

EDITOR

Dr. Asnia Zainuddin.M.Kes
Dr. Jafriati, S.Si., M.Si
dr. Djusiana Eka Cessaria, SpOG



TOKSIKOLOGI REPRODUKSI DAN PERKEMBANGAN

Kartini | Kinik Darsono | Dwi Astuti Sih Apsari
Novi Aryanti | Yuri Pratiwi Utami | M. Rekar Sudirman
Khairuddin | Sitti Rahimah

Penyunting :

Prof. Dr. Yusuf Sabilu, M.Si



TOKSIKOLOGI REPRODUKSI DAN PERKEMBANGAN

Kartini | Kinik Darsono | Dwi Astuti Sih Apsari
Novi Aryanti | Yuri Pratiwi Utami | M. Rekar Sudirman
Khairuddin | Sitti Rahimah

Buku ini disusun dengan harapan dapat membantu mahasiswa, dosen dan masyarakat dalam menyusun bahan ajar yang digunakan pada pendidikan biologi molekuler. Buku ini disusun dalam 8 Bab yaitu:

Bab 1 Ruang Lingkup Toksikologi Reproduksi dan Perkembangan

Bab 2 Gangguan Endokrin

Bab 3 Karsinogenisitas

Bab 4 Infertilitas dan Teratogenisitas

Bab 5 Efek Toksikan Terhadap Reproduksi Pria dan Wanita

Bab 6 Toksikologi Perkembangan

Bab 7 Uji Reprotoksik Secara In Vitro

Bab 8 Uji Teratogenik



eureka
media aksara
Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

0858 5343 1992
eurekamediaaksara@gmail.com
Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-151-433-2



9 786231 514332

TOKSIKOLOGI REPRODUKSI DAN PERKEMBANGAN

Dr. Kartini,S.Si.T,M.Kes
dr. Kinik Darsono, MMed. Ed
Dra.Dwi Astuti Sih Apsari, M.Kes
dr. Novi Aryanti,M.M.,M.K.M
apt. Yuri Pratiwi Utami., S.Farm., M.Si
M. Rekar Sudirman S.KM, M. Kes
apt. Khairuddin, S.Si., M.Si
apt. Sitti Rahimah, S.Farm., M.Si



eureka
media aksara

PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

TOKSIKOLOGI REPRODUKSI DAN PERKEMBANGAN

Penulis : Dr. Kartini, S.Si, T, M. Kes
dr. Kinik Darsono, MMed. Ed
Dra. Dwi Astuti Sih Apsari, M. Kes
dr. Novi Aryanti, M.M., M.K.M
apt. Yuri Pratiwi Utami., S.Farm., M.Si
M. Rekar Sudirman S.KM, M. Kes
apt. Khairuddin, S.Si., M.Si
apt. Sitti Rahimah, S.Farm., M.Si

Editor : Dr. Asnia Zainuddin, M. Kes
Dr. Jafriati, S.Si., M.Si
dr. Djusiana Eka Cessaria, SpOG

Penyunting : Prof. Dr. Yusuf Sabilu, M.Si

Desain Sampul : Ardyan Arya Hayuwaskita

Tata Letak : Herlina Sukma

ISBN : 978-623-151-433-2

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, AGUSTUS 2023**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992
Surel : eurekamediaaksara@gmail.com
Cetakan Pertama : 2023

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh
isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun,
termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman
lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan Buku Hasil Kolaborasi berjudul “Toksikologi Reproduksi Dan Perkembangan” dengan tepat waktu. Buku kolaborasi ini disusun atas kerjasama antar sesama penulis yang berasal dari berbagai latar belakang profesi dan lintas daerah di seluruh Indonesia. Selain itu, buku kolaborasi dapat menjadi wadah untuk menyatukan berbagai gagasan dan pemikiran dari seorang pakar atau ahli dari seluruh Indonesia dan menjadikan media silaturahmi akademik. Buku ini disusun dengan harapan dapat membantu mahasiswa, dosen dan masyarakat dalam menyusun bahan ajar yang digunakan pada pendidikan biologi molekuler. Buku ini disusun dalam 8 Bab yaitu:

Bab 1 Ruang Lingkup Toksikologi Reproduksi dan Perkembangan

Bab 2 Gangguan Endokrin

Bab 3 Karsinogenesisitas

Bab 4 Infertilitas dan Teratogenesisitas

Bab 5 Efek Toksikan Terhadap Reproduksi Pria dan Wanita

Bab 6 Toksikologi Perkembangan

Bab 7 Uji Reprotoksik Secara In Vitro

Bab 8 Uji Teratogenik

Akhirnya penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan, mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat dan selamat membaca.

Kendari, 28 Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL	viii
BAB 1 RUANG LINGKUP TOKSIKOLOGI REPRODUKSI DAN PERKEMBANGAN.....	1
A. Pengertian Toksikologi	1
B. Sistem Reproduksi Wanita dan Pria.....	3
C. Pengaruh Bahan Kimia Terhadap Sistem Reproduksi.....	20
D. Efek dan Toksikasikan pada Sistem Reproduksi.....	21
E. Zat-Zat Kimia yang Berbahaya Pada Sistem Reproduksi.....	22
F. Daftar Pustaka	25
BAB 2 GANGGUAN ENDOKRIN.....	26
A. Pendahuluan.....	26
B. Macam-Macam Kelenjar Endokrin	26
C. Gangguan Sistem Endokrin.....	28
D. Teknologi Pengelolaan Gangguan Endokrin.....	33
E. Kesimpulan.....	36
F. Daftar Pustaka	37
BAB 3 KARSINOGENISITAS	39
A. Pengertian Karsinogenesis.....	39
B. Sumber Karsinogenik.....	39
C. Toksisitas dan Karsinogenesis.....	42
D. Proses Terjadinya Kanker	43
E. Daftar Pustaka	48
BAB 4 INFERTILITAS DAN TERATOGENITAS	49
A. Infertilitas	49
B. Teratogenitas.....	54
C. Daftar Pustaka	66
BAB 5 EFEK TOKSIKAN TERHADAP REPRODUKSI PRIA DAN WANITA.....	72
A. Pendahuluan.....	72
B. Sistem Reproduksi.....	72

C. Sistem Reproduksi Pada Pria.....	73
D. Spermatogenesis	76
E. Hormon Pada Pria	77
F. Sistem Reproduksi Perempuan	78
G. Oogenesis.....	81
H. Hormon Pada Wanita.....	84
I. Pengaruh Bahan Kimia Terhadap Sistem Reproduksi	84
J. Efek Dan Toksikologi Pada Sistem Reproduksi	86
K. Daftar Pustaka.....	96
BAB 6 TOKSIKOLOGI PERKEMBANGAN.....	107
A. Pendahuluan	107
B. Paparan dan Dosis.....	110
C. Toksikologi Perkembangan.....	115
D. Keterpaparan Toksikologi	121
E. Daftar Pustaka.....	124
BAB 7 UJI REPROTOKSIK SECARA IN VITRO.....	126
A. Pendahuluan	126
B. In Vitro vs in vivo	127
C. Metode Pengujian Secara In Vitro	130
D. Daftar Pustaka.....	139
BAB 8 UJI TERATOGENIK.....	141
A. Pendahuluan	141
B. Prinsip Pengujian.....	142
C. Prosedur Pengujian.....	143
D. Daftar Pustaka.....	153
TENTANG PENULIS	154

