

# book chapter

*by Waris Biologi*

---

**Submission date:** 25-Jan-2022 11:51AM (UTC+0900)

**Submission ID:** 1747551105

**File name:** Artikel\_bookchapter\_Waris.pdf (170.23K)

**Word count:** 4044

**Character count:** 25473

## **Efek Teratogenik Diazepam Terhadap Fetus Sebagai Sumber Belajar Berbasis STEAM**

Waris

Pendidikan Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan

Universitas PGRI Argopuro Jember

Email: dwaris668@gmail.com

### **Abstrak**

Malformasi kongenital dapat terjadi karena faktor lingkungan, faktor genetik, dan konsumsi obat. Faktor genetik menyebabkan malformasi kongenital karena adanya mutasi kromosom. Jika mutasi terjadi pada kromosom seks, maka malformasi tersebut dapat diturunkan kepada keturunannya, tetapi jika mutasi terjadi pada kromosom autosomal, maka malformasi tersebut terjadi hanya pada individu itu sendiri. Mengonsumsi obat-obatan yang termasuk golongan depresan SSP oleh ibu-ibu yang sedang hamil juga dapat menyebabkan malformasi kongenital. Periode perkembangan embrio yang sangat rentan akan terjadinya malformasi kongenital yaitu pada periode gastrulasi, karena pada periode ini sedang terjadi perkembangan organogenesis. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek teratogenik diazepam terhadap malformasi kongenital fetus (*cleft lip dan cleft palate*). Objek penelitian menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*). Metode penelitian menggunakan rancangan acak kelompok dengan variasi frekuensi (F) pemberian diazepam per oral dengan dosis terapi 0,252 mg, dan variasi waktu (T) pemberian diazepam perhari peroral dengan dosis terapi 0,252 mg. Analisis data hasil penelitian menggunakan analisis statistik Anava faktorial, dan jika terdapat perbedaan yang bermakna maka dilangsungkan dengan uji-t. Hasil analisis ANAVA dua jalur pada data hasil penelitian pada faktor variasi frekuensi (F) perlakuan per hari dan variasi waktu (T) pemberian diazepam pada masa bunting tertentu memberikan efek teratogenik yang bermakna. Juga adanya efek teratogenik dari interaksi antara variasi frekuensi dengan variasi waktu perlakuan. Melalui Uji-t dapat diketahui pula bahwa adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan pada variasi frekuensi dan antar kelompok perlakuan pada variasi waktu. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber belajar dengan pendekatan STEAM.

**Kata kunci: malformasi kongenital, teratogenik diazepam, STEAM**

### **Malformasi Kongenital**

Malformasi kongenital, anomali kongenital, dan cacat lahir adalah istilah yang sama maknanya, yang digunakan untuk menerangkan kelainan struktural, perilaku, faal, dan kelainan metabolik yang terdapat pada waktu lahir.

Beberapa faktor risiko yang berperan dalam timbulnya kelainan kongenital menurut Mitayani Purwoko (2019) adalah nutrisi, konsumsi obat, usia orang tua dan lingkungan. Sedangkan menurut T.W. Sadler dan Joko Suyono, (1999) sebagai Faktor penyebab dari malformasi kongenital adalah :

- Faktor genetik, seperti kelainan kromosom dan gen-gen mutan (15%);
- Faktor lingkungan (10%);
- Gabungan antara pengaruh lingkungan dengan genetik (20-25 %);
- Belum diketahui (40-60%).

Malformasi kongenital yang disebabkan oleh perubahan kromosom dapat terjadi pada perubahan kromosom autosomal (kromosom tubuh) maupun pada kromosom seks. Jika terjadi perubahan pada kromosom tubuh, maka perubahan itu hanya akan terjadi pada individu itu sendiri dan tidak diturunkan kepada turunannya. Jika yang terjadi perubahan pada kromosom seks, maka perubahan itu akan diturunkan kepada keturunannya (Corebima, 2000).

Terjadinya malformasi kongenital pada prinsipnya tergantung pada faktor periode perkembangan embrio yang bersamaan dengan peristiwa primer, yaitu periode kritis dan periode sensitif. Periode kritis adalah tahap tertentu perkembangan embrio dimana sistem morfogenetik sangat mudah terkena pengaruh luar. Sedangkan periode sensitif adalah tahap tertentu perkembangan embrio dimana sel-sel yang sedang berdiferensiasi sangat sensitif terhadap bahan toksik tertentu. Tahap kritis untuk timbulnya cacat pada umumnya terjadi selama periode organogenesis (Bambang Rahino S., 1986).

