Perokok .....	7
2.1.2 Paparan Asap Rokok .....	7
2.1.3 Kandungan Asap Rokok .....	9
2.1.4 Bahaya Paparan Asap Rokok terhadap Kesehatan kehamilan .....	15
2.2 Tinjauan Umum Mencit .....	18
2.3 Embriologi.....	23
2.4 Teratogenesis.....	27
<b>III. METODOLOGI PERCOBAAN .....</b>	<b>31</b>
3.1 Waktu dan Tempat .....	31
3.2 Alat dan Bahan .....	31
3.3 Cara Kerja .....	31

3.3.1	Pra-perlakuan .....	31
3.3.2	Perlakuan.....	32
3.4	Analisis Data .....	34
<b>IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>35</b>
4.1	Pengaruh Inhalasi Asap Rokok terhadap Reproduksi Induk Mencit Bunting .....	35
4.1.1	Kematian Intrauterus (Resorpsi dan Fetus Mati) .....	36
4.1.2	Berat dan Panjang Badan Fetus .....	40
4.2	Kelainan eksternal .....	44
4.2.1	Hemoragi.....	45
4.2.2	Tubuh Bongkok (Fleksi) .....	47
4.2.3	Tubuh Kerdil .....	47
4.2.4	Kelainan Kinkey.....	49
<b>V.</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>50</b>
5.1	Simpulan.....	50
5.2	Saran.....	50

**DAFTAR PUSTAKA**  
**LAMPIRAN**

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil Pengamatan Parameter Reproduksi Induk Mencit yang Diinhalasi dengan Asap Rokok pada Periode Organogenesis.....	36
2. Analisis panjang fetus Mencit ( <i>Mus musculus L</i> ).....	41
3. Analisis berat badan fetus Mencit ( <i>Mus musculus L</i> ).....	41
4. Hasil Pengamatan Abnormalitas Eksterna pada Fetus setelah Induk Diinhalasi Asap rokok selama Masa Organogenesis .....	44

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mencit .....	20
2. kandang pemaparan asap rokok .....	33
3. Morfologi Fetus dalam Tubuh Induk Kontrol dan Induk yang Diinhalasidengan selama Masa Organogenesis(a) Uterus yang berisi fetus normal, (b) Uterus yang berisi fetus resorbsi, (c) Resorbsi.....	39
4. Perbandingan Fetus Normal dari Kelompok Kontrol dengan Fetus yang Mengalami Hambatan Pertambahan Panjang Badan setelah Induk Diinhalasi selama Masa Organogenesis.(A) Kelompok kontrol, (B) Kelompok pemaparan 1 jam, (C) Kelompok pemaparan 2 jam, (D)Kelompok pemaparan 3 jam.....	43
5. Rata-rata Berat Badan dan Panjang Badan Fetus Mencit setelah Induknya Diinhalasi dengan selama Masa Organogenesis. (K0) Kelompok kontrol (tanpa perlakuan), (K1) Kelompok pemaparan 1 jam, (K2) Kelompok pemaparan 2 jam, (K3) Kelompok pemaparan 3 jam. ....	43
6. Perbandingan Morfologi Fetus Normal dengan Fetus yang Mengalami Hemoragi setelah Induk Diinhalasi Asap rokok selama Masa Organogenesis (A) Kelompok kontrol, (B) Kelompok pemaparan 1 jam, (C)Kelompok pemaparan 2 jam,(D)Kelompok pemaparan 3 jam. ....	46
7. Perbandingan Morfologi Tubuh Fetus Normal dengan Tubuh Fetus Kerdil dari Induk yang Diinhalasi Asap rokok selama Masa Organogenesis(1)Fetus tubuh kerdil dari kelompok pemaparan 3 jam, (2) Fetus normal dari kelompok kontrol. ....	49

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Asap rokok mengandung lebih dari 4.000 bahan kimia berbahaya, yang dilepaskan ke udara dalam bentuk partikel dan gas. Fase partikulat asap rokok termasuk nikotin, "tar" (terdiri dari banyak bahan kimia), benzena dan benzo. Fase gas meliputi karbon monoksida, amonia, dimetilnitrosamin, formaldehida, hidrogen sianida, dan akrolein. Menurut jumlah zat beracun dan karsinogenik dalam rokok, itu adalah masalah terbesar yang dihadapi kesehatan global karena dapat menyebabkan hampir 6 juta kematian dalam setahun. Lebih dari 5 juta orang meninggal karena merokok langsung, dan lebih dari 600.000 orang meninggal karena paparan asap rokok (WHO, 2007).

Merokok dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan. Asap rokok mengandung ribuan bahan kimia berbahaya, namun prevalensi global perokok masih setinggi 1,1 miliar (WHO, 2018). Jumlah perokok di atas 15 tahun di Indonesia meningkat dari 34,2% pada tahun 2007 menjadi 36,3% pada tahun 2013. Pada tahun 2013, persentase perokok pria di Indonesia

sebesar 64,9%, dan wanita sebesar 2,1%. Persentase perokok yang merokok setiap hari ada di Jawa Timur yaitu 23,9%, dan terkadang 5% perokok. Rata-

rata jumlah rokok yang dihisap oleh anak usia 10 tahun di Indonesia adalah 12,3 batang per hari (setara satu bungkus) (Kementerian Kesehatan, 2013).

Akumulasi zat rokok didalam tubuh dapat mengakibatkan penurunan kadar antioksidan (terutama mineral mikro seperti zink dan selenium) dan meningkatnya respons stress yang ditandai dengan meningkatnya kadar kortisol dalam plasma darah (Steptoe dan Ussher, 2006)

Menurut data World Health Organisation (WHO, 2017) diperkirakan 45% wanita yang merokok, dan 27% wanita hamil yang merokok, sedangkan dari Amerika Serikat sebanyak 23,5 % ibu hamil yang merokok, dan 20% ibu hamil yang berhenti merokok selama kehamilan, pada ibu hamil yang merokok dapat menimbulkan komplikasi kehamilan. Salah satu komplikasi kehamilan yang menyebabkan kematian janin disebabkan karena adanya gangguan oksigenasi. Lebih separuh (57%) rumah tangga di Indonesia, mempunyai sedikitnya satu orang perokok, dan hampir semua perokok (91,8%) merokok di rumah. Kelangsungan suatu kehamilan sangat bergantung pada keadaan dan kesehatan ibu, plasenta dan keadaan janin. Pengetahuan ibu adalah bagian paling mendasari bagaimana tindakan ibu selama kehamilan dan kelangsungan hidup bayi yang dilahirkan (Kemenkes RI, 2018).

Asap rokok mengandung lebih dari 4700 senyawa kimia. Senyawa kimia yang terdapat dalam rokok dibagi menjadi 2 komponen, yaitu komponen gas, antara nitrosamine, nitrosopyrrolidine, hidrazin, vinil klorida, ureten, formaldehid, hidrogen sianida (HCN), akrolein, asetaldehid, nitrogen oksida

(NO), ammonium (NH<sub>4</sub>), piridin dan karbon monoksida (CO). Komponen padat, antara lain benzopiren, dibensakridin, fluoranthene, dibensokarbasol, piron, hidrokarbon aromatic, polinuklear, naftalen, nitrosamine yang tidak mudah menguap, nikel, arsen, nikotin, alkaloid tembakau, fenol, kresol dan tar (Aditama, 2003).

## **1.2 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui:

1. Untuk Mengetahui Pengaruh asap rokok yang menyebabkan Kelainan Abnormalitas Eksternal (hemorage, tubuh kerdil, kinkey, tubuh bongkok) yang terjadi pada mencit pada masa organogenesis.
2. Untuk Mengetahui Pengaruh inhalasi asap rokok kepada mencit (*Mus musculus* L.) selama masa organogenesis terhadap persentase fetus mencit hidup dan kematian intrauterus, berat badan, panjang badan, serta keadaan morfologi fetus.

