

**DAFTAR ISI**

Sampul luar ..... i

Sampul dalam ..... ii

Halaman Prasyarat Gelar..... iii

Halaman pengesahan ..... iv

Halaman Penetapan Panitia Penguji ..... v

Ucapan Terimakasih ..... vi

Ringkasan ..... xii

Abstrak..... xvi

Daftar isi ..... xvii

Daftar tabel ..... xxii

Daftar gambar ..... xxiii

Daftar lampiran ..... xxv

Daftar arti lambang, singkatan dan istilah ..... xxvi

**BAB 1 PENDAHULUAN ..... 1**

1.1 Latar belakang ..... 1

1.2 Rumusan masalah ..... 8

1.3 Tujuan ..... 9

1.4 Manfaat ..... 10

**BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA ..... 12**

2.1 Konsep Folikulogenesis..... 12

2.1.1 Folikulogenesis ..... 13

2.1.2 Tahap Perkembangan Folikel ..... 15

2.1.3 Proses Pembentukan Oosit ..... 21

2.1.4	Jumlah dan Kualitas Oosit .....	23
2.2	Rokok .....	23
2.2.1	Definisi Perokok.....	25
2.2.2	Klasifikasi Perokok .....	26
2.2.3	Bahan yang Terkandung dalam Asap Rokok .....	27
2.2.4	Asap Rokok sebagai Radikal Bebas .....	30
2.2.5	Asap Rokok dan Stres Oksidatif .....	35
2.3	Asap Rokok terhadap kadar MDA.....	40
2.4	Peran GnRH Dalam Folikulogenesis .....	43
2.4.1	Regulasi Sekresi FSH-LH Oleh GnRH.....	46
2.5	HSP.....	48
2.5.1	Fungsi HSP .....	51
2.5.2	Sintesis HSP .....	55
2.6	Peran SMAD 3 dalam Folikulogenesis .....	57
2.7	Peran <i>Growth Differentiation Factor (GDF-9)</i> .....	59
2.8	Rokok dan Apoptosis .....	61
2.9	Hewan Coba Penelitian .....	62
2.9.1	Mencit Mus Musculus .....	62
2.9.2	Sistem Reproduksi mencit .....	63
2.9.3	Penelitian Paparan Asap Rokok pada Hewan Coba .....	64
	<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>	<b>66</b>
3.1	Kerangka konseptual .....	66
3.2	Hipotesis .....	70

<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>72</b>
4.1 Jenis dan rancangan penelitian .....	72
4.2 Populasi dan besar sampel .....	73
4.2.1 Populasi .....	73
4.2.2 Sampel .....	73
4.2.3 Besar sampel .....	73
4.3 Variabel penelitian dan Definisi Operasional .....	74
4.3.1 Klasifikasi variabel .....	74
4.3.2 Definisi operasional .....	75
4.4 Materi penelitian .....	76
4.5 Instrumen penelitian .....	76
4.6 Lokasi dan waktu penelitian .....	78
4.6.1 Lokasi penelitian .....	78
4.6.2 Waktu penelitian .....	78
4.7 Prosedur pengumpulan dan pengolahan data .....	78
4.7.1 Pengolahan dan analisis data .....	82
4.7.2 Analisis Jalur.....	83
4.8 Kerangka Operasional .....	84
4.9 Etika Penelitian dan Pemanfaatan Hewan Coba .....	87
<b>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>86</b>
5.1 Pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar MDA pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	86
5.2 Pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar GnRh pada mencit	

	<i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	87
5.3	Pengaruh paparan asap rokok terhadap kadar HSP70 pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	88
5.4	Pengaruh paparan asap rokok terhadap ekspresi Smad3 pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	90
5.5	Pengaruh paparan asap rokok terhadap ekspresi GDF9 pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	92
5.6	Pengaruh paparan asap rokok terhadap indeks apoptosis sel teka pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	94
5.7	Pengaruh paparan asap rokok terhadap indeks apoptosis sel oosit pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	96
5.8	Pengaruh paparan asap rokok terhadap folikulogenesis pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	97
5.9	Analisis jalur mekanisme gangguan folikulogenesis pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> .....	98
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b> .....		100
6.1	Kadar MDA pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok .....	100
6.2	Kadar GnRH pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok .....	102
6.3	Ekspresi HSP 70 di sel teka pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	105
6.4	Ekspresi Smad 3 di sel granulosa pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	107

6.5	Ekspresi GDF9 di sel oosit pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	110
6.6	Indeks apoptosis di sel teka pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	113
6.7	Indeks apoptosis di sel oosit pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	115
6.8	Jumlah folikel pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	118
6.9	Mekanisme folikulogenesis pada mencit <i>Mus Musculus Balb/c</i> akibat paparan asap rokok.....	121
6.10	Temuan Baru .....	124
6.11	Keterbatasan Penelitian .....	124
<b>BAB 7 PENUTUP .....</b>		<b>126</b>
7.1	Kesimpulan .....	126
7.2	Saran .....	127
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>128</b>
Lampiran .....		139