Perkembangan embrio yang sangat rentan terjadinya malformasi kongenital yaitu pada tahap diferensiasi yang terjadi pada minggu ketiga pada manusia dan hari ke 5-8 pada tikus (Karl Theiler: 1983). Pada tahap ini sering disebut juga tahap **gastrulasi**, yaitu proses yang membentuk ketiga lapisan germinal pada embryo (ektoderm, mesoderm, dan entoderm). Dari masing-masing lapisan ini akan berkembang seluruh jaringan akan membentuk tubuh organisme beserta organ-organnya.

Lapisan **ektoderm** membentuk organ dan struktur-struktur yang memelihara hubungan dengan dunia luar: (a) susunan saraf pusat; (b) sistem saraf tepi; (c)

epitel sensorik telinga, hidung, mata; dan lidah; (d) kulit, termasuk rambut dan kuku; dan (e) kelenjar hipofisis, kelenjar mammae, dan kelenjar keringat serta email gigi. Lapisan **mesoderm** membentuk sistem pembuluh, yaitu jantung, pembuluh nadi, pembuluh balik, pembuluh getah bening, dan semua sel darah dan sel getah bening. Di samping itu ia membentuk sistem kemih kelamin: ginjal, gonad, dan saluran-salurannya (tetapi tidak termasuk kandung kemih). Akhirnya limpa dan kortek adrenal juga merupakan derivat mesoderm. Lapisan **entoderm** menghasilkan lapisan epitel saluran pencernaan, saluran pernafasan, dan kandung kemih. Lapisan ini juga membentuk parenkim tiroid, kelenjar paratiroid, hati, dan kelenjar pankreas. Akhirnya lapisan epitel kavum timpani dan tuba eustachius juga berasal dari entoderm.

Dari keterangan di atas, jelas bahwa sebagian besar organ dan sistem organ terbentuk pada periode minggu ke-3 hingga ke-8 pada manusia. Oleh karena itu, masa ini disebut masa awal organogenesis dan sangat penting untuk perkembangan normal. Populasi-populasi sel induk membangun setiap sel primordia, dan interaksi-interaksi ini sangat peka terhadap gangguan pengaruh genetik dan pengaruh lingkungan. Dengan demikian, masa ini adalah masa terjadinya kebanyakan cacat lahir struktural yang tampak nyata.

### **Efek Teratogenik Diazepam**

Diazepam merupakan salah satu turunan dari benzodiazepam yang merupakan golongan obat hipnotik-sedatif. Hipnotik-sedatif merupakan golongan obat depresan susunan saraf pusat (SSP) yang relatif tidak selektif, mulai dari yang ringan yaitu yang menyebabkan tenang atau kantuk, menidurkan, hingga yang berat yaitu hilangnya kesadaran, keadaan anestesi, koma dan mati, bergantung pada dosis (Anthony .Trevor & Walter L.Way, 1995; Metta Sinta SW & Tony Handoko SK, 1995).

Diazepam termasuk obat yang teratogenik yaitu mempunyai kemampuan untuk menimbulkan kelainan bawaan pada bayi (kongenital), termasuk malformasi dan kelainan fungsional minor maupun mayor (Lukman Hakim, 1999, Bambang Rahino S., 1986). Efek teratogenik yang paling lazim ialah abortus spontan,

malformasi bawaan, perlambatan pertumbuhan janin dan perkembangan mental, *karsinogenesis* dan *mutagenesis* (Lukman Hakim, 1999). Adapun faktor penyebab teratogenesis adalah: 20% karena faktor genetik, 10% faktor kromosom, 70% faktor lingkungan termasuk makanan, obat-obatan, infeksi dan sebagainya (Bambang Rahino S., 1986).

Penggunaan diazepam dengan frekuensi yang semakin banyak dapat mengakibatkan kelainan kongenital yang semakin tinggi pula. Hal ini disebabkan karena waktu paruh diazepam yang cukup lama yaitu 20-50 jam, sehingga apabila penggunaan diazepam dalam variasi frekuensi yang semakin tinggi akan mengakibatkan terakumulasi diazepam di dalam plasma darah juga semakin tinggi. Seperti hasil penelitian yang ditulis oleh Risto Erkkola dan Jussi Kanto (1972) yang menggunakan dua kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri dari 3 orang pasien. Kelompok pertama di beri perlakuan dengan diazepam 10 mg selama 2 kali sehari, sedangkan kelompok kedua diberi perlakuan dengan diazepam 10 mg sebanyak 4 kali sehari. Dari hasil pengamatannya menunjukkan konsentrasi diazepam pada kelompok pertama sebesar 491 ng per ml plasma, sedangkan pada kelompok kedua sebesar 601 ng per ml plasma.