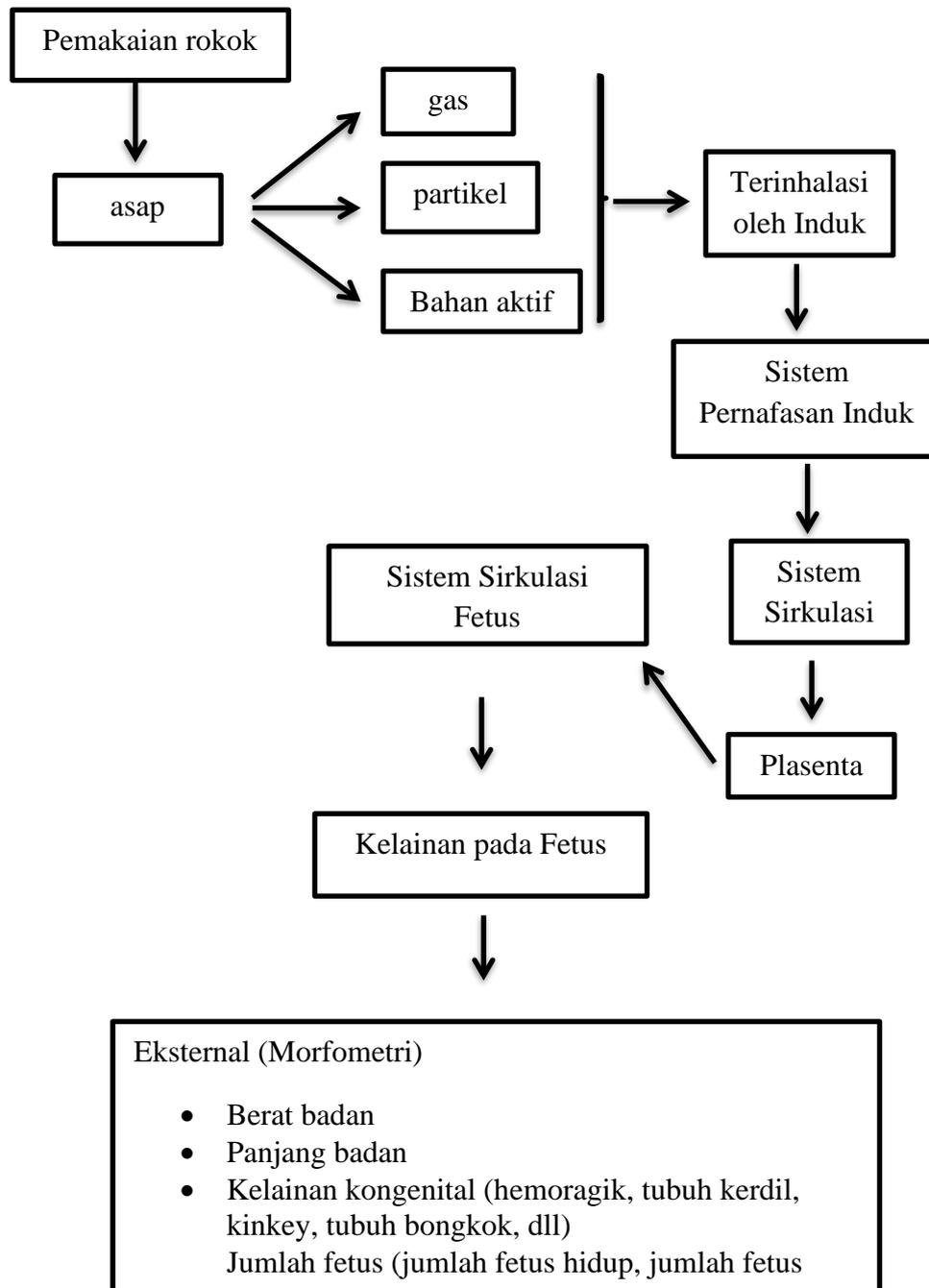
## **1.3 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada guru, peneliti selanjutnya, masyarakat dan pembaca lain tentang pengaruh paparan asap rokok mempengaruhi hidup dan kematian intrauterus, berat badan, panjang badan, serta keadaan morfologi fetus.

## **1.4 Kerangka Pemikiran**

Kandungan bahan kimia yang terdapat dalam asap rokok yang dipakai dalam penelitian ini adalah komponen gas, antara lain nitrosamine, nitrosopyrrolidine, hidrazin, vinil klorida, ureten, formaldehyde, hydrogen sianida (HCN),

akrolein, asetaldehid, nitrogen oksida (NO), ammonium (NH<sub>4</sub>), piridin dan karbon monoksida (CO). Komponen padat, antara lain benzopiren, dibensakridin, fluoranthene, dibensokarbasol, piron, hidrokarbon aromatic, polinuklear, naftalen, nitrosamine yang tidak mudah menguap, nikel, arsen, nikotin, alkaloid tembakau, fenol, kresol dan tar yang dapat membahayakan kesehatan manusia. Sel telur yang sudah dibuahi oleh spermatozoa pada menciit ditandai dengan adanya vaginal plug, maka pada hari tersebut ditetapkan sebagai hari pertama kehamilan. Periode kehamilan meliputi periode blastula, organogenesis, dan fetogenesis. Periode organogenesis merupakan tahap pembentukan organ-organ dari fetus yang terjadi pada hari ke-6 sampai hari ke-16 kehamilan. Efek teratogenik kemungkinan dapat disebabkan oleh asap rokok yang mengandung bahan kimia dan gas yang berbahaya apabila terinhalasi oleh wanita hamil pada masa organogenesis. Pengaruh buruk tersebut dapat digambarkan dalam bagan kerangka pemikiran sebagai berikut



### 1.5 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang ada, hipotesis dari penelitian ini yaitu lamanya paparan asap rokok dapat mempengaruhi jumlah fetus hidup dan

mati, kelainan eksternal dan berat serta panjang tubuh fetus menciit (*Mus musculus*).

## **II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Paparan Asap Rokok**

#### **2.1.1 Prevalensi Perokok**

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, jumlah perokok di seluruh dunia adalah 1,1 miliar. Sekitar 80% dari 1,1 miliar perokok tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2018). Jumlah perokok di atas 15 tahun di Indonesia meningkat dari 34,2% pada tahun 2007 menjadi 36,3% pada tahun 2013. Secara nasional, proporsi perokok perempuan di Indonesia adalah 2,1% dan laki-laki 64,9%. Proporsi perokok harian di Jawa Timur adalah 23,9%, dan proporsi perokok sesekali adalah 5%. Rata-rata jumlah rokok yang dihisap oleh anak usia 10 tahun di Indonesia adalah 12,3 batang per hari (setara satu bungkus) (Kementerian Kesehatan, 2013). Pada tahun 2016, seperlima pria dan sepertiga wanita di seluruh dunia telah terpapar asap rokok. Di Indonesia, sekitar 70% perokok pasif terpapar di rumah, 50% di tempat kerja, dan 80% di restoran. Peningkatan jumlah perokok disebabkan oleh banyaknya iklan rokok.

#### **2.1.2 Paparan Asap Rokok**

Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, 85% rumah tangga di Indonesia terpapar asap rokok (Kementerian

Kesehatan, 2013). Selain merugikan diri sendiri (perokok aktif), asap rokok juga dapat merugikan orang lain di sekitar perokok (perokok pasif) (Noriani et al., 2015). Asap rokok yang dihisap oleh orang selain perokok karena berada di sekitar perokok disebut juga second-hand smoke (SHS) atau environmental tobacco smoke (ETS) (Oberge et al., 2010).

Menurut Schick dan Glantz yang dikutip oleh Oberge et al (2010), total komponen asap sampingan tiga kali lebih toksik dari pada asap utama. Namun, komponen asap rokok mengalami perubahan fisik dan kimia setelah dilepaskan ke udara. Pengenceran, pengendapan dan modifikasi kimia dari berbagai reaksi cenderung mengurangi konsentrasi komponen berbahaya di udara (Oberge et al., 2010). Konsentrasi paparan dan dosis asap rokok dapat berbeda dalam setiap keadaan tergantung pada masing-masing individu. Konsentrasi komponen asap rokok di dalam ruangan tergantung pada jumlah perokok dan banyaknya rokok yang dihisap, volume asap rokok yang dihasilkan dan yang terdistribusi di dalam ruangan, tingkat kebersihan udara di dalam ruangan, jarak dari perokok aktif, serta ada tidaknya celah ventilasi didalam ruangan tersebut. Perokok pasif dapat terpapar asap rokok di sejumlah tempat yang berbeda. Tempat tersebut disebut sebagai microenvironments. Microenvironments merupakan suatu tempat atau lokasi yang mungkin disinggahi setiap harinya oleh seseorang dalam kurun waktu yang lama. Beberapa tempat atau lokasi yang termasuk

microenvironments antara lain adalah rumah, tempat kerja, tempat umum, dan transportasi umum (Ulfa et al., 2017).