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Mons Pubis/ mons veneris, Labia Mayora dan Minora	5
Gambar 2	Klitoris	6
Gambar 3	Perineum	8
Gambar 4	Vagina.....	10
Gambar 5	Uterus dan Ovarium.....	13
Gambar 6	Penis dan Skrotum.....	15
Gambar 7	Testis dan Epididimis.....	17
Gambar 8	Duktus deferens dan Duktus ejakulatorius.....	19
Gambar 9	Sistem reproduksi pada pria.....	74
Gambar 10	Sistem Reproduksi Wanita.....	79
Gambar 11	Skema dampak pencemaran polutan terhadap mahluk hidup.....	108
Gambar 12	Paparan Toksikologi.....	116
Gambar 13	Pengujian toksisitas reproduksi dan perkembangan. (Tengah) Tahapan reproduksi manusia dan tikus. (Bawah) Periode yang sesuai yang tercakup dalam pedoman pengujian in vivo: segitiga menggambarkan awal eksposur, kaca pembesar menggambarkan opsi keturuna	129
Gambar 14	Embrio tikus pada tahap perkembangan yang digunakan dalam WEC. (A) Bagian longitudinal usia 9 hari sebelum eksplantasi untuk WEC. (B) Embrio tikus usia 10 hari. (C) Embrio tikus usia 12 hari.	131
Gambar 15	Morfologi embrio ikan zebra usia 1 jam sampai 72 jam pasca fertilisasi.	133
Gambar 16	Gambaran umum tentang protokol uji sel punca embrio. Pada hari ke 10 kultur, sel dievaluasi secara morfologis untuk mengetahui adanya efek terhadap kardiomyosit	134
Gambar 17	Skema uji mikromassa limb bud tikus.....	136
Gambar 18	Pertumbuhan folikel in vitro (IVFG) memberikan metode sederhana dan cepat untuk memprediksi hasil reproduksi yang merugikan pada mamalia sebagai	

respons terhadap paparan lingkungan. (a) Dalam IVFG, sejumlah besar folikel ovarium dikumpulkan dan ditempatkan secara individual pada microplate 96 sumur yang berisi bahan kimia uji. Folikel dikultur dan dipantau hingga 6 hari. (b) Titik akhir hulu IVFG meliputi: (i) kelangsungan hidup folikel, (ii) morfologi folikel, (iii) pembentukan antrum, (iv) produksi hormon, (v) kompetensi meiosis oosit dan (vi) struktur spindle. Keunggulan ini adalah biomarker kuat dari kualitas endokrin dan gamet. (c) Folikel mencit seragam diperoleh dengan pencernaan enzimatik dan dibudidayakan dalam microplate ... 137

Gambar 19 Posisi penempatan cairan vagina pada kaca objek . 146

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Kategori I Teratogen Narkoba dan Zat	61
Tabel 2 Kategori II Agen Fisik	62
Tabel 3 Kategori III Lingkungan Agen	63
Tabel 4 Kategori IV Infeksi Ibu.....	63
Tabel 5 Kategori V Kondisi Ibu	65
Tabel 6 Parameter embrio yang dievaluasi dalam WEC	131
Tabel 7 Penilaian tahap siklus estrus	147

BAB 1

RUANG LINGKUP TOKSIKOLOGI REPRODUKSI DAN PERKEMBANGAN

Dr. Kartini, S.Si.T, M.Kes

A. Pengertian Toksikologi

Toksikologi merupakan kajian tentang hakikat dan mekanisme efek berbahaya (efek toksik) berbagai bahan kimia terhadap makhluk hidup dan sistem biologik lainnya. Toksikologi juga berkaitan dengan penilaian kuantitatif tentang berat dan kekerapan efek tersebut sehubungan dengan terpajannya (*exposed*) makhluk hidup. Bila zat kimia dikatakan beracun (toksik), maka zat tersebut berpotensi memberikan efek berbahaya terhadap mekanisme biologi tertentu pada organisme. Sifat toksik dari suatu senyawa ditentukan oleh dosis, konsentrasi racun di reseptor, sifat zat tersebut, sistem bio organisme, paparan terhadap organisme dan bentuk efek yang ditimbulkan. Maka apabila menggunakan istilah toksik atau toksisitas, perlu mengidentifikasi mekanisme biologi di mana efek berbahaya itu timbul, sedangkan toksisitas merupakan sifat relatif dari suatu zat kimia, dalam kemampuannya menimbulkan efek berbahaya atau penyimpangan mekanisme biologi pada suatu organisme. Toksisitas dipergunakan dalam memperbandingkan satu zat kimia dengan lainnya, sehingga suatu hal yang biasa bila mengatakan satu zat kimia lebih toksik daripada zat kimia lain.

Penurunan GnRH akan menurunkan sekresi LH dan FSH. Fungsi FSH sebagai pemelihara proses spermatogenesis melalui sel Sertoli dan LH pada sel Leydig baik dalam pertumbuhan dan fungsinya dalam mensekresi hormon testosteron ikut terganggu karena pengaruh alkohol. Kelambatan pubertas, atrofi testis, disfungsi ereksi, ginekomastia, gangguan spermatogenesis, hingga infertilitas juga dapat terjadi karena pengaruh negatif minuman beralkohol. Alkohol juga dapat menurunkan berat kelenjar prostat dan kelenjar vesikula seminalis pada manusia dan binatang.

F. Daftar Pustaka

- Gerard, T. (2014) *Principles of Anatomy and Physiology*,.
- Guyton & Hall (2012) *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Marieb, E.N, Wilhelm, P.B & Mallat, J. (2012) *Human Anatomy 6 th ed media update*. Benjamin Cummings.
- Playfair, JHL & Chain, B. (2012) *At a Glance Immunology Edisi ke-9*. Jakarta: Erlangga.
- Rizzo C Donald (2015) *Fundamentals of Anatomy and Physiology*.
- Rodney, R., David, R.B.. (2013) *Medical physiology principles for clinical medicine*.
- Sadler, T. (2013) *Embriologi Kedokteran Langman Edisi 12*. Jakarta: EGC.
- Seeley's (2014) *Anatomy & Physiology, Ed. Ke-10*.
- Sloane, E. (2012) *Anatomi dan fisiologi untuk pemula; alih bahasa, James Veldman, editor edisi bahasa Indonesia, Palupi Widyastuti*. Jakarta: EGC.
- Waugh. A, G.A.R. and W. (2017) *Anatomy and Physiology in Health and Illness, 12th Indonesia Edition*. Singapore: Elsevier.

BAB 2

GANGGUAN ENDOKRIN

dr. Kinik Darsono, MMed. Ed.

A. Pendahuluan

Sistem endokrin adalah sistem regulasi yang kompleks dalam tubuh manusia yang bertanggung jawab untuk mengatur dan mengkoordinasikan berbagai fungsi tubuh. Sistem ini terdiri dari kelenjar endokrin yang memproduksi hormon-hormon dan melepaskannya ke dalam aliran darah. Hormon-hormon ini kemudian bekerja pada organ-organ target di berbagai bagian tubuh untuk mengatur berbagai proses biologis, seperti pertumbuhan, metabolisme, reproduksi, dan respons imun. Namun, kadang-kadang gangguan dapat terjadi dalam sistem endokrin yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan yang serius.

B. Macam-Macam Kelenjar Endokrin

Sistem endokrin terdiri dari berbagai kelenjar endokrin yang berperan penting dalam pengaturan hormon. Berikut ini adalah beberapa kelenjar endokrin utama dalam tubuh manusia:

1. Kelenjar Pituitari

Kelenjar pituitari, juga dikenal sebagai "kelenjar master" terletak di dasar otak dan mengontrol fungsi kelenjar endokrin lainnya. Kelenjar ini menghasilkan hormon-hormon seperti hormon pertumbuhan, hormon

Secara keseluruhan, perkembangan teknologi yang berfokus pada diagnosis dini, pengobatan yang ditargetkan, dan pemantauan yang akurat akan membuka peluang baru dalam pengelolaan gangguan endokrin dan perkembangan di masa depan. Dengan penggunaan terpadu dari terapi gen, teknologi sensorik, kecerdasan buatan, nanoteknologi, dan teknologi lainnya, diharapkan bahwa pengobatan dan perawatan akan semakin efektif, individualis, dan memungkinkan pasien untuk mencapai kualitas hidup yang lebih baik.

F. Daftar Pustaka

- American Diabetes Association. (2021). Diabetes Basics. Retrieved from <https://www.diabetes.org/diabetes>.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2021). Hyperthyroidism (Overactive Thyroid). Retrieved from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hyperthyroidism>.
- Mayo Clinic. (2021). Hypothyroidism (underactive thyroid). Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypothyroidism/symptoms-causes/syc-20350284>.
- American Thyroid Association. (2021). Thyroid Disease and Fertility. Retrieved from <https://www.thyroid.org/thyroid-disease-and-fertility/>.
- National Institute of Child Health and Human Development. (2021). Precocious Puberty. Retrieved from <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/precocious/conditioninfo>.
- World Health Organization. (2021). Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). Retrieved from https://www.who.int/health-topics/endocrine-disrupting-chemicals#tab=tab_1.
- Cleveland Clinic. (2021). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Retrieved from

<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10955-polycystic-ovary-syndrome-pcos>.

National Institute of Child Health and Human Development. (2021). Hypogonadotropic Hypogonadism. Retrieved from <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/hypogonadism>

Hormone Health Network. (2021). Hyperprolactinemia. Retrieved from <https://www.hormone.org/diseases-and-conditions/pituitary/hyperprolactinemia>.