Semakin lama seseorang mengkonsumsi diazepam selama masa hamil, maka akan semakin banyak pula periode organogenesis yang terkena dampaknya, sehingga dimungkinkan akan semakin tinggi pula kelainan kongenital yang ditimbulkan oleh obat tersebut. Seperti hasil penelitian Peter Tyrer, David Rutherford dan Tony Hugett, (1983) yang menunjukkan bahwa semakin lama seseorang mengkonsumsi diazepam, maka akan semakin tinggi pula menunjukkan gejala putus obat (*withdrawal symptoms*). Jika diazepam dikonsumsi oleh wanita hamil dapat mengakibatkan kelainan kongenital (Thomas H. Shepard, 1986). Dari data-data retrospektif diketahui bahwa penggunaan diazepam pada ibu-ibu selama kehamilannya menunjukkan 417 anak-anak dengan berbagai kelainan kongenital (Czeizel, 1988). Dalam hal yang berbeda penggunaan diazepam pada ibu-ibu selama kehamilan trimester pertama dengan frekuensi 3 kali tercatat 1427 anak-anak dengan variasi kelainan kongenital (Bracken & Holford, 1981). Tidak

dupublikasikan hasil study dengan ibu-ibu yang menggunakan diazepam selama kehamilan trimester pertama tercatat 611 anak-anak dengan *cleft lip* dengan atau tanpa *cleft palate* atau hanya *cleft palate* (Rosenberg et al., 1983). Penggunaan diazepam pada ibu-ibu selama kehamilannya menunjukkan 417 anak-anak dengan berbagai kelainan kongenital (Czeizel, 1988).

Efek lain yang ditimbulkan oleh diazepam selain sedative dan hipnotik adalah: anestesi, efek Antikonvulsan, relaksasi Otot, efek atas fungsi respiratorius dan kardiovaskular, efek pada saluran cerna, (Metta Sinta SW & Tony Handoko SK, 1995)

Efek teratogenesis dilaporkan menyebabkan *deformasi fetus* setelah menggunakan diazepam selama kehamilan trimester pertama (Mohamed Izham, 2001; Lukman Hakim, 2001). Dari hasil penelitian retrospektif tercatat adanya peningkatan yang signifikans dalam insiden *cleft palate* dan *cleft lip dan palate* pada ibu-ibu yang mengkonsumsi diazepam semasa kehamilan trimester pertamanya (Antonio Addis, at.al, 2000; Saxen and Saxen, 1975). Dalam hal yang berbeda penggunaan diazepam pada ibu-ibu selama kehamilan trimester pertama dengan frekuensi 3 kali tercatat 1427 anak-anak dengan variasi kelainan kongenital (Bracken & Holford, 1981). Penggunaan diazepam pada wanita hamil dengan diazepam selama trimester ketiga mengakibatkan *apnea*, *hypotonia*, dan *hypothermia* pada kelahiran pertamanya (Gillberg, 1977; Speight, 1977; Laegreid et al., 1992a). Sedangkan pada mencit, tikus dan kucing menyebabkan abnormalitas fungsi dan biokimia pada sistem saraf pusat dalam kelahirannya (Weber, 1985; Kellog et al., 1993; Rodrigue-Zafra et al., 1993; Perez-Laso et al., 1994).

Untuk mengetahui efek teratogenik diazepam terhadap malformasi kongenital (*cleft lip* dan *cleft palate*) dapat dilakukan penelitian pada hewan coba yaitu tikus (*Rattus norvegicus*) dengan rancangan penelitian sebagai berikut:

1. Variasi frekuensi (F) pemberian diazepam peroral dengan dosis terapi 0,252 mg yang terdiri dari 4 tingkat yaitu :
  - F0 : Kontrol
  - F1 : satu kali sehari/pagi

F2 : dua kali sehari/pagi dan siang

F3 : tiga kali sehari/pagi,siang dan sore

2. Variasi waktu (T) pemberian diazepam perhari peroral dengan dosis terapi 0,252 mg yang terdiri dari 3 kategori waktu yaitu :

T1 : pada hari ke 6,7 dan 8 masa bunting

T2 : pada hari ke 6,7,8,9,10,11 masa bunting

T3 : pada hari ke 6,7,8,9,10,11,12,13 dan 14 masa bunting

Prosedur pengumpulan datanya adalah: tikus betina yang berumur 5 minggu ditempatkan dalam kandang tanpa perlakuan untuk beradaptasi sampai umur 7-8 minggu. Jika diketahui sedang mengalami siklus estrus, maka dikawinkan dengan menempatkan tikus jantan 1 ekor untuk 4 ekor betina. Setelah terjadi perkawinan yang ditandai dengan adanya *vaginal plug* atau dengan hapusan vagina akan tampak sel-sel epitel yang bertanduk atau dengan adanya spermatozoa, tikus dipindahkan pada kelompok masing-masing sesuai dengan rancangan penelitian. Adanya tanda *vaginal plug* atau adanya spermatozoa pada hapusan vagina dihitung sebagai hari pertama masa bunting. Pada masa bunting tertentu perlakuan diberikan kepada masing-masing tikus pada kelompok sesuai dengan rancangan penelitian, peroral dengan menggunakan disposable syringe/jarum injeksi yang ujungnya dibulatkan. Untuk kontrol dengan frekuensi nol hanya diberi aquadest pada saat perlakuan. Masa bunting tikus adalah 20-22 hari, maka pada hari ke 19 masa bunting dilakukan pembedahan pada induk tikus untuk dilakukan pengamatan tentang: jumlah resorpsi, jumlah anak yang mengalami kelainan kongenital.