### 2.1.3 Kandungan Asap Rokok

Menurut WHO yang dikutip oleh National Institute for Public Health and the Environment, kandungan zat paling berbahaya dalam rokok ada 9 yaitu (National Institute for Public Health and the Environment, 2011):

- a. NNN (N-nitrosornicotine) dan NNK (4(methylnitrosamino) -1-(3-pyridyl) -1-butanon) Senyawa ini terbentuk di daun tembakau dari nitrit dan amina (protein). Jumlah NNN dan NNK yang terbentuk dari nitrit dan amina dalam tembakau tergantung pada jenis tembakau, cara tumbuhnya, pengeringan dan pemerosesan. Tembakau olahan memiliki konsentrasi NNN dan NNK lebih tinggi dari pada tembakau yang tidak diolah. N-nitrosornicotine dan NNK ada dalam tembakau dan dilepaskan ketika produk tembakau dihisap. Jumlah NNN dan NNK dalam asap tembakau bisa sangat bervariasi, misalnya dalam filter rokok. Filter menghilangkan sebagian NNN dan NNK yang menyebabkan lebih sedikit zat ini yang terhirup (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

N-nitrosornicotine dan NNK adalah salah satu zat terpenting yang menyebabkan kanker. Di dalam tubuh NNN dan NNK dipecah oleh enzim dan memungkinkan untuk merusak DNA. Jika kerusakan tidak diperbaiki, maka

dapat menyebabkan perkembangan kanker, terutama di paru-paru atau saluran udara. Percobaan secara *invivo* menunjukkan bahwa kedua zat ini dapat menyebabkan kanker pada janin (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

b. Asetaldehid

Asetaldehid adalah zat yang diproduksi dalam tubuh manusia selama proses metabolisme, misalnya ketika tubuh memecah alkohol. Zat ini sering terjadi di alam sebagai produk samping kimia pada tumbuhan dan banyak organisme. Asetaldehid juga merupakan bahan alami dalam banyak makanan seperti buah, kopi, dan roti. Asetaldehid secara luas digunakan dalam produksi zat kimia industri lainnya seperti pelarut dalam industri karet, penyamakan dan kertas, dan sebagai pengawet buah dan ikan (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

Asetaldehid dihasilkan ketika aditif tembakau (seperti gula, sorbitol dan gliserol) dibakar dan dilepaskan dalam asap rokok. Asap yang langsung dihirup dengan menghisap satu batang rokok mengandung rata-rata 1 mikrogram asetaldehid. Asetaldehid sangat reaktif dan diketahui bereaksi dengan banyak zat lain dalam tubuh. Substansi ini menyebabkan iritasi pada saluran udara dan telah diklasifikasikan sebagai karsinogen. Asetaldehid dapat meningkatkan efek adiktif nikotin yang berarti asetaldehid dapat menyebabkan kerusakan secara tidak langsung karena dapat menimbulkan ketergantungan

pada rokok (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

c. Akrolein

Akrolein (propenal atau akrilaldehid) adalah cairan yang tidak berwarna atau pada suhu kamar. Akrolein diproduksi ketika bahan organik seperti tembakau dibakar secara tidak sempurna. Akrolein dalam bentuk gas sangat reaktif dengan bau yang tidak menyenangkan, tajam, dan menyengat. Akrolein dilepaskan dari asap knalpot mobil dan pabrik. Akrolein digunakan sebagai bahan baku untuk membuat bahan kimia lainnya seperti pestisida

(National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

Akrolein diproduksi selama merokok oleh pembakaran yang ada di tembakau. Akrolein merupakan zat yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan iritasi dalam konsentrasi rendah dan dengan waktu paparan yang singkat. Efek akrolein terjadi di tempat kontak awal karena reaktivitasnya yang kuat. Paparan akrolein pada perokok pasif dapat menyebabkan iritasi pada saluran pernapasan (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

d. Benzena

Benzena adalah cairan tak berwarna dengan bau manis. Benzena cepat menguap, nonpolar, dan cukup mudah terbakar. Benzena sering diproduksi dan digunakan sebagai bahan baku untuk membuat bahan kimia lain seperti etilbenzena

yang digunakan sebagai bahan pembuatan plastik. Asap tembakau merupakan sumber utama dari paparan benzena pada perokok. Benzene dilepaskan dalam asap ketika tembakau dibakar. Orang lain juga terpapar asap tembakau ketika mereka menghisap asap secara pasif. Perokok aktif menghirup rata-rata sepuluh kali lebih banyak benzena per hari daripada bukan perokok. Benzena merupakan zat karsinogenik. Paparan jangka panjang terhadap benzena dapat menyebabkan leukemia mieloid akut (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

e. Benzo apyrene (BaP)

BaP merupakan kelompok senyawa yang dikenal sebagai polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Polycyclic aromatic hydrocarbons dilepaskan ketika bahan organik dibakar tidak sempurna atau dipanaskan. Asap buangan dari kendaraan (diesel) dan asap dari tungku kayu mengandung PAH. Tingkat PAH di udara bergantung pada daerah (lebih tinggi di daerah perkotaan daripada di pedesaan) dan musim (lebih banyak di musim dingin daripada di musim panas). PAH termasuk BaP juga terdapat dalam asap tembakau sebagai hasil pembakaran tembakau. Kadar PAH dalam asap tembakau dipengaruhi oleh cara tembakau dikeringkan (oleh merokok atau matahari). Tingkat PAH dalam asap tembakau juga berbeda antara jenis dan asal tembakau yang berbeda. PAH merupakan salah satu penyebab terjadinya kanker. Enzim di dalam tubuh memecah PAH dan memungkinkan untuk merusak DNA.

Jika kerusakan tidak diperbaiki, maka dapat menyebabkan perkembangan kanker terutama di saluran pernapasan (National Institute for Public Health and the Environment, 2011)

f. 1,3-butadiena

1,3-butadiena atau butadiena adalah gas yang tidak berwarna dan mudah terbakar dengan bau yang menyerupai bensin. Butadiena digunakan sebagai bahan mentah untuk produksi karet sintetis dalam industri ban mobil dan untuk membuat plastik seperti nilon. Butadiena dilepaskan ke atmosfer melalui proses industri, selama kebakaran hutan, dan ketika kayu dibakar. Setelah dilepaskan ke atmosfer, butadiena dengan cepat terurai melalui paparan cahaya. Sumber lain butadiena yaitu dari asap tembakau dan asap knalpot kendaraan bermotor (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

Butadiena dilepaskan dalam asap tembakau ketika tembakau dibakar. Zat aditif dalam tembakau, seperti selulosa, parafin, dan glukosa menyebabkan asap mengandung lebih banyak butadiena. Butadiena merupakan zat karsinogenik. Paparan jangka panjang untuk butadiena dapat menyebabkan kanker di kelenjar getah bening, darah, dan jaringan pembentuk darah seperti leukemia dan limfoma (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

g. Karbon monoksida (CO)

Karbon monoksida (CO) merupakan gas beracun yang tidak berbau dan tidak berwarna. Sumber paparan CO yaitu asap knalpot dari mobil, kompor gas, kompor kayu, pemanas dan tembakau. Karbon monoksida dilepaskan ketika tembakau dibakar secara tidak sempurna (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

Karbon monoksida dapat memberikan efek buruk bagi kesehatan. Karbon monoksida mengikat hemoglobin (Hb) dalam darah dan mengambil tempat oksigen. Akibatnya, jumlah oksigen yang mencapai organ dan otot di dalam tubuh lebih rendah. Karbonmonoksida yang mengikat hemoglobin dalam darah akan membentuk carboxyhaemoglobin (COHb).

Konsentrasi COHb sebesar 5% pada individu yang sehat sudah dapat mengurangi kapasitas tenaga. Paparan CO pada ibu hamil dapat menyebabkan penurunan berat lahir bayi mulai konsentrasi COHb 6%. Gejala serius keracunan CO adalah ketidak sadaran, koma, dan kematian (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

h. Formaldehida

Formaldehida adalah senyawa organik yang terbentuk melalui proses alami di lingkungan dan di dalam tubuh manusia melalui proses metabolisme. Formaldehid juga diproduksi dan digunakan

di berbagai cabang industri kimia dan farmasi. Formaldehida berasal dari asap knalpot, dalam persiapan makanan dan dari asap rokok. Formaldehida dilepaskan ketika tembakau dibakar (National Institute for Public Health and the Environment, 2011). Formaldehid merupakan zat karsinogen. Formaldehida dapat menyebabkan iritasi saluran napas, kanker di hidung dan trakea, dan leukemia. Formaldehid dapat meningkatkan ketergantungan pada rokok yang dapat menyebabkan perokok lebih banyak merokok baik dalam kuantitas maupun frekuensi. Hal ini menyebabkan paparan zat beracun dalam jumlah besar pada asap tembakau (National Institute for Public Health and the Environment, 2011).