National Institute of Child Health and Human Development. (2021). Intersex. Retrieved from <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/intersex>.

American Diabetes Association. (2021). Gestational Diabetes. Retrieved from <https://www.diabetes.org/diabetes/gestational-diabetes>.

Genetic and Rare Diseases Information Center. (2021). Klinefelter Syndrome. Retrieved from <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7734/klinefelter-syndrome>.

BAB

3

KARSINOGENISITAS

Dra. Dwi Astuti Sih Apsari, M.Kes

A. Pengertian Karsinogenesis

Karsinogenesis disebut juga dengan istilah onkogenesis atau tumorigenesis, karena menunjuk pada proses pembentukan kanker, yakni ketika sel normal berubah menjadi sel kanker. Proses pembentukan kanker ini ditandai dengan perubahan pada level seluler, genetik, dan epigenetik, serta ditandai dengan pembelahan sel secara tidak normal.

Kanker adalah zat yang dapat menyebabkan sel kanker tumbuh. Sel kanker tumbuh dengan cara merusak sel DNA secara permanen. Zat penyebab kanker ini terdapat di sekitar lingkungan manusia hidup dan dapat masuk ke dalam tubuh manusia dengan berbagai cara: makanan, minuman, maupun udara.

Karsinogen adalah zat yang dapat menyebabkan kanker, sedangkan karsinogenesis adalah kemampuan suatu zat untuk menyebabkan atau melakukan pembentukan kanker (Rahmawati, 2021:62).

B. Sumber Karsinogenik

Zat karsinogenik dapat dengan mudah memapari tubuh manusia kapanpun dan di mana pun. Hal ini dikarenakan banyak sumber kanker yang sering dijumpai, baik di rumah,

CerviScan adalah alat uji diagnostik terbaru Bio Farma untuk deteksi dini kanker serviks (Aulia, 2016).

E. Daftar Pustaka

- Ardiana, Meity (2021). *Telaah Ilmiah dan Patologi: Paparan Asap Rokok Terhadap Penyakit Jantung*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Aulia (2016). "Deteksi Dini Kanker Serviks dengan IVA" dalam <https://p2ptm.kemkes.go.id/tag/deteksi-dini-kanker-serviksdengan-iva> (diakses 8 Juni 2023) 48
- Harahap, Yahdiana (2006). *Pembentukan Akrilamida Dalam Makanan Dan Analisisnya*. <https://scholarhub.ui.ac.id/mik/vol3/iss3/1>. DOI: 10.7454/psr.v3i3.3403
- Kementerian Kesehatan RI (2018). "Hasil Utama Riskesdas 2018" dalam https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf(diakses 23 Juni 2023)
- National Cancer Institute (2021). *What Is Cancer?* <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/whatis-cancer>. Diakses pada 2021.
- Rahmawati, Selvi (2021). "Peran Onkogen dan Tumor Suppressor Gene pada Karsinogenesis" dalam *Jurnal Kesehatan Unila*, Vol.5, No.1, Oktober 2021
- Rasyid, Nur Qadri dan Muawanah (2016). "Identifikasi Paraben pada Produk Perawatan Tubuh" dalam *Jurnal Medika: Media Ilmiah Analis Kesehatan*, Vol.1, No.2, Desember 2016.
- Suhadi, Dollaris Riauaty dan Febrina, Anissa S (2013). *Pedoman Teknis Penyusunan Inventarisasi Emisi Pencemar Udara Di Perkotaan*, Jakarta: Kementerian Lingkungan Hidup.

BAB 4

INFERTILITAS DAN TERATOGENITAS

dr. Novi Aryanti, M.M.,M.K.M

A. Infertilitas

Infertilitas adalah suatu bentuk komplikasi dalam ginekologi dimana seorang wanita tidak dapat hamil setelah 1 tahun melakukan hubungan seksual dan tidak memakai alat kontrasepsi (Montoya-Botero & Polyzos, 2019). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengungkapkan bahwa infertilitas merupakan masalah kesehatan di masyarakat secara global (Agarwal et al., 2015). Berdasarkan ada tidaknya kehamilan sebelumnya, infertilitas terbagi atas primer dan sekunder (Sethi et al., 2016). Infertilitas primer adalah wanita yang sudah menikah dan belum pernah hamil meskipun melakukan hubungan seksual secara teratur dan tidak menggunakan kontrasepsi setelah 1 tahun. Sedangkan infertilitas sekunder adalah wanita yang sebelumnya telah hamil tetapi tidak hamil lagi dalam 1 tahun atau lebih dengan berhubungan seks secara rutin dan tidak menggunakan kontrasepsi (Ombelet et al., 2008)

Prevalensi infertilitas beberapa tahun akhir ini makin bertambah. Secara global dilaporkan 10-15%. Tingkat infertilitas pria di Amerika Utara 4-6%, Australia 8%, dan Eropa 7,5%(Agarwal et al., 2015). Sebuah meta analisis penyebab infertilitas di Iran menunjukkan bahwa 78,4% pasangan menderita masalah kesuburan primer dan 21,6% masalah

C. Daftar Pustaka

- Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>
- Al-Harbi, M. (2010). Concerns and awareness of acne patients about isotretinoin in qassim region of saudi arabia. *International Journal of Health Sciences*, 4(1), 47-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475525> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3068800>
- Allen, V. M., Armson, B. A., Wilson, R. D., Blight, C., Gagnon, A., Johnson, J. A., Langlois, S., Summers, A., Wyatt, P., Farine, D., Crane, J., Delisle, M. F., Keenan-Lindsay, L., Morin, V., Schneider, C. E., & Van Aerde, J. (2007). Teratogenicity Associated With Pre-Existing and Gestational Diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 29(11), 927-934. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32653-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32653-6)
- Altmäe, S., Stavreus-Evers, A., Ruiz, J. R., Laanpere, M., Syvänen, T., Yngve, A., Salumets, A., & Nilsson, T. K. (2010). Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. *Fertility and Sterility*, 94(1), 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.025>
- Amaral, V. C. S., & Nunes, G. P. (2009). Prednisone reduces ketoconazole-induced skeletal defects in rat fetuses. *Archives of Toxicology*, 83(9), 863-871. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0439-6>
- Anger, G. J., & Piquette-Miller, M. (2008). Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83(1), 184-187. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100377>
- Aston, K. I., Uren, P. J., Jenkins, T. G., Horsager, A., Cairns, B. R., Smith, A. D., & Carrell, D. T. (2015). Aberrant sperm DNA methylation predicts male fertility status and embryo

- quality. *Fertility and Sterility*, 104(6), 1388-1397.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.019>
- Avidor-Reiss, T., Khire, A., Fishman, E. L., & Jo, K. H. (2015). Atypical centrioles during sexual reproduction. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 3(APR), 1–19.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00021>
- Boła Pekmezekmek, A., Binokay, U. S., Seçilmiş, M. A., Kumcu, E., Şimşek, E., Akilloğlu, K., Sertdemir, Y., & Özaykan, B. (2015). Evaluating the teratogenicity of ritodrine and nifedipine using a frog embryo teratogenesis assay (FETAX). *Drug and Chemical Toxicology*, 38(3), 254–265.
<https://doi.org/10.3109/01480545.2014.947423>
- Bowen, S. E., & Hannigan, J. H. (2006). Developmental toxicity of prenatal exposure to Toluene. *AAPS Journal*, 8(2), 419–424.
<https://doi.org/10.1208/aapsj080249>
- Corrigan, N., Brazil, D. P., & McAuliffe, F. (2009). Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 85(6), 523–530. <https://doi.org/10.1002/bdra.20567>
- D'Souza, U. J. A. (2004). Effect of tamoxifen on spermatogenesis and tubular morphology in rats. *Asian Journal of Andrology*, 6(3), 223–226.
- De Lima, G. G., Gomes, D. G., Gensas, C. S., Simão, M. F., Rios, M. N., Pires, L. M., Kruse, M. L., & Leiria, T. L. L. (2013). Risco da radiação ionizante em mulheres férteis submetidas à ablação por radiofrequência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 101(5), 418–421.
<https://doi.org/10.5935/abc.20130192>
- Djuwantono, T., Bayuaji, H., & Permadi, W. (2012). *Buku Pengelolaan Infertilitas* (pp. 33–61).
- Dorlo, T. P. C., Balasegaram, M., Lima, M. A., De Vries, P. J., Beijnen, J. H., & Huitema, A. D. R. (2012). Translational pharmacokinetic modelling and simulation for the

assessment of duration of contraceptive use after treatment with miltefosine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(8), 1996–2004. <https://doi.org/10.1093/jac/dks164>