Berdasarkan hasil analisis data penelitian tentang jumlah resorpsi janin tikus dapat diketahui sebagaimana tampak pada tabel 1.

Tabel 1: Rangkuman ANAVA Dua Jalur Tentang Jumlah Resorpsi

Sumber	JK	DK	RK	F	P
Antar F	11.400	3	3.800	19.000	2.917E-08
Antar T	3.633	2	1.817	9.083	4.513E-04
Inter FT	3.300	6	0.550	2.750	0.0223
Dalam	9.600	48	0.200		
Total	27.933	59			

Dengan menggunakan tingkat kepercayaan  $\alpha = 0.05$ , nilai-nilai F tabel berturut-turut adalah :

$$F_{A(3;48;0,05)} = 2,60; \quad F_{B(2;48;0,05)} = 3,00; \quad F_{C(6;48;0,05)} = 2,10$$

Sedangkan nilai-nilai F hitung seperti tertera pada tabel 1 adalah :

$$F_A = 19.000; \quad F_B = 9.083; \quad F_C = 2.750. \text{ Maka dapat dikatakan bahwa :}$$

- Antar F atau antar frekuensi pemberian diazepam perhari pada masa bunting ada perbedaan yang sangat bermakna.
- Antar T atau antar variasi waktu pemberian diazepam pada masa bunting ada perbedaan yang sangat bermakna.
- Interaksi antara F dan T yaitu antara frekuensi pemberian diazepam perhari dengan variasi waktu pada masa bunting terdapat perbedaan yang bermakna.

Sedangkan hasil analisis Uji-t adalah sebagai berikut:

- Dalam hal jumlah resorpsi janin tikus, pada variasi frekuensi perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar variasi frekuensi (F) pada variasi waktu (T1, T2 dan T3). Ada perbedaan yang bermakna antar variasi waktu (T) pada perlakuan variasi frekuensi (F0 dan F3), sedangkan pada variasi frekuensi (F1 dan F2) tidak ada perbedaan yang bermakna antar variasi waktu perlakuan. Juga terdapat perbedaan yang bermakna pada interaksi antara interaksi variasi frekuensi dengan variasi waktu.

Hasil analisis data penelitian tentang persentase kelainan kongenital (*cleft lip* dan *cleft palate*) anak tikus tampak pada tabel 2.

Tabel 2: Rangkuman ANAVA Dua Jalur Tentang Persentase Kelainan Kongenital (*cleft lip* dan *cleft palate*) Pada Anak Tikus

Sumber	JK	DK	RK	F	P
Antar F	3190.601	3	1063.534	37.086	1.530E-12
Antar T	499.338	2	249.669	8.706	5.943E-04
Inter FT	408.839	6	68.140	2.376	.0433
Dalam	1376.534	48	28.678		
Total	5475.312	59			

Dengan menggunakan tingkat kepercayaan  $\alpha = 0.05$ , nilai-nilai F tabel berturut-turut adalah:

$$F_{A(3;48;0,05)} = 2,60; \quad F_{B(2;48;0,05)} = 3,00; \quad F_{C(6;48;0,05)} = 2,10$$

Sedangkan nilai-nilai F hitung seperti tertera pada tabel 2 adalah:

$F_A = 37.086$ ;  $F_B = 8.706$ ;  $F_C = 2.376$ . Maka dapat dikatakan bahwa:

Dari tabel tersebut di atas dapat diketahui bahwa:

- Antar F atau antar frekuensi pemberian diazepam perhari pada masa bunting ada perbedaan yang sangat bermakna.
- Antar T atau antar variasi waktu pemberian diazepam pada masa bunting ada perbedaan yang sangat bermakna.
- Interaksi antara F dan T yaitu antara frekuensi pemberian diazepam perhari dengan variasi waktu pada masa bunting terdapat perbedaan yang bermakna.

Sedangkan hasil analisis uji-t adalah:

- Dalam hal persentase kelainan kongenital (*cleft lip* dan *cleft palate*) janin tikus, pada variasi frekuensi perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar variasi frekuensi (F) pada variasi waktu (T1, T2 dan T3). Ada perbedaan yang bermakna antar variasi waktu (T) pada perlakuan variasi frekuensi (F0 dan F2), sedangkan pada variasi frekuensi (F1 dan F3) tidak ada perbedaan yang bermakna antar variasi waktu perlakuan. Juga terdapat perbedaan yang bermakna pada interaksi antara interaksi variasi frekuensi dengan variasi waktu.