#### **2.1.4 Bahaya Paparan Asap Rokok terhadap Kesehatan kehamilan**

Paparan asap rokok pada perokok pasif dapat menyebabkan penyakit dan kematian pada wanita dan anak-anak. Wanita yang pasangannya merokok memiliki peningkatan risiko terkena kanker paru dan penyakit jantung koroner (PJK). Risiko terjadinya kanker paru disebabkan karena adanya karsinogen dalam asap sidestream. Penelitian yang dilakukan Mauderly et al. menggunakan model binatang menemukan bahwa paparan seluruh tubuh tikus terhadap asap rokok meningkatkan risiko lesi proliferasif paru-paru neoplastik dan menginduksi kanker paru-paru (WHO, 2010).

Paparan asap rokok pada ibu selama kehamilan dapat menyebabkan masalah kesehatan setelah melahirkan, termasuk peningkatan risiko Sudden Infant Death Syndrom(SIDS), berkurangnya perkembangan fisik, dan kemungkinan peningkatan risiko untuk kanker pada masa kanak-kanak. Paparan asap rokok selama kehamilan dapat menyebabkan BBLR. Berat badan lahir rendah menjadi faktor utama terjadinya SIDS. Selain itu, paparan asap rokok dapat menyebabkan penyakit saluran pernapasan bawah, gejala pernafasan kronis, penyakit telinga tengah, dan penurunan fungsi paru pada anak-anak(WHO, 2010).

Zat kimia yang dihirup perokok pasif sama dengan yang dihirup oleh perokok aktif, meskipun dengan pola waktu dan konsentrasi yang berbeda (Hanum dan Wibowo, 2016). Tar dalam asap rokok merupakan radikal bebas yang akan merusak komponen sel tubuh, mengganggu integritas sel dan mengurangi elastisitas membran. Salah satu membran yang akan terganggu yaitu membran selaput ketuban. Komponen molekul utama dari sel tubuh seperti protein DNA, lipid, asam askorbat dan tembaga dalam plasma darah akan dirusak oleh radikal bebas. Kerusakan lipid di setiap proses dasar oksidasi DNA sel akan mengganggu integritas sel hingga dapat menimbulkan kematian sel. Sedangkan asam askorbat dan serum tembaga dalam plasma darah berguna untuk sintesis dan pemeliharaan kolagen. Asam askorbat dan serum tembaga dalam plasma darah yang berkurang dapat mengubah sifat elastis selaput ketuban sehingga mudah mengalami robek/ruptur.

Penelitian oleh Milnerowicz di Polandia yang dikutip oleh Muntoha et al.(2013) menunjukkan bahwa asap rokok dapat mengganggu membran selaput ketuban.

Radikal bebas lainnya yaitu radikal hidroksil. Radikal hidroksil dapat menghasilkan senyawa toksik karena reaksi peroksidasi lipid. Melalui proses peroksidasi lipid membran akan dirusak oleh nitrogen dioksida, sehingga dapat menyebabkan vasokonstriksi. Malonialdehid adalah hasil akhir dari peroksidasi lipid. Malonialdehid menunjukkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif di plasenta menyebabkan masalah pertumbuhan janin (Rufaidah, 2012). Asap rokok juga mengandung berbagai logam berat. Salah satu logam berat dalam asap rokok yaitu timbal (Pb). Timbal dalam asap rokok dapat terhirup oleh perokok aktif maupun pasif. Timbal dapat mengikat sel darah merah dan akan tersebar ke cairan ekstraseluler, darah dan beberapa tempat lainnya. Tempat akumulasi Pb berada di jaringan mineral seperti tulang dan gigi serta di jaringan lunak seperti ginjal, hati, dan saraf. Sekitar 90% dari jumlah keseluruhan timbal tersimpan didalam tulang. Tulang berperan sebagai tempat pengumpulan Pb karena sifat ion yang hampir sama dengan . Ion timbal yang terkumpul di dalam tulang dapat dipindahkan ke bagian tubuh lainnya termasuk pada janin yang dikandung saat kehamilan (Hanum dan Wibowo, 2016; Ulfa et al.,2016).

## 2.2 Tinjauan Umum Mencit

Mencit (*Mus musculus*) merupakan binatang asli Asia, India dan Eropa Barat, termasuk dalam keluarga Rodentia sehingga masih termasuk kerabat hamster, tupai dan makhluk pengerat lainnya (Hariadi, 2012:1). Mencit merupakan golongan binatang menyusui atau mamalia yang memiliki kemampuan berkembang biak yang sangat tinggi mudah dipelihara dan menunjukkan reaksi yang cepat terlihat jika digunakan sebagai objek penelitian. Alasan lain tikus digunakan dalam penelitian medis adalah genetik mencit, karakteristik biologi dan perilakunya sangat mirip manusia, sehingga banyak gejala kondisi pada manusia yang dapat direplikasikan pada tikus (Hariadi, 2012:12).

Mencit memiliki struktur alat reproduksi yang hampir sama dengan manusia. Hal yang membedakannya adalah ukurannya (Yulianty, 2012).

Sistem reproduksi mencit (*Mus musculus*) betina terdiri atas ovarium, oviduk, uterus, servik dan vagina. Ovarium mencit berjumlah sepasang yang terletak bagian kiri dan kanan uterus yang terletak dalam rongga pelvis dan diikatkan ke dinding dorsal tubuh oleh mesovarium (Partodihardjo, 1987).

Ovarium adalah organ primer reproduksi pada betina. Ovarium mempunyai dua fungsi yaitu sebagai organ eksokrin yang menghasilkan ovum dan sebagai organ endokrin yang mengekskresikan hormon-hormon kelamin betina yaitu relaxin, estrogen dan progesteron (Frandsen, 1992).

Oviduk atau tuba fallopi merupakan saluran kelamin betina yang menghubungkan antara ovarium dengan uterus. Tuba fallopi berfungsi untuk menampung sel telur dan tempat berlangsungnya fertilisasi. Pengangkatan spermatozoa ke tempat fertilisasi dan pengangkatan ovum ke uterus untuk perkembangan selanjutnya diatur oleh kerja silia dan kontraksi otot-otot yang dikoordinir oleh hormon-hormon yang berasal dari ovarium yang estrogen dan progesteron (Ismudiono, 2010).

Uterus adalah sel reproduksi yang berfungsi untuk menerima sel telur yang telah dibuahi di tuba fallopi, memberi makanan dan perlindungan bagi janin dan mendorong janin ke arah luar pada saat kelahiran. Pada mencit, uterus memiliki dua buah servik, dua buah cornua yang terpisah secara sempurna. Uterus tipe ini biasa disebut uterus tipe dupleks (Hardjopranto, 1995). Dinding uterus terdiri satu lapis membran mukosa atau endometrium, lapisan otot polos intermedium dan miometrium dan lapisan serosa bagian luar atau perimetrium (Frandsen, 1992).

Servik atau leher uterus merupakan sfingter otot polos yang kuat dan tertutup rapat, kecuali pada saat terjadi birahi pada saat kelahiran (Frandsen, 1992). Fungsi servik antara lain sebagai pelindung spermatozoa terhadap vagina yang asam, tempat menyeleksi spermatozoa (semacam filter), kapasitas spermatozoa dan merupakan sumber masuknya kuman bila terjadi kebuntingan. Lumen servik menyempit karena penjuluran-penjuluran selaput lendir yang mengarah ke lumen, penjuluran tersebut dikenal sebagai cincin anular. Lapisan epitel yang membatasi lumen leher Rahim terdiri dari sel-sel

epitel silindris, selaput lendirnya berkelenjar dan dindingnya selain berotot tebal juga tersebut kolagen dan fibrosa (Hardijanto, 1994).