**DAFTAR TABEL**

Tabel 4.1 Definisi Operasional ..... 75

Tabel 5.1 Kadar MDA dengan metode ELISA ..... 86

Tabel 5.2 Kadar GnRH dengan metode ELISA ..... 87

Tabel 5.3 Ekspresi HSP 70 di sel teka dengan metode IHC ..... 88

Tabel 5.4 Ekspresi Smad 3 di sel granulosa dengan metode IHC ..... 90

Tabel 5.5 Ekspresi GDF-9 di sel oosit dengan metode IHC ..... 92

Tabel 5.6 Indeks apoptosis di sel teka dengan metode TUNEL Essay..... 94

Tabel 5.7 Indeks apoptosis di sel oosit dengan metode TUNEL Essay..... 96

Tabel 5.8 Jumlah folikel dengan metode HE ..... 97

Tabel 5.9 Analisis jalur mekanisme gangguan folikulogenesis akibat paparan asap  
rokok .....98

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Ovarium .....	12
Gambar 2.2 Bagian Ovarium .....	13
Gambar 2.3 Tahapan Perkembangan Folikel Ovarium.....	14
Gambar 2.4 Diagram Ilustrasi Perubahan Histologis dari Folikel Preantral .....	16
Gambar 2.5 Folikel Sekunder Normal .....	18
Gambar 2.6 Fotomikrograf Folikel Antral .....	20
Gambar 2.7 Mekanisme Perkembangan Oosit .....	22
Gambar 2.8 Asap Rokok dan radikal Bebas .....	29
Gambar 2.9 Proses Pembentukan radikal Bebas .....	33
Gambar 2.10 Peran Enzim Scavenger dalam mencegah Strs Oksidatif .....	38
Gambar 2.11 Proses Terjadinya peroksidasi Lipid .....	42
Gambar 2.12 Produksi Estrogen oleh Folikel .....	45
Gambar 2.13 Regulasi Endokrin dalam Sistem reproduksi .....	47
Gambar 2.14 Peran HSP dalam Apoptosis .....	56
Gambar 2.15 Peran Smad3 terhadap FSHr .....	58
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual .....	66
Gambar 4.1 Desain Penelitian .....	72
Gambar 4.2 Kerangka Analisis Jalur .....	83
Gambar 4.2 Kerangka Operasional .....	84
Gambar 5.1 Hasil imunohistokimia perbedaan ekspresi HSP 70 di sel teka pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan .....	89
Gambar 5.2 Hasil imunohistokimia perbedaan ekspresi Smad3 di sel granulosa	

pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan .....	91
Gambar 5.3 Hasil imunohistokimia perbedaan ekspresi GDF9 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan .....	93
Gambar 5.4 Hasil <i>TUNNEL Essay</i> perbedaan indeks apoptosis di sel oosit pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan .....	95
Gambar 5.5 Hasil <i>TUNNEL Essay</i> perbedaan indeks apoptosis di sel oosit pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan .....	96
Gambar 5.6 Hasil <i>hematoxylin eosin</i> jumlah folikel pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan .....	98
Gambar 5.7 Model mekanisme gangguan folikulogenesis akibat paparan asap rokok .....	99
Gambar 6.1 Mekanisme gangguan folikulogenesis akibat paparan asap rokok .....	127



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Layak Etik .....	139
Lampiran 2 Jadwal penelitian.....	133
Lampiran 3 Surat Ijin Penelitian.....	134
Lampiran 4 Accepted Jurnal .....	142
Lampiran 5 Kurva Normal MDA dan GnRH .....	143
Lampiran 6 MDA ELISA Kit.....	144
Lampiran 7 GnRH ELISA Kit.....	150
Lampiran 8 HSP70 IHK Kit.....	157
Lampiran 9 Smad 3 IHK Kit .....	158
Lampiran 10 GDF9 IHK Kit .....	159
Lampiran 11 Apoptosis TUNNEL ESSAY Kit.....	164
Lampiran 12 Petunjuk Langkah Pemeriksaan IHK.....	169
Lampiran 13 Hasil Uji Statistik .....	172