- Duong, A., Steinmaus, C., McHale, C. M., Vaughan, C. P., & Zhang, L. (2011). Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: A systematic review. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 728(3), 118–138. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.07.003>
- Ehashi, T., Suzuki, N., Ando, S., Sumida, K., & Saito, K. (2014). Effects of valproic acid on gene expression during human embryonic stem cell differentiation into neurons. *Journal of Toxicological Sciences*, 39(3), 383–390. <https://doi.org/10.2131/jts.39.383>
- El-Dakdoky, M. H. (2015). Influence of mefloquine administration during early pregnancy on rat embryonic development. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 25(2), 105–112. <https://doi.org/10.3109/15376516.2014.990596>
- Gerard, E., & Meador, K. (2015). An Update on Maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopment Outcomes. *Journal of Pediatric Genetics*, 04(02), 094–110. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556741>
- Haroun, H. S. (2017). Teratogenicity and Teratogenic Factors. *MOJ Anatomy & Physiology*, 3(1), 35–39. <https://doi.org/10.15406/mojap.2017.03.00082>
- Houtchens, M. K., & Kolb, C. M. (2013). Multiple sclerosis and pregnancy: Therapeutic considerations. *Journal of Neurology*, 260(5), 1202–1214. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6653-9>
- Hsu, H. E., Rydzak, C. E., Cotich, K. L., Wang, B., Sax, P. E., Losina, E., Freedberg, K. A., Goldie, S. J., Lu, Z., & Walensky, R. P. (2011). Quantifying the risks and benefits of efavirenz use in HIV-infected women of childbearing

- age in the USA. *HIV Medicine*, 12(2), 97–108.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00856.x>
- Jamkhande, P. G., Chintawar, K. D., & Chandak, P. G. (2014). Teratogenicity: A mechanism based short review on common teratogenic agents. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(6), 421–432. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60600-9](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60600-9)
- Kluger, B. M., & Meador, K. J. (2008). Teratogenicity of antiepileptic medications. *Seminars in Neurology*, 28(3), 328–335. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1079337>
- Knobloch, J., Jungck, D., & Koch, A. (2011). Apoptosis Induction by Thalidomide: Critical for Limb Teratogenicity but Therapeutic Potential in Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *Current Molecular Pharmacology*, 4(1), 26–61. <https://doi.org/10.2174/1874467211104010026>
- Kretz, R., Coban, I., Gaus, V., & Schmitz, B. (2006). EURAP. Das Europäische Register für Schwangerschaften unter Antiepileptika. *Nervenarzt*, 77(6), 722–728. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2082-2>
- Lessey, B. A. (2000). Medical management of endometriosis and infertility. *Fertility and Sterility*, 73(6), 1089–1096. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00519-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00519-7)
- Lu, S. J., He, W., Shi, B., Meng, T., Li, X. Y., & Liu, Y. R. (2008). A preliminary study on the teratogenesis of dexamethasone and the preventive effect of vitamin B12 on murine embryonic palatal shelf fusion in vitro. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 9(4), 306–312. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0710625>
- Luteijn, J. M., Brown, M. J., & Dolk, H. (2014). Influenza and congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 29(4), 809–823. <https://doi.org/10.1093/humrep/det455>
- Makol, A., Wright, K., & Amin, S. (2011). Rheumatoid arthritis

- and pregnancy: Safety considerations in pharmacological management. *Drugs*, 71(15), 1973–1987. <https://doi.org/10.2165/11596240-000000000-00000>
- Mishail, A., Marshall, S., Schulsinger, D., & Sheynkin, Y. (2009). Impact of a second semen analysis on a treatment decision making in the infertile man with varicocele. *Fertility and Sterility*, 91(5), 1809–1811. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.100>
- Mitchel, R. E. J. (2005). Radiation Risk Prediction and Genetics: The Influence of the TP53 Gene in vivo . *Dose-Response*, 3(4), dose-response.0. <https://doi.org/10.2203/dose-response.003.04.007>
- Montoya-Botero, P., & Polyzos, N. P. (2019). The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.003>
- Moridi, A., Roozbeh, N., Yaghoobi, H., Soltani, S., Dashti, S., Shahrahmani, N., & Banaei, M. (2019). Etiology and risk factors associated with infertility. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 7(3), 346–353. <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2019.57>
- Mustafa, M., Hadi, J., & Author, C. (2019). Male and Female Infertility: Causes, And Management. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN*, 18(9), 27–32. <https://doi.org/10.9790/0853-1809132732>
- Ombelet, W., Cooke, I., Dyer, S., Serour, G., & Devroey, P. (2008). Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reproduction Update*, 14(6), 605–621. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn042>
- Parsa, P. (2015). *crv i h o e f c r v i h o e f*. 13(8), 513–516.
- Pennimpede, T., Cameron, D. A., MacLean, G. A., Li, H., Abu-

- Abed, S., & Petkovich, M. (2010). The role of CYP26 enzymes in defining appropriate retinoic acid exposure during embryogenesis. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 88(10), 883–894. <https://doi.org/10.1002/bdra.20709>
- Sanjarmoosavi, N., Sanjarmoosavi, N., Shahsavan, M., & Hassanzadeh-Nazarabadi, M. (2012). Teratogenic effects of sulfur Mustard on mice fetuses. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(3), 853–859.
- Sethi, P., Sharma, A., Goyal, L. D., & Kaur, G. (2016). Prevalence of psychiatric morbidity in females amongst infertile couples-A Hospital based report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(7), 4-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19639.8090>
- Tata, L. J., Lewis, S. A., McKeever, T. M., Smith, C. J. P., Doyle, P., Smeeth, L., Gibson, J. E., & Hubbard, R. B. (2008). Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: A UK population-based study. *Thorax*, 63(11), 981–987. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.098244>
- Temiz, C., Temiz, P., Demirel, A., Sayin, M., Umur, A. S., & Özer, F. D. (2009). Effect of sodium phenytoin concentration on neural tube development in the early stages of chicken embryo development. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(2), 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.12.007>
- Veeriah, V., Saran, U., Swaminathan, A., Balaguru, U. M., Thangaraj, P., Nagarajan, S., Rajendran, V. K., & Chatterjee, S. (2015). Cadmium-induced embryopathy: Nitric oxide rescues teratogenic effects of cadmium. *Toxicological Sciences*, 144(1), 90–104. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu258>

BAB 5

EFEK TOKSIKAN TERHADAP REPRODUKSI PRIA DAN WANITA

apt. Yuri Pratiwi Utami., S.Farm.,M.Si.

A. Pendahuluan

Organ-organ reproduksi membantu sistem reproduksi menjalankan tujuan utamanya, yaitu membentuk suatu individu baru untuk kelanjutan generasi suatu spesies makhluk hidup.

Organ reproduksi pria dan wanita berbeda, tetapi keduanya bertanggung jawab untuk menghasilkan gamet (sel kelamin) pria dan wanita dan membantu proses fertilisasi. Pada sistem tersebut memiliki efek toksikan yang sangat mempengaruhi fungsi dari reproduksi baik pria maupun Wanita.

B. Sistem Reproduksi

Sistem reproduksi adalah kumpulan interaksi dan organ tubuh yang bertujuan untuk reproduksi. Sehingga sifat-sifat induk dapat diwariskan kepada generasi berikutnya. Reproduksi manusia terjadi hanya melalui hubungan seksual. Gamet diproduksi dan disimpan oleh organ reproduktif (Campbell, N.A. *et al.*, 2010).

Sistem reproduksi organisme terdiri dari rangkaian dan interaksi organ dan zat yang diperlukan untuk berkembang biak. Sistem reproduksi tidak sama untuk laki-laki dan perempuan. Organ seksual organisme Feromon mempengaruhi sistem reproduksi, disebut juga sistem reproduksi. Seringkali

dipertimbangkan. Namun, penyebab inflamasi yang paling umum adalah bakteri dan uropatogen umum lainnya (Fijak et al., 2018).