Vagina merupakan organ reproduksi betina dimana semen biasanya disimpan dan juga merupakan tempat pengeluaran fetus dan plasenta selama proses kelahiran (Hafez, 1993). Epitel dinding lumen vagina tersusun berlapis-lapis yang tebalnya berubah-ubah sesuai dengan siklus birahi hewan tersebut. Di Dalam selaput lendir vagina tidak didapatkan kelenjar, sedangkan cairan atau lendir vagina kebanyakan berasal dari sekresi kelenjar servik (Hardjopranjoto, 1995). Klasifikasi dari mencit (*Mus musculus*) menurut (Zutphen dan Bauman, 1993) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : *Mus*

Spesies : *Mus musculus*



Gambar 1. Mencit

Siklus birahi pada mencit berlangsung dalam empat sampai lima meskipun waktu siklus dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti cahaya, suhu dan status nutrisi. Siklus ini akan berulang secara periodik dengan jarak waktu tertentu, kecuali bila mencit (*Mus musculus*) sedang berada dalam keadaan bunting (Hafez, 2000).

Fase proestrus disebut juga fase persiapan. Fase ini berlangsung singkat, yaitu kurang lebih 12 jam, ditandai dengan adanya perubahan pada tingkah laku dan alat kelamin luar. Setiap folikel mengalami pertumbuhan yang cepat selama 2-3 hari sebelum estrus sistem reproduksi memulai persiapan-persiapan untuk pelepasan ovum dari ovarium. Perubahan tingkah laku secara umum yaitu betina mulai menerima pejantan walaupun belum mau melakukan kopulasi. Perubahan pada alat kelamin luar, yaitu terlihat telah terjadi peningkatan peredaran darah pada daerah tersebut. Epitel vagina menebal karena terjadi proliferasi sel di bagian basal, terdapat penimbunan butir-butir keratohialin dalam sel (Zutphen dkk, 1993).

Perubahan juga terjadi pada alat kelamin bagian dalam yaitu ovarium, tuba fallopi, uterus dan serviks. Perubahan fisiologis tersebut meliputi pertumbuhan folikel, meningkatnya pertumbuhan endometrium, uterus dan serviks serta peningkatan vaskularisasi dan keratinisasi epitel vagina pada beberapa spesies. Pada ovarium mulai terjadi pertumbuhan folikel tersier menjadi folikel de graaf. Tuba fallopi dan uterus mendapat vaskularisasi lebih banyak. Kelenjar endometrium tumbuh memanjang, terjadi relaksasi pada serviks, dan kelenjar lendir dalam lumen serviks mulai memproduksi lendir.

Pada apusan epitel vagina ditandai akan tampak jumlah sel epitel berinti dan sel darah putih berkurang, digantikan dengan sel epitel bertanduk,  $\bar{c}$  terdapat lendir yang banyak (Partodihardjo, 1985). Fase estrus merupakan stadium terpenting dalam siklus birahi karena mencit (*Mus musculus*) memperlihatkan gejala yang khusus yang ditandai oleh penerimaan jantan oleh betina untuk berkopulasi. Fase ini berlangsung selama 12 jam. Folikel de graaf membesar dan menjadi matang serta ovum mengalami perubahan-perubahan ke arah kematangan. Tanda-tanda yang diperlihatkan antara lain nafsu makan berkurang atau hilang sama sekali, gelisah, aktivitas berkurang dan mau menerima pejantan. Ovulasi hanya terjadi pada fase ini dan terjadi menjelang akhir siklus estrus. Perubahan pada alat kelamin luar terlihat epitel vagina menebal dan terdapat lapisan sel epitel diatas permukaan vagina. Pada preparat apus vagina ditandai dengan menghilangnya leukosit dan epitel berinti, yang ada hanya epitel bertanduk dengan bentuk tidak beraturan dan berukuran besar (Fox, 1984).

Fase metestrus pada mencit berlangsung sekitar 21 jam yang lalu yang ditandai mencit (*Mus musculus*) betina tidak mau menerima pejantan. Pada vagina terlihat lapisan epitel terlepas dari mukosa vagina. Pada preparat apusan vagina terdapat lendir kental, sel-sel epitel dengan beberapa leukosit. Pada ovarium terjadi pembentukan korpus luteum, sel telur yang baru keluar terdapat dalam tuba falopi menuju uterus. Kelenjar-kelenjar endometrium lebih panjang sehingga di beberapa tempat terlihat mulai berkelok-kelok. Pada preparat apus vagina ciri yang tampak yaitu epitel berinti dan leukosit

terlihat lagi dan jumlah epitel menanduk makin lama makin sedikit (Sitasiwi, 2008).

Fase diestrus pada mencit (*Mus musculus*) berlangsung sekitar 57 jam dan ditandai mencit (*Mus musculus*) betina tidak mau menerima pejantan. Mukosa vagina kembali normal dengan lapisan sel epitel menipis. Pada preparat apusan vagina terlihat banyak sel-sel leukosit dan sel-sel epitel dengan inti yang letaknya tersebar dan homogen. Kelenjar endometrium mengalami degradasi dan corpus luteum menjadi mengkerut. Pada akhir periode ini corpus luteum memperlihatkan perubahan-perubahan retrogresif dan vakualisasi secara gradual (Hafez,2000).

### **2.3 Embriologi**

Embrio adalah sebuah eukariota diploid multisel dalam tahap paling awal dari perkembangan. Dalam organisme yang berkembang biak secara seksual, ketika sebuah sperma membuahi sebuah ovum, hasilnya adalah sebuah sel yang disebut zigot yang memiliki seluruh DNA dari kedua orang tuanya. Dalam tumbuhan, hewan dan beberapa protista, zigot akan mulai membelah oleh mitosis untuk menghasilkan organisme multisel. Hasil dari proses ini disebut embrio. Dalam hewan, perkembangan zigot menjadi embrio terjadi melalui tahapan yang dikenal sebagai blastula, gastrula dan organogenesis. Periode perkembangan embrio meliputi pembentukan organ yang khas sehingga menjadi struktur tertentu, kemudian diikuti periode perkembangan fetus yang disertai pematangan sistem organ (Kusumawati, 1993).

Tahap embriogenesis adalah tingkat diferensiasi sel sangat intensif sehingga dapat bekerja pada organ yang paling peka. Kepekaan terhadap zat teratogen dapat bekerja pada organ yang paling peka. Kepekaan terhadap zat teratogen menurun dengan cepat pada tahap patogenesis tetapi sejumlah kecil alat tubuh seperti serebrum, korteks serebri dan sebagian susunan kemih serta kelamin masih terus mengalami diferensiasi sehingga dari susunan tubuh tetap peka terhadap pengaruh teratogen (Sadler, 1985).

Sel induk embrio (ESC), yang berasal dari massa inner cell dari blastokista, memiliki karakteristik khusus seperti pembaharuan diri khusus yang merupakan sel dapat dibagi untuk menduplikat dirinya sendiri untuk jangka waktu yang lama tanpa membedakan dan pluripotent dimana sel dapat berbeda dengan berbagai jenis sel. Penelitian sel induk embrio memiliki multiplikasi genotip dan diagnosis genetika pra-implantasi (Amri et al, 2016).

Setelah terbentuk zigot, maka beberapa jam kemudian terjadi pembelahan zigot hingga terbentuk dua blastomer. Dalam tiga hari selama perjalanan ke tuba, akan terbentuk sekelompok blastomer yang sama besar sehingga, hasil konsepsi berada dalam stadium morula. Setelah sampai di stadium morula, terjadi akumulasi cairan sehingga terjadi blastula yang akhirnya terbentuk blastokista. Sekumpulan sel yang ada di dalam blastokista disebut massa sel dalam (Inter cell mass). Blastokista di luarnya dikelilingi oleh sel-sel yang lebih kecil yang disebut trofoblas (Trophoblast) yang mempunyai kemampuan menerobos ke dalam endometrium (Santoso, 2006).

Janin merupakan tahap lanjut dari embrio. Tahap ini ditandai dengan perkembangan dan pematangan fungsi, artinya selama tahap ini senyawa kimia tidak akan menyebabkan cacat tetapi mengakibatkan kelainan fungsi. Cacat luar umumnya mudah dideteksi pada saat kelahiran atau sesaat setelah kelahiran, tetapi kelainan fungsi tidak mungkin dapat didiagnosa segera setelah melahirkan (Campbell, 2004). Pertumbuhan makhluk baru yang terbentuk sebagai hasil dari perubahan ovum oleh spermatozoa dapat dibagi menjadi 3 periode, yaitu: periode ovum, perkembangan embrio dan periode fetus.