**DAFTAR ARTI, LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH**

<i>ACTH</i>	: <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
<i>ALE</i>	: <i>Advanced Lipoxidation End Products</i>
<i>AMH</i>	: <i>Anti Mullerian Hormone</i>
<i>AMP</i>	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
<i>ATP</i>	: <i>Adenosine Trifosfat</i>
<i>BMP</i>	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
<i>cAMP</i>	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
<i>CAT</i>	: <i>Katalase</i>
<i>CNS</i>	: <i>Central Nervus System</i>
<i>CuZnSOD</i>	: <i>Copper and Zinc Superoxide Dismutase</i>
<i>CRF</i>	: <i>Corticotropin Releasing Factor</i>
<i>DNA</i>	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
<i>D&amp;E</i>	: <i>Dilatasi dan Evakuasi</i>
<i>D&amp;X</i>	: <i>Dilatasi dan Ekstraksi</i>
<i>EDTA</i>	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
<i>ELISA</i>	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
<i>ETS</i>	: <i>Environmet Tobacco Smoke</i>
<i>FSH</i>	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
<i>FSHR</i>	: <i>Follicle Stimulating Hormone Reseptor</i>
<i>FeSOD</i>	: <i>Iron Superoxide Dismutase</i>
<i>FOXO</i>	: <i>Forkhead Box O</i>
<i>GDF</i>	: <i>Growth Differentiation Factor</i>
<i>GnRH</i>	: <i>Gonadotropine Releasing Hormone</i>
<i>GPx</i>	: <i>Glutation Peroksidase</i>
<i>H<sub>2</sub>O</i>	: <i>Air</i>
<i>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></i>	: <i>Hydrogen Peroksida</i>
<i>Hb</i>	: <i>Haemoglobin</i>
<i>HCG</i>	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
<i>HClO</i>	: <i>Asam Hipoklorat</i>
<i>HE</i>	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
<i>HIV</i>	: <i>Human Immuno Deficiencyvirus</i>
<i>HSF</i>	: <i>Heat Shock Transcripion Factor</i>
<i>HSP</i>	: <i>Heat Shock Protein</i>
<i>HSR</i>	: <i>Heat Shock Response</i>
<i>HPHT</i>	: <i>Hari Pertama Haid Terakhir</i>
<i>IHC</i>	: <i>Immunohistochemistry</i>
<i>INGCAT</i>	: <i>International Non Government Coalition Against Tobacco</i>
<i>KGf</i>	: <i>Keratynocyte Growth Factor</i>
<i>KL</i>	: <i>Kit Ligan</i>
<i>LDL</i>	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
<i>LH</i>	: <i>Luteinizing Hormone</i>
<i>LHCGR</i>	: <i>Luteinizing Hormone Choriogonadotropin Receptor</i>
<i>LOO<sup>-</sup></i>	: <i>Radikal Lipid Peroksil</i>
<i>MDA</i>	: <i>Malondialdehyde</i>

<i>MHC</i>	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
<i>MnSOD</i>	: <i>Manganese Superoxide Dismutase</i>
<i>nAChRs</i>	: <i>Nicotinic Acetylcholine Receptors</i>
<i>NADH</i>	: <i>Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen</i>
<i>NADPH</i>	: <i>Nikotinamid Adenin Dinukleotida Phosfat</i>
<i>NBT</i>	: <i>Nitro Blue Tetrazolium</i>
<i>NIH</i>	: <i>National Institute of Health</i>
<i>NKsel</i>	: <i>Natural killer sel</i>
<i>NO</i>	: <i>Nitrogen Oksida</i>
<i>NO*</i>	: <i>Radikal Nitric Oksida</i>
<i>O<sub>2</sub></i>	: <i>Oksigen</i>
<i>O<sub>2</sub><sup>-</sup></i>	: <i>Superoksida</i>
<i>O<sub>3</sub></i>	: <i>Ozon</i>
<i>OH*</i>	: <i>Radikal Hidroksil</i>
<i>PAH</i>	: <i>Polinuklir Aromatika Hidrokarbon</i>
<i>PDGF</i>	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
<i>PGC</i>	: <i>Primordial Germ Cell</i>
<i>PH</i>	: <i>Potensial Hidrogen</i>
<i>RNA</i>	: <i>Ribo Nucleid Acid</i>
<i>ROS</i>	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
<i>RSIA</i>	: <i>Rumah Sakit Ibu dan Anak</i>
<i>SDF</i>	: <i>Dtromal Derived Factor</i>
<i>SHBG</i>	: <i>Sex Hormone Binding Globuline</i>
<i>SOD</i>	: <i>Superoksida Dismutase</i>
<i>SSP</i>	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
<i>SHBG</i>	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
<i>TNF<math>\alpha</math></i>	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
<i>TNF<math>\beta</math></i>	: <i>Tumor Necrosis Factor Beta</i>
<i>TORCH</i>	: <i>Toxoplasmosis Rubella Cytomegalovirus</i>
<i>TRADD</i>	: <i>TNF/fas Reseptor-Associated Death Domain Proteins</i>
<i>USG</i>	: <i>Ultra Sonography</i>
<i>VTA</i>	: <i>Ventral Tegmental Area</i>
<i>WHO</i>	: <i>World Health Organization</i>