Limfosit dan makrofag yang diaktifkan melepaskan berbagai cytokine, chemokines, dan faktor pertumbuhan, yang meningkatkan respons inflamasi yang disebabkan oleh agen pro-inflamasi. Interleukin, tumor necrosis factor (TNF), ligand yang menyebabkan apoptosis yang terkait dengan TNF, faktor yang menyebabkan apoptosis yang terkait dengan TNF, faktor yang menyebabkan kolonisasi granulosit dan makrofag, faktor yang menyebabkan inflamasi makrofag, interferon, chemokines, protein inflamasi makrofag, faktor pertumbuhan transformasional, faktor chemotactic dan aktivator monocyte, dan prostaglandins adalah beberapa dari faktor-faktor ini (Fraczek dan Kurpisz 2007, 2015; Frungieri et al. Penurunan jumlah sperma, motilitas, dan konsentrasi, peningkatan produksi ROS, dan penurunan produksi testosteron sel-sel Leydig semuanya terkait dengan peningkatan kadar dan/atau produksi cytokines pro-inflamasi ini (Fraczek and Kurpisz, 2007). Stres oksidatif juga berasal dari peradangan ((Bachir and Jarvi, 2014); (Ko et al., 2014) yang mengganggu keseimbangan sistem oksidan dan antioksidan dan dapat menyebabkan luka pada sistem ductal yang halus, yang dapat menyebabkan komplikasi anatomi lainnya (Bachir and Jarvi, 2014). Ada bukti bahwa kontaminan lingkungan seperti kadmium dan TCDD dapat merusak sistem reproduksi laki-laki.

K. Daftar Pustaka

- Agarwal, A., Virk, G., Ong, C., du Plessis, S.S., 2014. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World J. Mens Health* 32, 1-17.
<https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.1.1>

- Anway, M.D., Cupp, A.S., Uzumcu, M., Skinner, M.K., 2005. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science* 308, 1466–1469. <https://doi.org/10.1126/science.1108190>
- Aston, K.I., Uren, P.J., Jenkins, T.G., Horsager, A., Cairns, B.R., Smith, A.D., Carrell, D.T., 2015. Aberrant sperm DNA methylation predicts male fertility status and embryo quality. *Fertil. Steril.* 104, 1388-1397.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.019>
- Bachir, B.G., Jarvi, K., 2014. Infectious, Inflammatory, and Immunologic Conditions Resulting in Male Infertility. *Urol. Clin. North Am., Current Management of Male Infertility* 41, 67–81. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.008>
- Belleau, P., Dalvai, M., Kimmins, S., Bailey, J., Droit, A., n.d. Inferring and modeling inheritance of differentially methylated changes across multiple generations.
- Ben Maamar, M., Sadler-Riggelman, I., Beck, D., McBirney, M., Nilsson, E., Klukovich, R., Xie, Y., Tang, C., Yan, W., Skinner, M.K., 2018. Alterations in sperm DNA methylation, non-coding RNA expression, and histone retention mediate vinclozolin-induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ. Epigenetics* 4. <https://doi.org/10.1093/eep/dvy010>
- Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, 2013. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Boekelheide K, Johnson KJ, Richburg JH, 2005. Sertoli cell toxicants. In: *Sertoli Cell Biology*. Skinner MK, Griswold MD, eds. CA:Elsevier Academic Press, San Diego.
- Breitbart, H., 2002. Intracellular calcium regulation in sperm capacitation and acrosome reaction. *Mol. Cell. Endocrinol.*

187, 139-144. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00704-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00704-3)

Campbell, N.A., Jane B. R, Lisa A. U, Michael L. C., Steven A.W, Peter V. M, Robert B. J.. 2010, 2010. *Biologi Edisi Kedelapan Jilid III*. Erlangga, Jakarta:

Carrell, E.J., Thorne, C.M., Tschumper, G.S., 2012. Basis set dependence of higher-order correlation effects in π -type interactions. *J. Chem. Phys.* 136, 014103. <https://doi.org/10.1063/1.3671950>

Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2019. *Coronavirus*.

Chen, S., Allam, J.-P., Duan, Y., Haidl, G., 2013. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutic approaches. *Arch. Gynecol. Obstet.* 288, 191-199. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2801-4>

Correia, J., Michelangeli, F., Publicover, S., 2015. Regulation and roles of Ca²⁺ stores in human sperm. *Reprod. Camb. Engl.* 150, R65-76. <https://doi.org/10.1530/REP-15-0102>

Creasy DM, Chapin RE, 2018. Male reproductive system. In: *Fundamentals of Toxicologic Pathology*. Wallig MA, Haschek WM, Rousseaux CG, Bolon B, Mahler BW, eds., 3d. ed. Academic Press, London, UK.

Delbes, G., Hales, B.F., Robaire, B., 2010. Toxicants and human sperm chromatin integrity. *Mol. Hum. Reprod.* 16, 14-22. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap087>

Delclos, K.B., Bucci, T.J., Lomax, L.G., Latendresse, J.R., Warbritton, A., Weis, C.C., Newbold, R.R., 2001. Effects of dietary genistein exposure during development on male and female CD (Sprague-Dawley) rats. *Reprod. Toxicol.* 15, 647-663. [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(01\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(01)00177-0)

- Dent, M.P., Carmichael, P.L., Jones, K.C., Martin, F.L., 2015. Towards a non-animal risk assessment for anti-androgenic effects in humans. *Environ. Int.* 83, 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.009>
- Donkin, I., Barrès, R., 2018. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol. Metab.* 14, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.02.006>
- du Plessis, S.S., Agarwal, A., Syriac, A., 2015. Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 32, 1575–1588. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0553-8>
- Eddie, S.L., Kim, J.J., Woodruff, T.K., Burdette, J.E., 2014. Microphysiological modeling of the reproductive tract: a fertile endeavor. *Exp. Biol. Med.* Maywood NJ 239, 1192–1202. <https://doi.org/10.1177/1535370214529387>
- Estill, M.S., Krawetz, S.A., 2016. The Epigenetic Consequences of Paternal Exposure to Environmental Contaminants and Reproductive Toxicants. *Curr. Environ. Health Rep.* 3, 202–213. <https://doi.org/10.1007/s40572-016-0101-4>
- Evans TJ, Ganjam VK, 2017. Reproductive anatomy and physiology. In: *Reproductive and Developmental Toxicology.*, Gupta RC, ed. 2nd ed. ed. Elsevier, Academic Press, San Diego CA.
- Fijak, M., Pilatz, A., Hedger, M.P., Nicolas, N., Bhushan, S., Michel, V., Tung, K.S.K., Schuppe, H.-C., Meinhardt, A., 2018. Infectious, inflammatory and ‘autoimmune’ male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum. Reprod. Update* 24, 416–441. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy009>
- Foster PM, Gray LE Jr, 2013. Toxic responses of the reproductive system., Klaassen CD, ed. 8th ed. ed. In: *Casarett & Doull’s Toxicology: The Basic Science of Poisons*, McGraw Hill.

- Fraczek, M., Kurpisz, M., 2007. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J. Androl.* 28, 325-333.
<https://doi.org/10.2164/jandrol.106.001149>
- Gill, W.B., Schumacher, G.F., Bibbo, M., Straus, F.H., Schoenberg, H.W., 1979. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J. Urol.* 122, 36-39.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)56240-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56240-0)
- González-Marín, C., Gosálvez, J., Roy, R., 2012. Types, Causes, Detection and Repair of DNA Fragmentation in Animal and Human Sperm Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 14026-14052.
<https://doi.org/10.3390/ijms131114026>
- Grinson, R.P., Rey, R.A., 2010. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. *Horm. Res. Paediatr.* 73, 81-92.
<https://doi.org/10.1159/000277140>
- Guyton, 1990. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Sakit*. RGC, Jakarta.
- Guyton KZ, Rusyn I, Chiu WA, Corpet DE, van den Berg M., Ross MK, et al., 2018. Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identification. *Carcinogenesis* 39, 614-622,.
- Hales, D.B., 2002. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J. Reprod. Immunol.* 57, 3-18.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(02\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(02)00020-7)
- Harris, S., Shubin, S.P., Wegner, S., Van Ness, K., Green, F., Hong, S.W., Faustman, E.M., 2016. The presence of macrophages and inflammatory responses in an in vitro testicular co-culture model of male reproductive development enhance relevance to in vivo conditions. *Toxicol. In Vitro* 36, 210-215.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.08.003>