Periode ovum adalah periode yang dimulai dari fertilisasi sampai implantasi. Periode embrio dimulai dari implantasi sampai pembentukan organ tubuh dan sampai dilahirkan disebut periode fetus (Partodihardjo, 1985). Perkembangan embrio selama kebuntingan pada mencit menurut Langman (1974) dan Lu (1995) dibagi menjadi beberapa tahap, yaitu:

#### 1. Tahap Pra Diferensiasi

Tahap ini merupakan periode praimplantasi yang dimulai sejak saat pembuahan sampai terbentuknya zigot. Zigot akan mengalami pembelahan secara cepat menghasilkan blastomer. Blastomer selanjutnya akan membelah menjadi morula yang selanjutnya menjadi blastula. Karena terbentuknya rongga berisi cairan maka disebut blastosis. Blastosis selanjutnya mengadakan implantasi ke dalam endometrium cornua uteri. Blastosis akan terbentuk 2,5-4 hari setelah pembuahan. Sedangkan implantasi ke dalam endometrium cornua uteri terjadi 4-5 hari setelah pembuahan. Pada manusia tahap pra diferensiasi ini memerlukan

waktu 11-12 hari. Selama tahap ini embrio tidak rentan terhadap zat teratogen. Zat teratogenik dapat menyebabkan kematian embrio akibat matinya sebagian besar sel embrio tetapi dapat juga tidak menimbulkan efek yang nyata. Bahkan bila terjadi efek yang agak berbahaya, sel embrio yang masih hidup akan menggantikan kerusakan tersebut dalam membentuk embrio yang normal(Dagomez, 1996).

## 2. Tahap Diferensiasi

Tahap ini merupakan periode pembentukan 2 atau 3 lapis cakram embrio yang terdiri atas ektoderm, mesoderm dan endoderm.

## 3. Tahap Organogenesis

Pada tahap ini setiap cakram embrio mulai menampakkan perbedaan morfologi yang nyata. Sel secara intensif menjalani proses diferensiasi, mobilisasi dan organogenesis. Akibatnya, embrio pada periode ini paling peka terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan. Sebagian besar kelainan bawaan yang nampak pada waktu lahir disebabkan pengaruh buruk pada periode ini. Periode ini biasanya berakhir setelah hari ke-10 sampai hari ke-14 pada hewan pengerat dan pada minggu ke-14 pada manusia. Tidak semua organ fetus rentan pada hari ke-8 sampai 12 tetapi palatum dan organ urogenital baru rentan pada tahap berikutnya. Pengetahuan yang mendalam mengenai peristiwa-peristiwa yang terjadi pada masa organogenesis akan banyak membantu mengenai saat timbulnya kelainan tertentu.

#### 4. Tahap Perkembangan Fetus

Tahap ini ditandai adanya penyempurnaan perkembangan organ tubuh serta pertumbuhan tumbuh yang sangat cepat sedangkan diferensiasi lebih lanjut kurang menonjol. Kepekaan terhadap bahan teratogenik menurun sesuai dengan bertambahnya umur. Dengan demikian bahan teratogen tidak mungkin menyebabkan cacat morfologi tetapi hanya berupa gangguan fungsi. Cacat morfologi umumnya mudah dideteksi pada saat sesudah kelahiran, tetapi kelainan fungsi, misalnya gangguan susunan saraf pusat mungkin tidak dapat didiagnosa setelah kelahiran. Kepekaan terhadap zat teratogen dapat dipengaruhi oleh gen induk maupun gen embrio dan dapat berinteraksi tetap antara gen-gen dan bahan-bahan eksogen. Perbedaan reaksi terhadap zat teratogen oleh gen induk maupun gen embrio dan terdapat interaksi tetap antara gen-gen dan bahan-bahan eksogen. Kepekaan terhadap zat teratogen juga dipengaruhi oleh status fisiologis induk antara lain makanan iklim dan variasi musim. Faktor patologis seperti metabolic atau penyakit kronis tertentu dapat meningkatkan efek toksik obat dan frekuensi kerusakan fetus (Herman, 1990).

#### **2.4 Teratogenesis**

Teratologi adalah ilmu yang mempelajari tentang penyebab, mekanisme dan manifestasi dari perkembangan yang menyimpang dari sifat struktural dan fungsional (Loomis, 1978). Selain itu juga bagian embriologi dan patologi yang mempelajari tentang perkembangan abnormal dari sel telur, fetus yang dapat menyebabkan kematian atau malformasi (Roberts, 1971).

Beberapa teratogen memiliki sifat letal yang menonjol sedangkan yang lainnya mampu menimbulkan kelainan pada fetus yang diakibatkan oleh satu atau lebih perubahan yaitu mutasi, penyimpangan kromosom, gangguan pembelahan sel, perubahan sintesis asam nukleat dan protein, penurunan jumlah senyawa yang penting dalam biosintesis, penurunan energi untuk perkembangan fetus, gangguan sistem enzim serta gangguan keseimbangan air dan elektrolit. Manifestasi dari teratogenesis antara lain kematian sel, gangguan interaksi sel, penurunan biosintesis, gangguan pembentukan morfologi dan gangguan jaringan. Manifestasi ini akan menghasilkan kematian intrauterine, malformasi, gangguan pertumbuhan, dan disfungsional atau penurunan fungsi (Wilson, 1973; Loomis, 1978; Peters and Berkvens, 1996).

Efek teratogenesis selain dapat disebabkan oleh beberapa bahan kimia, juga dipengaruhi oleh faktor-faktor lainnya, seperti malnutrisi, keseimbangan endokrin, faktor fisika, radiasi, infeksi, logam-logam berat, pestisida, bahan makanan, zat bioaktif yang terkandung dalam tumbuh-tumbuhan atau hewan, kimia industri polusi udara, air, trauma psikis dan gangguan plasenta (Goldstein et al., 1974; Wilson, 1973; Loomis, 1978).

Teratogenitas dapat bersifat genetik dan nongenetik. Teratogenitas genetik merupakan kelainan yang disebabkan oleh mutasi gen, kelainan kromosom dan perubahan fungsi asam nukleat. Sedangkan teratogenitas nongenetik disebabkan oleh kekurangan energi, gangguan pada enzim, perubahan

permeabilitas membran dan ketidak seimbangan osmotik membran sel (Roberts, 1971; Wilson, 1973).

Pengaruh langsung maupun tak langsung oleh masuknya bahan kimia terhadap perkembangan organ fetus dapat mengakibatkan kematian fetus, pertumbuhan terhambat dan kelainan pembentukan tulang (Thrasher and Kilburn, 2005).

Pengaruh-pengaruh yang ditimbulkan oleh teratogen antara lain :

- a. Aberasi, yaitu kelainan morfologi meliputi struktur luar dan dalam serta kelainan fungsional.
- b. Resorpsi, merupakan manifestasi kematian hasil konsepsi.
- c. Toksisitas pada fetus, tampak dari berkurangnya berat badan fetus yang tidak dapat bertahan hidup (Lu, 1995). Penjelasan toksisitas tersebut adalah sebagai berikut :
  - 1) Toksisitas pada masa perkembangan dan pertumbuhan Perkembangan embrio meliputi proliferasi, diferensiasi, migrasi sel dan organogenesis. Selama berlangsungnya proses embriogenesis, proses-proses tersebut secara berurutan, beraturan dan saling berhubungan satu sama lain dan dikendalikan oleh isyarat yang berisi informasi yang dicetak oleh DNA (Ngatidjan, 1990). Malformasi fetus karena teratogen jarang terjadi apabila masuknya teratogen tersebut sebelum implantasi sel telur yang telah dibuahi. Pada awal pembiakan sel yang tak terdiferensiasi, sel-sel dari fetus ternyata tidak rentan terhadap teratogen. Tingkat perkembangan fetus dan tempat zat teratogenik

bekerja menentukan kerentanan terhadap zat teratogenik dan kerusakan spesifik terjadi dengan mudah selama masa organogenesis (Ariens dkk., 1986; Loomis, 1978).

## 2) Penghambatan perkembangan embrio

Paparan zat teratogen selama kehamilan dapat mempengaruhi struktur tubuh fetus yang tumbuh pesat pada waktu tersebut (Katzung, 1997). Wilson (1973) menyatakan bahwa fetus sangat rentan terhadap zat teratogen sehingga setiap gangguan dalam diferensiasi sel selalu mengakibatkan kelainan bawaan (cacat). Kelainan ini bervariasi baik kelainan bentuk, hambatan pertumbuhan, penurunan fungsi sampai kematian. Pada manusia dapat juga menimbulkan keguguran atau pada rodentia menimbulkan resorpsi. Ada beberapa bentuk perkembangan abnormal yaitu gerakan morfogenesis terhalang, hambatan proliferasi sel, penurunan sintesis, kegagalan interaksi sel dan kematian sel yang berlebihan (Ritter, 1977).