Timbulnya efek teratogenik diazepam yang diberikan peroral pada dosis terapi dengan variasi frekuensi (F) perlakuan perhari dengan variasi waktu (T) perlakuan pada masa bunting dikarenakan: hasil metabolisme diazepam di dalam tubuh induk akan diperoleh bahan metabolit aktif yang dapat menimbulkan terjadinya perubahan-perubahan kondisi sel embrio dan dapat pula mempengaruhi perubahan-perubahan genetik, sehingga embrio tidak dapat tumbuh dan mengalami kematian di dalam kandungan. Sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kelainan kongenital dapat disebabkan oleh interaksi beberapa faktor, baik antara beberapa gen atau pun antara faktor genetik dan lingkungan (Bambang Rahino. S, 1986).

Metabolit aktif yang dihasilkan di dalam tubuh induk tikus, juga dapat mengakibatkan supresor terhadap susunan saraf pusat dan menghambat neuron induk tikus itu sendiri. Dengan tersupresornya susunan saraf pusat dan terinhibisinya neuron induk tikus akan menghambat proses produksi *growth hormon* dari plasenta untuk embrio, dengan demikian pertumbuhan embrio juga akan terganggu. Selain itu dengan terinhibisinya neuron pada induk tikus dapat mengakibatkan proses transfer materi yang berupa zat makanan dari induk ke dalam tubuh embrio terganggu bahkan bisa terhenti, maka dengan demikian dapat menimbulkan pertumbuhan tubuh embrio terhambat.

Diazepam dan GABA yang aktif akan berikatan dengan reseptor GABA. Pengikatan ini akan mengakibatkan pembukaan kanal  $\text{Cl}^-$ . Dengan membukanya kanal  $\text{Cl}^-$  memungkinkan masuknya  $\text{Cl}^-$  ke dalam sel, sehingga dapat menghambat neuron dari SPP janin yang semestinya sudah dapat berfungsi. Tetapi dengan terinhibisinya neuron tersebut maka proses produksi hormon-hormon pertumbuhan janin dapat terganggu yang akhirnya akan mengganggu pula pertumbuhan janin itu sendiri.

Selain itu, di dalam sel  $\text{Cl}^-$  akan berikatan dengan ion  $\text{H}^+$  sebagai hasil penguraian dari  $\text{HCO}_3^-$  sehingga terbentuk  $\text{HCl}$  dan  $\text{CO}_3^{2-}$ , dengan terbentuknya  $\text{HCl}$  maka mengakibatkan keasaman yang tinggi di dalam sel. Dengan keasaman yang tinggi dapat menimbulkan membran sel tidak mudah tereksitasi dan potensial elektrolit yang tinggi. Hal ini mengakibatkan kerja sel untuk menghasilkan hormon-hormon pertumbuhan dapat terganggu, maka proses pertumbuhan juga dapat terganggu. Bahkan dengan keasaman yang tinggi dan potensial elektrolit yang tinggi dapat mengakibatkan nekrosis.

Metabolit aktif yang merembes ke dalam embrio melalui plasenta kemudian terakumulasi di dalam tubuh embrio dan bersifat toksik. Karena pada trimester pertama masa kehamilan merupakan periode kritis yaitu periode yang sangat mudah terpengaruh oleh faktor eksteren, maka bahan teratogen yang bersifat toksik tadi akan mempengaruhi pertumbuhan embrio, bahkan dapat mengakibatkan kematian janin. Sesuai dengan teori bahwa banyak faktor atau teratogen yang dapat mempengaruhi pertumbuhan janin, akan tetapi akibatnya

tidak perlu berupa kelainan yang mencolok. Pada keadaan tertentu bahan teratogen dapat demikian beracun atau dapat mempengaruhi susunan alat-alat vital janin demikian beratnya, sehingga menimbulkan kematian atau resorpsi. Resorpsi pun kadang-kadang demikian sempurna sehingga yang tampak hanya plasenta saja (Bambang Rahino S, 1986).

Didalam kehamilan tidak ada periode yang aman dalam perkembangan embrio. Walaupun periode yang paling rentan adalah pada periode tri mester pertama, tetapi pada periode-periode berikutnya juga masih memungkinkan terjadinya gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan embrio, karena terjadinya gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan embrio akan tergantung pada sumber teratogen, lamanya bahan teratogen itu berpengaruh, periode pertumbuhan dan perkembangan embrio. Jika bahan teratogen pengaruhnya sangat kuat, maka akan menimbulkan kematian atau resorpsi janin, tetapi jika pengaruh bahan teratogen sedemikian ringannya sehingga janin mampu hidup terus tetapi sebagian organ tubuhnya mengalami gangguan pertumbuhannya sehingga menimbulkan kecacatan (Bambang Rahino S, 1986).