- Hotchkiss, A.K., Rider, C.V., Blystone, C.R., Wilson, V.S., Hartig, P.C., Ankley, G.T., Foster, P.M., Gray, C.L., Gray, L.E., 2008. Fifteen years after “Wingspread”--environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 105, 235–259. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn030>
- Jenkins, T.G., Aston, K.I., Meyer, T.D., Hotaling, J.M., Shamsi, M.B., Johnstone, E.B., Cox, K.J., Stanford, J.B., Porucznik, C.A., Carrell, D.T., 2016. Decreased Fecundity and Sperm DNA Methylation Patterns. *Fertil. Steril.* 105, 51-7.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.013>
- Jirtle, R.L., Skinner, M.K., 2007. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat. Rev. Genet.* 8, 253–262. <https://doi.org/10.1038/nrg2045>
- Jones R.E., Lopez K.H., 2013. *Human Reproductive Biology.* Academic Press, Cambridge, MA, USA.
- Kimball, J. W, 1983. *Biologi Edisi Kelima Jilid 2.* Erlangga, Jakarta.
- Kitamura, A., Miyauchi, N., Hamada, H., Hiura, H., Chiba, H., Okae, H., Sato, A., John, R.M., Arima, T., 2015. Epigenetic alterations in sperm associated with male infertility. *Congenit. Anom.* 55, 133–144. <https://doi.org/10.1111/cga.12113>
- Ko, E.Y., Sabanegh, E.S., Agarwal, A., 2014. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil. Steril.* 102, 1518–1527. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.020>
- Kornbluth, S., Fissore, R., 2015. *Vertebrate Reproduction.* Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7, a006064. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006064>

- Kretschmer, X.C., Baldwin, W.S., 2005. CAR and PXR: Xenosensors of endocrine disrupters? *Chem. Biol. Interact.* 155, 111–128. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.06.003>
- Kretser, D. de, 2012. *Molecular Biology of the Male Reproductive System*. Elsevier.
- Lafuente, A., 2013. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. *Food Chem. Toxicol.* 59, 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.024>
- Laronda, M.M., Burdette, J.E., Kim, J.J., Woodruff, T.K., 2013. Recreating the female reproductive tract in vitro using iPSC technology in a linked microfluidics environment. *Stem Cell Res. Ther.* 4, S13. <https://doi.org/10.1186/scrt374>
- Lavranos, G., Balla, M., Tzortzopoulou, A., Syriou, V., Angelopoulou, R., 2012. Investigating ROS sources in male infertility: A common end for numerous pathways. *Reprod. Toxicol.* 34, 298–307. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.06.007>
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al., 2017. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 23, 646–659. <https://doi.org/PMID:28981654>, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>.
- Mancini, V., Pensabene, V., 2019. Organs-On-Chip Models of the Female Reproductive System. *Bioengineering* 6, 103. <https://doi.org/10.3390/bioengineering6040103>
- Mandrioli, D., Belpoggi, F., Silbergeld, E.K., Perry, M.J., 2016. Aneuploidy: a common and early evidence-based biomarker for carcinogens and reproductive toxicants. *Environ. Health* 15, 97. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0180-6>

- Masliukaite, I., Hagen, J.M., Jahnukainen, K., Stukenborg, J.-B., Repping, S., Veen, F. van der, Wely, M. van, Pelt, A.M.M. van, 2016. Establishing reference values for age-related spermatogonial quantity in prepubertal human testes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 106, 1652-1657.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.002>
- Matsumoto, T., Shiina, H., Kawano, H., Sato, T., Kato, S., 2008. Androgen receptor functions in male and female physiology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 12th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer - Part 2 (Athens, Greece, 13-16 September 2006) 109, 236-241.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.03.023>
- Mocarelli, P., Gerthoux, P.M., Needham, L.L., Patterson, D.G., Limonta, G., Falbo, R., Signorini, S., Bertona, M., Crespi, C., Sarto, C., Scott, P.K., Turner, W.E., Brambilla, P., 2011. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality. *Environ. Health Perspect.* 119, 713-718.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1002134>
- Müller, J., Skakkebaek, N.E., 1983. Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *Int. J. Androl.* 6, 143-156. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1983.tb00333.x>
- NIELSEN, C.T., SKAKKEBÆK, N.E., RICHARDSON, D.W., DARLING, J.A.B., HUNTER, W.M., JØRGENSEN, M., NIELSEN, A., INGERSLEV, O., KEIDING, N., MÜLLER, J., 1986. Onset of the Release of Spermatozoa (Supermarche) in Boys in Relation to Age, Testicular Growth, Pubic Hair, and Height*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62, 532-535. <https://doi.org/10.1210/jcem-62-3-532>

- Niwa, T., Murayama, N., Imagawa, Y., Yamazaki, H., 2015. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metab. Rev.* 47, 89–110. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1011658>
- NRC, 2017. Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations. National Academies Press, Washington, DC.
- Reis, M.M.S., Moreira, A.C., Sousa, M., Mathur, P.P., Oliveira, P.F., Alves, M.G., 2015. Sertoli cell as a model in male reproductive toxicology: Advantages and disadvantages. *J. Appl. Toxicol.* 35, 870–883. <https://doi.org/10.1002/jat.3122>
- Rezk BM,, Sikka S., 2011. Developmental and reproductive disorders: role of endocrine disruptors in testicular toxicity, In: *Reproductive and Developmental Toxicology*. Gupta RC, ed. ed. Elsevier, Academic Press, San Diego CA.
- Sabeti, P., Pourmasumi, S., Rahiminia, T., Akyash, F., Talebi, A.R., 2016. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int. J. Reprod. Biomed.* 14, 231–240.
- Scott, H.M., Mason, J.I., Sharpe, R.M., 2009. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr. Rev.* 30, 883–925. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0016>
- Semet, M., Paci, M., Saïas-Magnan, J., Metzler-Guillemain, C., Boissier, R., Lejeune, H., Perrin, J., 2017. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 5, 640–663. <https://doi.org/10.1111/andr.12366>
- Sharpe, R.M., Skakkebaek, N.E., 2008. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil. Steril.* 89, e33–e38. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.026>
- Siklenka, K., Erkek, S., Godmann, M., Lambrot, R., McGraw, S., Lafleur, C., Cohen, T., Xia, J., Suderman, M., Hallett, M.,

- Trasler, J., Peters, A.H.F.M., Kimmins, S., 2015. Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. *Science* 350, aab2006. <https://doi.org/10.1126/science.aab2006>
- Smith, M.T., Guyton, K.Z., Gibbons, C.F., Fritz, J.M., Portier, C.J., Rusyn, I., DeMarini, D.M., Caldwell, J.C., Kavlock, R.J., Lambert, P.F., Hecht, S.S., Bucher, J.R., Stewart, B.W., Baan, R.A., Coglianò, V.J., Straif, K., 2016. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 124, 713-721. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509912>
- Sørensen, K., Aksglaede, L., Petersen, J.H., Juul, A., 2010. Recent Changes in Pubertal Timing in Healthy Danish Boys: Associations with Body Mass Index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 263-270. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1478>
- Syaifuddin, 2006. *Anatomi Fisiologi Untuk Mahasiswa Keperawatan*. EGC, Jakarta.
- Tammen, S.A., Friso, S., Choi, S.-W., 2013. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol. Aspects Med.* 34, 753-764. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.018>
- Wan, H., Mruk, D.D., Wong, C.K., Cheng, C.Y., 2013. Targeting testis-specific proteins to inhibit spermatogenesis: lesson from endocrine disrupting chemicals. *Expert Opin. Ther. Targets* 17, 839-855. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.791679>
- Wang, R., Song, B., Wu, J., Zhang, Y., Chen, A., Shao, L., 2018. Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. *Int. J. Nanomedicine* 13, 8487-8506. <https://doi.org/10.2147/IJN.S170723>
- Wilson, V.S., Blystone, C.R., Hotchkiss, A.K., Rider, C.V., Gray, L.E., 2008. Diverse mechanisms of anti-androgen action: impact on male rat reproductive tract development. *Int. J.*