Menurut Wilson (1973) embriogenesis yang normal berakhir dengan terbentuknya individu baru yang bentuk dan strukturnya sama seperti induknya, tapi embriogenesis yang abnormal berakhir dengan terbentuknya individu yang bervariasi.

### **III. METODOLOGI PERCOBAAN**

#### **3.1 Waktu dan Tempat**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Zoologi FMIPA Universitas Lampung, yang berlangsung pada bulan Maret – April 2021.

#### **3.2 Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kandang mencit ,kadang perlakuan, tempat makan dan minum mencit, alas kandang, dan peralatan untuk pembedahan : dissecting kit, cawan petri dan kertas buram, serta Peralatan untuk pengamatan morfometri : timbangan elektrik, dan pinset, Alat untuk dokumentasi : kamera digital

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian meliputi : Hewan uji mencit (*Mus musculus L.*) berat rata-rata 25-30 gram, pakan mencit, minum mencit, rokok Gudang Garam Merah, kloroform.

#### **3.3 Cara Kerja**

##### **3.3.1 Pra-perlakuan**

Dua puluh mencit betina dewasa pada fase siklus estrus dikelompokkan menjadi 4 kelompok yang terdiri dari 5 mencit dan dicampur dengan empat mencit jantan. Pada hari berikutnya mencit-mencit betina tersebut diperiksa vaginal plug (sumbat vagina), apabila terdapat

vaginal plug maka hari tersebut ditetapkan sebagai hari pertama kebuntingan. Selanjutnya mencit betina dipisahkan dari mencit jantan.

### **3.3.2 Perlakuan**

Penelitian ini menggunakan Rancangan acak Lengkap (RAL) dengan Dua puluh mencit betina yang telah kawin dikelompokkan menjadi 4 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 mencit sebagai ulangan. Tiap kelompok perlakuan mendapat perbedaan lama waktu pemaparan asap rokok. Perincian pembagian kelompok dan perlakuan adalah sebagai berikut:

Kelompok I: Mencit tanpa perlakuan paparan asap rokok (kontrol)

Kelompok II: Mencit dengan perlakuan paparan asap rokok 2 batang selama 1 jam per hari selama masa organogenesis dimulai pada hari ke-6 – 16 kebuntingan.

Kelompok III: Mencit dengan perlakuan paparan asap rokok 2 batang selama 2 jam per hari selama masa organogenesis dimulai pada hari ke-6 – 16 kebuntingan.

Kelompok IV: Mencit dengan perlakuan paparan asap rokok 2 batang selama 3 jam per hari selama masa organogenesis dimulai pada hari ke-6 – 16 kebuntingan.

#### **a. Pemaparan Asap Rokok**

Pemaparan asap rokok pada mencit dilakukan dengan memindahkan mencit kedalam kandang tertutup dengan 2 lubang bagian bawah kandang. Lubang pertama berfungsi untuk memasukkan asap rokok ke dalam kandang dan lubang ke dua berfungsi untuk ventilasi

udara. Setelah waktu perlakuan selesai, mencit-mencit betina tersebut dikeluarkan dari kandang perlakuan. Mencit betina bunting dipapar rokok dengan cara inhalasi whole body pada masa organogenesis yang dimulai pada hari ke-6 sampai hari ke-16 kebuntingan. Mencit betina hamil dipelihara sampai hari ke-18 kehamilan.



Gambar 2. kandang pemaparan asap rokok

b. Pembedahan Mencit

Pada hari ke-18 kehamilan mencit dibunuh dengan cara dislokasi servik dan dilakukan bedah caesar untuk mengambil fetus dari uterus. Fetus-fetus tersebut kemudian dibersihkan dari selaput plasenta dan lendir yang menyelimutinya.

c. Pemeriksaan Fetus

Fetus yang hidup dan mati dihitung dengan mengamati detak jantung dan pergerakan fetus untuk menentukan fetus hidup dan fetus mati, kemudian fetus ditimbang satu persatu, dan diukur panjangnya dan pemeriksaan implantasi yang ditandai dengan bagian yang mengalami resorpsi mirip gumpalan darah coklat gelap & tidak tampak adanya jaringan Embrionik, Uterus dilepaskan dari

tubuh induk. Pada kedua tanduk uterus dilakukan pengamatan Jumlah implantasi didapatkan dengan cara menghitung semua tempat implantasi yang terdapat disepanjang kedua tanduk uterus.

d. Pemeriksaan Morfologi

Pemeriksaan yang dilakukan meliputi abnormal seperti hemoragi, tubuh kerdil, kinkey dan tubuh bongkok.

### **3.4 Analisis Data**

Data kuantitatif meliputi jumlah fetus hidup, jumlah kematian intra uterus (resorpsi dan fetus mati), berat badan fetus, dan panjang badan fetus yang diperoleh dianalisis dengan analisis varian (ANAVA), dan apabila terdapat beda nyata yang signifikan di antara perlakuan dilanjutkan dengan uji Duncan Multiple Range Test (DMRT) dengan taraf signifikansi 5%.

## V. SIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian Perkembangan fetus mencit (*Mus musculus L.*) pada masa Organogenesis terhadap lamanya paparan asap rokok yaitu:

1. Inhalasi asap rokok pada mencit bunting selama masa organogenesis pada lama paparan 2 jam dan 3 jam menunjukkan secara nyata penurunan persentase fetus hidup dan meningkatkan persentase kematian intrauterus sedangkan pada lama paparan 1 jam tidak berpengaruh nyata terhadap kematian intrauterus. Pada semua perlakuan secara nyata menurunkan berat dan panjang badan fetus, serta menyebabkan kelainan morfologi.
2. Abnormalitas yang terjadi pada kelompok perlakuan berupa hemoragi, kinkey, tubuh kerdil, dan fleksi tidak terjadi pada semua kelompok paparan, dan kelainan abnormalitas paling banyak terdapat pada kelompok paparan 3 jam lalu 2 jam, dan 1 jam. Yang berarti lamanya paparan asap rokok berpengaruh terhadap kelainan abnormalitas fetus.

### 5.2 Saran

1. Masyarakat khususnya ibu hamil baik sebagai perokok aktif maupun pasif agar menghindar dari paparan asap rokok dan menghindari pemakaian rokok pada saat mengandung, dengan cara berada di ruang yang bebas asap rokok, ataupun menggunakan masker saat berada di lingkungan yang

banyak asap rokok, serta bagi masyarakat umum agar lebih memperhatikan tempat saat merokok.

2. Bagi peneliti selanjutnya agar dapat memeliti tentang pengaruh asap rokok berpengaruh terhadap rasio jantan dan betina pada fetus mencit yang terpapar asap rokok.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adiningrum, H.,2014. Buku Pintar ASI Eksklusif. Jakarta: Pustaka Alkautsar Group.Aditama, TY., 2003. Masalah Merokok dan Penanggulangannya. Jakarta : Yayasan Penerbit IDI
- Albert, B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, 1994. Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York:Garland Publish., Inc.
- Ariens, E.J., Mutschler, E. dan Simonis, A.M. 1986. Toksikologi Umum. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Bindar, Y. 2000. Ekonomi, Rokok dan Konsekuensinya.ITB:Jurusan Teknik Kimia.
- BioSmart4 (1) : 40-45.Tandra, H. 2003. Hubungan Merokok dan Kesehatan. [http://www.antirokok.or.id/product\\_indect.htm](http://www.antirokok.or.id/product_indect.htm). [februari 2021].
- Delatour, P. 1983. Chemical Induced Teratogenesis in Veterinary Pharmacology and Toxicology. Landcasten : MTP Press Limited Boston
- Deshpande, S. S., P. Angkeow, J. Huang, M. Ozaki and K. Irani. 2000. Rac1 Inhibits TNF- $\alpha$ -Induced Endothelial Cell Apoptosis: Dual Regulation by Reactive Oxygen Species. The FASEB. 14: 1705-1714.
- Fox, Edward, L. 1984. Sport Physiology. Philadelphia: Saunders. College Publishing.
- Frandsen, R.D. 1992. Anatomi dan Fisiologi Ternak. Yogyakarta: UGM. Press
- Ganong, W.F. 1989. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 17. Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran
- Ganong, WF., 2002. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 20 Bab Reproduksi.Jakarta: EGC.
- Goldstein, A.L. Aronow and Kalman, S.M. 1974. Principle of Drug Action : The Basic of Pharmacology. New York : John Wiley & Sons