Diazepam merupakan salah satu obat yang bersifat teratogen, dan secara struktur kimia, diazepam mempunyai sistem cincin datar yang mengandung mustrad nitrogen yang dapat menyusup diantara pasangan-pasangan basa DNA terutama akan bereaksi dengan gugusan guanin sehingga menghambat proses transkripsi (Robert W. McGilvery dan GERAL W. Goldstein, 1996). Dengan terhambatnya proses transkripsi ini dapat mengakibatkan gangguan pada proses pembentukan senyawa-senyawa protein fungsional maupun protein struktural, terutama protein untuk struktur kanal  $Cl^-$ . Dengan tidak sempurnanya struktur kanal  $Cl^-$ , maka mengakibatkan ion  $Cl^-$  yang masuk tidak terkontrol dan akhirnya keasaman di dalam sel cukup tinggi, yang akhirnya dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan embrio, yang apabila gangguan itu sangat kuat dapat mengakibatkan kematian atau resorpsi, dan apabila gangguan itu ringan dapat menimbulkan kecacatan pada janin.

Semakin lama perlakuan dan semakin banyak frekuensi perlakuan dapat mengakibatkan semakin banyak pula bahan teratogen yang terakumulasi di dalam

tubuh embryo, hal ini dapat mengakibatkan semakin banyak pula gangguan-gangguan terhadap kerja hormon pertumbuhan, sehingga semakin menurun berat badan anak tikus, semakin banyak terjadi resorpsi, semakin banyak pula janin yang mengalami kelainan kongenital. Seperti hasil penelitian lain yang menyatakan bahwa semakin tinggi frekuensi pemberian diazepam ke dalam tubuh akan semakin tinggi konsentrasinya di dalam plasma (Risto Erkkola dan Jussi Kanto,1972). Juga ada penelitian lain yang menyatakan bahwa pemberian suatu bahwan teratogen dengan rentangan waktu yang semkain lama pada masa kehamilan, maka akan semakin tinggi pula kecacatan dan jumlah kelainan kongenitalnya (Abdul Ghoni, 1995).

### **Pemanfaatan Hasil Penelitian sebagai Sumber Belajar**

Dalam pendidikan, STEAM adalah pendekatan terintegrasi yang menggabungkan mata pelajaran Sains, Teknologi, Teknik, Seni dan Matematika sebagai sarana mengembangkan penyelidikan siswa, komunikasi dan pemikiran kritis selama pembelajaran (Starzinski, 2017).

Pembelajaran yang menggunakan pendekatan *STEAM* menyediakan metode belajar yang terintregrasi, interaktif dan efektif yang dikombinasikan dengan pembelajaran mandiri dan kerja kelompok. Dasar dari pembelajaran dengan pendekatan *STEAM* terletak pada pembelajaran inkuiri dan pemikiran kritis. Kedua hal tersebut berbasis proses yang berarti proses saat mengajukan pertanyaan, proses menimbulkan rasa ingin tahu, dan proses menemukan solusi dari suatu masalah. Inti dari pembelajaran *STEAM* adalah menjadikan siswa lebih aktif dan kreatif dalam menemukan solusi masalah (Estu Miyarso: 2019).

Langkah-langkah perancangan pembelajaran inovatif dengan pendekatan *STEAM* difokuskan pada komponen RPP yang terkait langsung dengan unsur *STEAM*, yaitu: Tujuan Pembelajaran, Materi Pembelajaran, Metode Pembelajaran, Media Pembelajaran, Sumber Belajar, Langkah-langkah Pembelajaran, dan Penilaian Hasil Pembelajaran.

Merumuskan tujuan pembelajaran dengan pendekatan *STEAM* perlu menekankan keterampilan berpikir tingkat tinggi atau *HOTS (Higher Order of*

*Thinking Skill*), dan merupakan pembelajaran yang menerapkan model *Problem Based Learning (PBL)* atau *Project based Learning (PjBL)*.

Materi pelajaran sebagai ilmu pengetahuan atau menjadi bidang utama dibanding unsur *STEAM* lainnya. Menurut Permendikbud No.22 Tahun 2016, disebutkan bahwa materi pembelajaran harus memuat fakta, konsep, prinsip, dan prosedur yang relevan, dan ditulis dalam bentuk butir-butir sesuai dengan rumusan IPK (Indikator Pencapaian Kompetensi).