- Androl. 31, 178–187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00861.x>
- Woldemeskel M., 2017. Toxicologic pathology of the reproductive system. In: Reproductive and Developmental Toxicology. CA:Elsevier, Academic Press, San Diego, pp. 1209–1241.
- Wu, H., Hauser, R., Krawetz, S.A., Pilsner, J.R., 2015. Environmental Susceptibility of the Sperm Epigenome During Windows of Male Germ Cell Development. *Curr. Environ. Health Rep.* 2, 356–366. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0067-7>
- Yeung, B.H., Wan, H.T., Law, A.Y., Wong, C.K., 2011. Endocrine disrupting chemicals. *Spermatogenesis* 1, 231–239. <https://doi.org/10.4161/spmg.1.3.18019>
- Yoshida, M., Yoshida, K., 2011. Sperm chemotaxis and regulation of flagellar movement by Ca²⁺. *Mol. Hum. Reprod.* 17, 457–465. <https://doi.org/10.1093/molehr/gar041>
- Youngson, N.A., Whitelaw, E., 2008. Transgenerational Epigenetic Effects. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 9, 233–257. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164445>
- Zheng, S., Tian, H., Cao, J., Gao, Y., 2010. Exposure to di(n-butyl)phthalate and benzo(a)pyrene alters IL-1 β secretion and subset expression of testicular macrophages, resulting in decreased testosterone production in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 248, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.07.008>
- Zini, A., Sigman, M., 2009. Are Tests of Sperm DNA Damage Clinically Useful? Pros and Cons. *J. Androl.* 30, 219–229. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006908>

BAB 6

TOKSIKOLOGI PERKEMBANGAN

M. Rekar Sudirman S.Km M.kes

A. Pendahuluan

Toksikologi

Toksikan secara umum di definisikan sebagai bahan atau macam zat yang memberikan efek bagi organisme toksikan yang dipergunakan, seperti asbes, vinil klorida, formaldehida, dan benzena. Banyak informasi kejadian penyakit baik di kalangan pekerja maupun masyarakat terkait penggunaan bahan-bahan kimia tersebut merupakan penyebab dari atau berhubungan dengan timbulnya penyakit yang mereka derita. Peristiwa keracunan menyadarkan manusia bahwa ada risiko kesehatan, bahkan kematian, dalam menggunakan bahan kimia.

Toksikologi sebagai ilmu yang mempelajari racun atau diistilahkan toksikologi berarti 'ilmu racun'. Kata toksik adalah merupakan kata serapan dari bahasa Inggris *toxic* 'beracun' dan berkombinasi dengan logos 'ilmu'. Kata *toxic* sendiri berasal dari bahasa Latin *toxicus* 'racun' (poison). Asal kata itu berasal dari Yunani kuno *toxikon*, yang dipakai pada anak panah yang diselupkan pada bahan beracun. Toksikologi, dengan demikian, berhubungan dengan toksikos 'busur' dan *toxikon* 'celupan anak panah', dua kata Latin yang dipergunakan pada masa silam ketika anak panah yang dipakai untuk berperang mengandung racun (Klaassen, 2001).

sekitar setengah dari kematian ini, diikuti oleh kanker sistem saraf pusat, jaringan lunak, ginjal, dan tulang (ACS, 1980).

E. Daftar Pustaka

- Klaassen, C., 2001. *asarett and Doull`s Toxicology. The Basic Science of Poisons*. Keenam penyunt. New York: Mc Graw-Hill.
- Santrock, J., 2009. *Child Development*. kedua belas penyunt. New York: McGraw-Hill.
- Papalia, D., S.W., O. & Feldman, R., 2009. *Human Development*. Kesembilan penyunt. New York: McGraw-Hill Companies, Inc..
- Daele, V. d., 1976. *Psikologi Perkembangan*. Jakarta: Elizabeth B.Hurlock.
- Monks, F., P., K. & Haditoro, S. R., 2002. *Psikologi Perkembangan*. Jogjakarta: Gadjah Mada university Press.
- Dodge, D., Colker, L. & Heroman, C., 2002. *he Creative Curriculum for Preschool..* Keempat penyunt. Washington DC: Teaching Strategies, Inc.
- Soemirat, J., 2010. *Epidemiologi Lingkungan*. Bandung: Gadjah Mada University Press.
- Ariens, E., Mutschler, E. & Simonis, A., 1987. *Toksikologi Umum*. Jogjakarta: Gadjah Mada University Press.
- Mukono, H., 2005. *oksikologi Lingkungan*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Connel, D. W. & Miller, G. J., 1995. *imia dan Ekotoksikologi Pencemaran*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Wirasuta, 2006. *Toksikologi Umum*. Bandung: Universitas Udayana.
- Harley, K. G. et al., 2010. PBDE concentrations in women's serum and fecundability.. *Environmental. Health Perspective*, Volume 118, p. 699-704.

- Fithri, N. K., 2018. *Hubungan Paparan dan Dosis*. Jakarta: Universitas Esa Unggul.
- Doull, J., 1980. *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Kedua penyunt. New York: Macmillan Publishing.
- Castellan, G. W., 1971. *Physical Chemistry University of Maryland*. Kedua penyunt. Maryland: Addison Wesley Publishing Company.
- Lu, F. C., 2001. *Toksikologi Dasar*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Cassaret & Douls, 1995. *Toxikologi The Basic science of poisons*. Kesembilan penyunt. New York: Mc Graw-Hill.
- Collins, L. et al., 2003. The Androgen Receptors in Spermatogenesis. *Cytogenet Genome Res*, 103(3), pp. 299-301.
- Fabro, S., Shull, G. & Brown, N., 1982. ndeks teratogenik relatif dan potensi teratogenik: Usulan komponen penilaian risiko toksisitas perkembangan. *Mutagen*, Volume 2, pp. 61-76.
- Brinster, R., 1975. Pengujian teratogen menggunakan embrio mamalia preimplantasi . *Metode Deteksi Agen Lingkungan Yang Menghasilkan Cacat Bawaan*, Volume 1, pp. 113-124.
- (ACS), A. C. S., 1980. *Fakta & Angka Kanker*, New York: Markas Besar Nasional, American Cancer Society, Inc..

BAB

7

UJI REPROTOKSIK SECARA IN VITRO

apt. Khairuddin, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Penelitian telah menunjukkan bahwa paparan harian terhadap berbagai produk, baik bahan kimia atau alami, dapat menyebabkan kerusakan permanen pada kesehatan reproduksi. Oleh karena itu perlu digunakan serangkaian uji untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran suatu produk. Sebagian besar tes toksikologi reproduksi dilakukan secara *in vivo*. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, berbagai metode kultur sel, termasuk sel dan jaringan induk embrio telah dikembangkan dengan tujuan mengurangi penggunaan hewan dalam uji toksikologi (Guerreiro *et al.*, 2019).

Toksisitas reproduksi mengacu pada potensi bahan kimia atau obat untuk mempengaruhi sistem reproduksi, termasuk kemampuan untuk hamil dan menjaga kehamilan yang sehat. Toksisitas reproduksi sangat penting dipertimbangkan dalam pengembangan obat dan penilaian keamanan, karena dapat memiliki implikasi yang signifikan bagi kesehatan dan kesejahteraan pasien, serta generasi masa depan. Toksisitas reproduksi dapat bermanifestasi dalam berbagai cara, termasuk penurunan kesuburan, perubahan kadar hormon, dan efek samping pada perkembangan janin. Toksisitas reproduksi juga dapat memiliki jangka panjang termasuk peningkatan risiko kanker dan penyakit lainnya (Ahmed, 2023).

memutuskan bagaimana kita akan mengetahui model itu cukup baik untuk mendekati kenyataan (Scialli *et al.*, 2018).

Kesimpulan

Meskipun memiliki akurasi prediksi 70-80% (Genschow *et al.*, 2002), penerapan metode *in vitro* tervalidasi dalam toksikologi perkembangan regulasi masih belum diterima secara luas, karena belum merepresentasikan eksperimen pengganti hewan atau manusia. Namun demikian, industri farmasi telah menggunakan metode EST khususnya, karena kinerjanya yang baik dan kemudahannya digunakan, dan juga uji WEC tikus dan kultur embrio ikan zebra (Niethammer *et al.*, 2022).