- Guyton, A.C. 1976. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 5 (diterjemahkan oleh Adji Dharma dan P. Lukman). Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran..
- Hafez, E.S.E. 1970. *Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. Philadelphia : Lea & Febinger.
- Hanum, A dan Wibowo, A. 2016. Pengaruh paparan asap rokok lingkungan pada ibu hamil terhadap kejadian berat bayi lahir rendah. *Majority*. 5 (5).
- Harbison, R.D. 1980. *Teratogen in Toxicology The Basic Science of Poisons*. New York : Mac Millan Publishing Co Inc
- Hariadi. 2012. *Peluang Jitu Beternak Tikus Putih*. Pustaka Baru Press: Yogyakarta
- Hayati, A., 2011. *Spermatologi*. Surabaya : Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair
- Karim, D., 2011. Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik Terhadap Motilitas, Jumlah Sperma Dan Kadar MDA Testis Mencit (*Mus musculus*).
- Ismudiono. 2010. *Fisiologi Reproduksi pada Ternak*. Surabaya : universitas Airlangga Press
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Survey Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012*. Jakarta: Balitbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kimball, J.W. 1983. *Biologi Jilid 2*. Jakarta : Penerbit Erlangga
- Kusumaswati, D. 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Gajah Mada University Press: Yogyakarta
- Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, pp.13-14. SHIDDIQ-NIM, M. R. (2010).
- Loomis, T.A. 1978. *Toksikologi Dasar*. Semarang : IKIP Semarang Press.
- Lu, F.C. 1995. *Toksikologi Dasar : Asas, Organ, Sasaran dan Penilaian Resiko* (Terjemahan Edi Nugroho). Jakarta : UI-Press.
- Mahdalena, M., Ningsih, E.S.P. and Noor, S., 2016. Pengaruh Rokok Terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir Di Rsd Banjarbaru. *Jurnal Skala Kesehatan*, 5(2). Morissan. 2010. *Psikologi Komunikasi*. Bogor : Ghalia Indonesia
- Muntoha, M., Suhartono, S. and Wahyuningsih, N.E., 2013. Hubungan antara Riwayat Paparan Asap Rokok dengan Kejadian Ketuban Pecah

Dini pada Ibu Hamil di RSUD Dr. H. Soewondo Kendal. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*,12(1), Pp.88-93

- Muntoha, Suhartono, Endah, W. N. 2013. Hubungan antara riwayat paparan asap rokok dengan kejadian ketuban pecah dini pada ibu hamil di RSUD Dr. H. Soewondo Kendal. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 12 (1).
- National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). 2011. Acrolein. [https://www.rivm.nl/en/Topics/T/Tobacco/Harmful\\_substances\\_in\\_tobacco\\_smoke/Acrolein](https://www.rivm.nl/en/Topics/T/Tobacco/Harmful_substances_in_tobacco_smoke/Acrolein). [Diakses pada 6 juli 2021].
- National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). 2011. Benzena.
- National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). 2011. Carbon Monoxide(CO). [https://www.rivm.nl/en/Topics/T/Tobacco/Harmful\\_substances\\_in\\_tobacco\\_smoke/Koolmonoxide\\_CO](https://www.rivm.nl/en/Topics/T/Tobacco/Harmful_substances_in_tobacco_smoke/Koolmonoxide_CO). [Diakses pada 6 juli 2021].
- Noriani, N. K., Putra, I. W. G., dan Karmaya, M. 2015. Paparan asap rokok dalam rumah terhadap risiko peningkatan kelahiran bayi prematur di Kota Denpasar. *Public Health and Preventive Medicine Archive*. 3 (1).
- Oberg, M., Jaakkola, M.S., Pruss-Ustun, A., Schweizer, C., and Woodward, A. 2010. *Second-Hand Smoke: Assessing the Environmental Burden of Disease at National and Local Levels*. Geneva: World Health Organization
- Partodiharjo,S. 1987.*Ilmu Reproduksi Hewan*.Jakarta : Mutiara Sumber Widya
- Paunno, M., Emilia, O. and Wahab, A., 2016.Pengaruh Ibu Hamil Perokok Pasif Terhadap Kejadian Lahir Mati Di Kota Ambon. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*,2(3).
- Peters, P.W.J. and Berkvens, J.M. 1996. *General Reproduction Toxicology in Niensink, R.J.M., J.D Vries and M.A Hollinger. Toxicology : Principle and Application*. New York : CRC-Press.
- Rahayu, T.B., 2015.Hubungan Antara Suami Perokok dan Kejadian Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) di RSUD Panembahan Senopati Bantul Tahun 2010(Doctoral dissertation, STIKES'Aisyiyah Yogyakarta).
- Ramelan, W., dan Syahrin, H.M. 1994. *Kelainan pada Proses Perkembangan Embrio (Teratologi), Reproduksi dan Embriologi dari Satu Sel Menjadi Organisme*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI
- Ritter, E.J. 1977. *Altered Biosynthesis In : Hand Book of Teratology Vol 2 Edited by J.G. Wilson and FC Fraster*. New York : Plenum Press.

- Roberts. 1971. *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases (Theriogenology)*. New York : Ithaca
- Rufaridah, A. 2012. Pengaruh Perokok Pasif Terhadap Plasenta, Berat Badan Lahir, Apgar Score Bayi Baru Lahir Pada Ibu Hamil di Kabupaten Padang Pariaman Tahun 2011. Tesis. Padang: Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Andalas.
- Rugh, R. 1968. *The Mouse : Its Reproduction and Development*. New York : Burger Publishing Company.
- Ryan, L.M., Catalano, P.J., Kimmel, C.A., and Kimmel, G.L. 1991. "Relationship between Fetal Weight and Malformation in Developmental Toxicity Studies". *Teratology* 44 : 215-223
- Sagi, M. 1999. *Teratologi : Panduan Kuliah S2 Program Studi Biologi*. Yogyakarta : Laboratorium Histologi – Embriologi Fakultas Biologi UGM
- Santoso, S., J. Purwito dan J. T. Widjaja. 2004. Perbandingan Nilai Arus Puncak Ekspirasi Antara Perokok dan Bukan Perokok. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 3(2):59-70.
- Sheila, Soraya. 2011. Pengaruh Merokok Terhadap Viskositas Darah Melalui Pemeriksaan Hematokrit. Skripsi. Jember: FK Universitas Negeri Jember.
- Sitasiwi, Agung Janika. 2008. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17-β dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus* L.) selama Satu Siklus Estrus. Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Jurusan Biologi FMIPA UNDIP.
- Syahputra<sup>1</sup>, H., Sabrian, F. and Utomo, W., 2013. Perbandingan Kejadian Ispa Balita Pada Keluarga Yang Merokok Di Dalam Rumah Dengan Keluarga Yang Tidak Merokok. Yupi, S., 2004. *Buku Ajar Konsep Dasar Keperawatan Anak*. Jakarta: EGC
- Thesis. Riskesdas, 2010., *Masalah Merokok di Indonesia*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia
- Ulfa, E. N., Wicaksono, A. R., dan Khasanah, U. 2017. Hubungan antara ibu hamil perokok pasif dengan kelahiran bayi berat lahir rendah di Kota Cirebon tahun 2014-2016 ( Studi di Puskesmas Cangkol, Kesunean, dan Pegambiran). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*.
- WHO. (2017). *2017 Health SDG Profile: Indonesia*. World Health Organization.
- Widayani, H. 2011. Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kematian Perinatal di Wilayah Kerja Puskesmas Pulokulon di Kabupaten Grobogan Tahun 2009. Skripsi. Semarang: Jurusan

Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Ilmu Keolahragaan  
Universitas Negeri Semarang.

- Widjayanto, H. 1997. Pengaruh Asap 3 Macam Obat Nyamuk Bakar terhadap Struktur Mikroanatomi Trakea, Pulmo, dan Hepar Mencit (*Mus musculus L.*). Skripsi. Yogyakarta : Fakultas Biologi UGM.
- Wilson, J.G. and Warkany, J. (1965). *Teratology-principles and techniques*. University of Chicago Press, Chicago and London, 16-