Model-model pembelajaran yang cocok untuk pendekatan pembelajaran *STEAM* antara lain: Pembelajaran Berbasis Inkuiri (*Inquiry-Based Learning*); Pembelajaran Berbasis Penemuan (*Discovery Based Learning*), Pembelajaran Berbasis Masalah (*Problem Based Learning*) dan Pembelajaran Berbasis Proyek (*Project Based Learning*) (Musfiqon & Nurdyansyah, 2015). Adapun metode pembelajaran yang sesuai dengan pendekatan *STEAM* yaitu: Tanya Jawab, Diskusi, Eksperimen, Demonstrasi, Simulasi Inquiry, dan lainnya yang mengedepankan aktivitas kolaborasi antara siswa dan guru.

Menentukan sumber belajar dalam pembelajaran *STEAM*. Pertama adalah pendekatan "*by design*" dan kedua adalah pendekatan "*by utilization*". Pada pendekatan *by design*, tujuan pembelajaran dijadikan sebagai acuan. Sedangkan pendekatan *by utilization*, kondisi dan kesiapan atau keberadaan fasilitas TIK-nya itulah yang dijadikan sebagai patokan. Jadi, dalam pendekatan *by utilization*, kita berangkat dari apa yang kita miliki atau apa yang ada di sekolah maupun lingkungan sekitar (Chaeruman, 2008).

Langkah-langkah pembelajaran terdiri dari 3 tahapan yaitu pendahuluan, inti, dan penutup. Pada setiap tahapan harus mengimplementasikan *STEAM*. *Science* (pengetahuan) di sampaikan atau di informasikan mulai tahap pendahuluan sampai tahap penutup. *Technology* digunakan untuk menampilkan pengetahuan atau untuk melakukan pengamatan terhadap informasi pengetahuan. *Engineering* digunakan untuk mengamati objek *science*. *Art* atau seni ditunjukkan melalui kemampuan dan keterampilan dalam mengkomunikasikan hasil pengamatan dan hasil diskusi. *Mathematics* merupakan kemampuan yang ditunjukkan dalam menganalisis hasil pengamatan yang dilakukan secara teliti dan cermat.

Penilaian terhadap proses dan hasil pembelajaran yang menerapkan pendekatan *STEAM* hampir sama dengan proses penilaian pembelajaran pada umumnya. Penilaian pembelajaran selalu mengacu pada Indikator Pencapaian Kompetensi dan Tujuan Pembelajarannya serta materi yang telah disampaikan. Teknik dan instrumen serta tahapan penilaian yang digunakan juga sama. Hal yang membedakan penilaian pembelajaran berbasis *STEAM* yaitu pola pendekatan apa yang akan dipilih. Apakah memilih pola pendekatan tertanam ataukah memilih pola pendekatan terpadu.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Ghoni; 1995; *Efek Teratogenik Organofosfat (diazinon) Terhadap Anak Mencit (Mus musculus)*; Thesis Pasca Sarjana Universitas Airlangga; Surabaya.
- Anthony J.Trevor dan Walter L.Way. 1995. *Hipnotik-Sedativa*. Dalam Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi 3, Jakarta : EGC, hlm.287-300.
- Antonio Addis, at.al, 2000, *Can we use anxiolytics during pregnancy without anxiety*, [Http://WWW.matherisk.org/updates/mar00.php3](http://WWW.matherisk.org/updates/mar00.php3).
- Bambang Rahino S. 1986. *Masalah Pengaruh Lingkungan Pada Perkembangan Embrio* (Pidato Pengukuhan Guru Besar). Surabaya : UNAIR Press. 6-15
- Bracken & Holford. 1981. *Diazepam*. In (Friedman J.M. Janine E Polifka). *Teratogenic risk: The effect of Drugs on The Fetus and Nursing Infant*. London : The Johns Hopkins Press. p 204
- <sup>12</sup> Chaeruman, U. A., 2008, *Rencana Pembelajaran Yang Mengintegrasikan Teknologi Informasi Dan Komunikasi*. Pustekom: Jakarta
- Corebima, AD.,2000, *Genetika Mutasi dan Rekombinan*, Malang: JurusanBiologi FPMIPA Universitas Negeri Malang.
- <sup>6</sup> Czeizel. 1976. *Diazepam, phenytoin and etiology of cleft lip and-or-cleft palate*. *Lancet* 1 : 810
- Estu Miyarso, 2019, *Modul 4 Perancangan Pembelajaran inovatif*, Jakarta: Pengembang Substansi PPG Pedagogik.
- <sup>13</sup> Gillberg C. 1977. *Floppy infant syndrome and maternal diazepam*. *Lancet* 2 : 244

11  
Karl Theiler. 1983. *Embriology*. in (Henry L.Foster et al); *The Mouse in Biomedical Research; Volume III. Normative Biology, Immunology, and Husbandry*; Academic Press Inc; San Diego, California; pp. 121-129

10  
Kemendikbud. Permendikbud No 22 tahun 2016 Tentang Standar Kompetensi Lulusan Pendidikan Dasar Dan Menengah (2016). Jakarta

Lukman Hakim. 2001. *Obat dan Kehamilan*.  
[Http://www.angelfire.com/id/piogama/obathamil.html](http://www.angelfire.com/id/piogama/obathamil.html).