D. Daftar Pustaka

- Ahmed, F. (2023) 'Importance and Challenges of Reproductive Toxicity Testing in Drug Development', *Journal of Pharmacology and Toxicological Studies*, 11(1), pp. 3-4. doi: 10.4172/2322-0139.11.1.002.
- Guerreiro, D. D. *et al.* (2019) 'In vitro culture systems as an alternative for female reproductive toxicology studies', *Zygote*, 27(2), pp. 55-63. doi: 10.1017/S0967199419000042.
- Hood, R. D. (2005) *Experimental approaches to evaluate mechanisms of developmental toxicity, Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach*. Paul Street, London EC2A 4LQ, UK. Simultaneously: Informa Healthcare. doi: 10.3109/9781841848211.002.
- M. Luijten, A. de Vries, A. Opperhuizen, A. H. P. (2016) *Alternative methods in reproductive toxicity testing: state of the art*. Bilthoven.
- Niethammer, M. *et al.* (2022) 'In vitro models of human development and their potential application in developmental toxicity testing', *Development (Cambridge, England)*, 149(20), pp. 1-6. doi: 10.1242/dev.200933.
- Scialli, A. R. *et al.* (2018) 'Rethinking developmental toxicity testing: Evolution or revolution?', *Birth Defects Research*,

110(10), pp. 840–850. doi: 10.1002/bdr2.1212.

Spielmann, H. (2009) 'The way forward in reproductive/developmental toxicity testing', *ATLA Alternatives to Laboratory Animals*, 37(6), pp. 641–656. doi: 10.1177/026119290903700609.

Xu, Y. *et al.* (2016) 'Use of an organotypic mammalian in vitro follicle growth assay to facilitate female reproductive toxicity screening', *Reproduction, Fertility and Development*, 28(9), pp. 1295–1306. doi: 10.1071/RD14375.

BAB

8

UJI TERATOGENIK

apt. Sitti Rahimah, S. Farm., M. Si.

A. Pendahuluan

Uji toksisitas merupakan bagian dari uji farmakologi yang dilakukan untuk mengetahui batas keamanan paparan suatu zat terhadap tubuh manusia. Studi ini memberikan gambaran akumulasi dosis dapat berdampak pada tubuh manusia, seperti efek toksik, karsinogenik, teratogenik, mutagenik, maupun efek toksik lainnya. Dalam bidang penelitian, informasi ini dapat diperoleh dari percobaan yang menggunakan hewan uji sebagai model (*in vivo*), yang dirancang untuk sejumlah uji toksisitas. Uji toksisitas *in vivo* pada hewan dilakukan sebagai bukti bahwa sediaan uji itu aman untuk digunakan sampai batas dosis tertentu. Pilihan uji tergantung pada tujuan penggunaan suatu zat, lama penggunaan, dan risiko paparan terhadap manusia (bpom, 2020).

Dalam pengobatan klinis wanita hamil, teratogenesis merupakan masalah utama. Perubahan bentuk sel, jaringan, dan organ yang disebabkan oleh perubahan fisiologi dan biokimia dikenal sebagai teratogenik. Teratogen adalah zat atau senyawa apapun (obat, zat kimia, polutan, virus, atau fisik) yang dapat menyebabkan perubahan bentuk atau fungsi organ dalam perkembangan janin. Jika sebuah senyawa teratogen diberikan pada masa organogenesis kehamilan, senyawa tersebut akan berdampak teratogenik pada organisme. (Mulyani et al., 2020)

D. Daftar Pustaka

- Barr, D.B., Bishop, A., Needham, L.L., 2007. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. *Reprod. Toxicol.* 23, 260–266.
- BPOM, R., 2020. Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. Peratur. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10.
- Bpom, R.I., 2014. Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo. Jkt. Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Repub. Indones.
- Cora, M.C., Kooistra, L., Travlos, G., 2015. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicol. Pathol.* 43, 776–793.
- Evans, G.O., 2009. *Animal clinical chemistry: a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers.* CRC Press.
- Keith, L., Moore, A., Agur, A.M.R., 2009. *Clinically oriented anatomy.* Lippincott Williams & Wilkins.
- McElhatton, P.R., 1999. Principles of teratogenicity. *Curr. Obstet. Gynaecol.* 9, 163–169.
- Mulyani, T., Ida Julianti, C., Sihombing, R., 2020. Tinjauan Pustaka: Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik Pada Obat Herbal. *J Farm Udayana* 9, 31.
- OECD, 2018. Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.

TENTANG PENULIS



Kartini. Penulis lahir di Surabaya pada tanggal 20 April 1980. Penulis merupakan dosen tetap di Poltekkes Kemenkes Kendari. Penulis telah menyelesaikan pendidikan S3 di Fakultas Kedokteran Konsentrasi Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.



dr. Kinik Darsono, MMed. Ed. lahir di Karanganyar, pada 15 April 1971. Tercatat sebagai lulusan Pendidikan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan melanjutkan studi S2 Medical Education di Universitas Indonesia. Selain sebagai Dokter juga seorang Programmer yang meraih Australia Award untuk aplikasi mobile Tuberculosis Eradication dan meraih beberapa penghargaan di berbagai bidang lainnya.



Dra. Dwi Astuti Sih Apsari, M.Kes. Dosen Program Studi Kesehatan Masyarakat, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Banten. Penulis lahir pada tanggal 2 Mei 1964 di Malang. Penulis adalah dosen tetap program studi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Banten. Menyelesaikan studi S1 di Program Studi Pendidikan Tata Rias Jurusan Pendidikan Kesejahteraan Keluarga (PKK) Fakultas Teknik dan

Pendidikan Kejuruan (FPTK) IKIP Jakarta dan melanjutkan studi S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat di Universitas Airlangga, sambil menekuni karier sebagai tenaga edukatif di IKIP Malang dan kemudian Universitas Negeri Malang (UM). Aktivitas menulis dilakukan setelah menjadi dosen di IKIP Malang dan Universitas Negeri Malang (UM), meski terbatas pada penulisan bahan ajar untuk penggunaan di kelas dan bahan bacaan untuk mahasiswa. Selain itu, penulis bergabung dengan kelompok Insan Kesehatan Menulis dan berkolaborasi dalam buku tentang *Filosofi Kesehatan Masyarakat, Pendidikan dan Promosi Kesehatan*, lalu tentang *Kesehatan dan Keselamatan Kerja Rumah Sakit*. Sekarang penulis berkontribusi dalam bentuk sumbangan tulisan untuk buku *Toksikologi dan Reproduksi*.



dr. Novi Aryanti, M.M., M.K.M. Lahir di Polman, Sulawesi Barat, pada 18 November 1983. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin. Wanita yang kerap disapa Novi ini adalah anak dari pasangan (Alm) Senlong (ayah) dan Lince (ibu). Novi Aryanti adalah dosen fakultas kesehatan di Universitas Sulawesi Barat.



Apt. Yuri Pratiwi Utami, S.Farm., M.Si. lahir di Ujungpandang, pada 7 Oktober 1988. Ia tercatat sebagai lulusan

Universitas Muslim Indonesia (S1 Farmasi). Universitas Hasanuddin (Profesi Apoteker & S2 Farmasi). Wanita yang kerap disapa Yuri ini adalah anak dari pasangan Usman Asri (ayah) dan Nuraeni (ibu). **Yuri Pratiwi Utami** seorang akademisi/ dosen di bidang Biologi Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFA) Makassar dan sebagai Apoteker Penanggung Jawab di Apotek Sentosa Farma.



M. Rekar Sudirman, S. Km, M. Kes lahir di Kolaka, pada 10 February 1992. Tercatat sebagai lulusan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin dengan Konsentrasi Keselamatan dan Kesehatan Kerja (K3). Rekar nama panggilan akrabnya, bukanlah pendatang baru dalam bidang K3 aktif bekerja selain sebagai pengajar dan praktisi di perusahaan Multinasional, rekar juga aktif untuk ikut terlibat sebagai practioner dalam bidang pendidikan anak dan juga masalah *stunting*.



Apt. Khairuddin, S.Si., M.Si. lahir di Maros, pada 10 Januari 1988. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin (S1, S2, dan Apoteker). Tercatat sebagai dosen bidang Biologi Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar dan telah menerbitkan beberapa Artikel penelitian pada Jurnal Nasional dan Internasional. Saat ini tengah menempuh pendidikan S3

di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.



Apt. Sitti Rahimah, S.Farm., M.Si.

Lahir di Soppeng-Sulawesi Selatan, pada tanggal 2 Mei 1987. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar (2010) dan juga telah menyelesaikan pendidikan profesi Apoteker (apt) dan Magister Farmasi (M.Si) di Universitas Setia Budi Surakarta (2012). Wanita yang kerap disapa Rahimah/Ima ini adalah anak dari pasangan Abd. Rahman (ayah) dan Maryam (ibu). **Sitti Rahimah** Sekarang aktif sebagai Dosen tetap Yayasan Al-Marisah Madani di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar sejak tahun 2013. Bab ini merupakan karya pertamanya dalam menulis buku referensi, semoga bermanfaat.