Metta Sinta Sari Wiria dan Tony Handoko SK. 1995. *Hipnotik-Sedatif dan Alkohol. Dalam* (Sulistia G.Ganiswarna, dkk). *Anestetik : Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4, Jakarta : FK.UI. hlm.124-133.

Miller and Becker. 1975. *Diazepam (Valium-R)*. In (Thomas H.Shepard). *Teratogenick : Catalog of Teratogenic Agents*. London : The Johns Hopkins Press. p 186

Mitayani Purwoko, 2019, Faktor Risiko Timbulnya Kelainan Kongenital, *Magna Medika Vol. 6 No.1 Februari 2019.p 51-56*

Mohamed Izgam Mohamed Ibrahim. 2001. Ubat : *Risiko terhadap janin*.  
<http://prn.usm.my/bulletin/racun/1997/um7.html>

Musfiqon, H., & Nurdyansyah, 2015, Pendekatan Pembelajaran Saintifik. Sidoarjo: Nizamia Learning Center.

Peter Tyrer, Tony Huggett, Rutherford David; 1981; *Benzodiazepam withdrawal symptoms and propanolol*; *Lancet* 1:520-522.

Perez-Liso C.,Valencia A.,Rodriguez-Zafra M.et al. 1994. *Diazepam*. In (Friedman J.M. Janine E Polifka). *Teratogenic risk: The effect of Drugs on The Fetus and Nursing Infant*. London : The Johns Hopkins Press. p 206

Risto Erkkola dan Jussi Kanto; 1972; *Diazepam and Breast-feeding*; *Lancet* June 3 1972 p.1235.

2  
Rosenberg et al. 1983. *Diazepam*. In (Friedman J.M. Janine E Polifka). *Teratogenic risk: The effect of Drugs on The Fetus and Nursing Infant*. London : The Johns Hopkins Press. p 204

2  
Rodrigue-Safra et al. 1993. *Diazepam*. In (Friedman J.M. Janine E Polifka). *Teratogenic risk: The effect of Drugs on The Fetus and Nursing Infant*. London : The Johns Hopkins Press. p 206

Robert W McGilvery dan GERAL W. Goldstein; 1996; *Biokimia Suatu Pendekatan Fungsional*; Edisi ketiga; Surabaya; Airlangga University Press; Hal.128.

<sup>6</sup> Saxen I. And Saxen L. 1975. *Association between maternal intake of diazepam and oral cleft*. *Lancet* 2 : 498

<sup>3</sup> Starzinski, 2017, *Foundational Elements Of A Steam Learning Model For Elementary School*. [https://digitalcommons.hamline.edu/hse\\_all/4349](https://digitalcommons.hamline.edu/hse_all/4349)

Speight ANP. 1977. *Flopy-infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam*. *Lancet* 2 : 878

Sadler TW, 1997, *Embriologi Kedokteran*, alih bahasa, Joko Suyono; editor, Devy H. Ronardy, Jakarta: EGC.

Thomas H. Shepard. 1986. *Catalog of Teratologic Agents*. Fifth Edition. London : The Johns Hopkins Press. p xxii

<sup>2</sup> Weber. 1985. *Diazepam*. In (Friedman J.M. Janine E Polifka). *Teratogenic risk: The effect of Drugs on The Fetus and Nursing Infant*. London : The Johns Hopkins Press. p 206

# book chapter

---

## ORIGINALITY REPORT

---

<b>11</b> %	%	%	<b>11</b> %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

---

## PRIMARY SOURCES

---

<b>1</b>	Submitted to Universitas Jember Student Paper	2%
<b>2</b>	Submitted to Durham Technical Community College Student Paper	2%
<b>3</b>	Submitted to Universitas Negeri Jakarta Student Paper	2%
<b>4</b>	Submitted to Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Student Paper	1%
<b>5</b>	Submitted to Pascasarjana Universitas Negeri Malang Student Paper	1%
<b>6</b>	Submitted to University of Newcastle upon Tyne Student Paper	1%
<b>7</b>	Submitted to iGroup Student Paper	1%
<b>8</b>	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta	1%

9 Submitted to Universitas Negeri Surabaya The State University of Surabaya <1 %  
Student Paper

---

10 Submitted to Universitas Riau <1 %  
Student Paper

---

11 Submitted to Univerza v Ljubljani <1 %  
Student Paper

---

12 Submitted to Universitas Esa Unggul <1 %  
Student Paper

---

13 Submitted to University of Northumbria at Newcastle <1 %  
Student Paper

---

14 Submitted to Sultan Agung Islamic University <1 %  
Student Paper

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off