

**PENGARUH VARIASI LAMA PEMAPARAN ASAP OBAT  
ANTI NYAMUK BAKAR TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI PARU TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) JANTAN  
GALUR WISTAR**

**SKRIPSI**

**M. DOLI REZA LUBIS**

**200610026**



**universitas  
MALIKUSSALEH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH  
LHOKSEUMAWE  
JANUARI 2024**

**PENGARUH VARIASI LAMA PEMAPARAN ASAP OBAT  
ANTI NYAMUK BAKAR TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI PARU TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvergicus*) JANTAN  
GALUR WISTAR**

**SKRIPSI**

Diajukan ke Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh  
sebagai pemenuhan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran

*Oleh*

**M. DOLI REZA LUBIS**

**200610026**



**universitas  
MALIKUSSALEH**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH  
LHOKSEUMAWE  
JANUARI 2024**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
Dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk  
telah saya nyatakan benar

Nama : M. Doli Reza Lubis

NIM : 200610026



Tanda tangan :

Tanggal : 22 Januari 2024

**Judul Skripsi**                                    **PENGARUH VARIASI LAMA  
PEMAPARAN ASAP OBAT ANTI NYAMUK  
BAKAR TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI PARU TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR  
WISTAR**

**Nama Mahasiswa**                                **M. DOLI REZA LUBIS**

**Nomor Induk Mahasiswa**                     **200610026**

**Program Studi**                                   **KEDOKTERAN**

**Fakultas**                                         **KEDOKTERAN**

**Menyetujui  
Komisi Penguji**

**Pembimbing I**

**(dr. Mulyati Sri Rahayu, M. Si)**  
**NIP. 19830405 200912 2 007**

**Pembimbing II**

**(dr. Khairunnisa Z, M.Biomed)**  
**NIP. 19870821 201404 2 001**

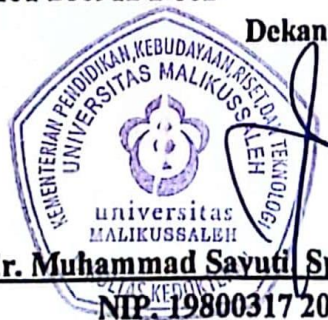
**Penguji I**

**(dr. Rizka Sofia, MKT)**  
**NIP. 19800101 200912 2 002**

**Penguji II**

**(Vera Novalia, S. Si, M. Sc)**  
**NIP. 19860909 201903 2 017**

**Dekan**



**(dr. Muhammad Sayuti Sp. B, Subsp. BD (K))**  
**NIP. 19800317 200912 1 002**

**Tanggal Sidang: 22 Januari 2024**

## ABSTRAK

Pencemaran udara dapat berasal dari aktivitas manusia seperti penggunaan obat anti nyamuk bakar. Asap obat anti nyamuk bakar berbahan baku utama turunan senyawa *pyrethroid* berupa *allethrin* menjadi sumber pembentuk radikal bebas yang dapat merusak struktur alveolus paru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi paru tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. Metode penelitian yang digunakan adalah *True Experimental* dengan desain *Post-Test Only Control Group Design*. Sampel tikus wistar jantan berjumlah 24 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok normal tanpa perlakuan, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 yang dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari, 7 jam/hari, dan 9 jam/hari selama 21 hari. Penilaian histopatologi paru dinilai menggunakan *Modified Manja Roegnik Score*. Hasil uji *Kruskal – Wallis* terdapat pengaruh asap obat anti nyamuk bakar terhadap perbedaan kerusakan pada kelompok normal dan perlakuan ( $p < 0,001$ ). Uji *post hoc Mann - Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ( $P < 0,05$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan kerusakan histopatologi paru tikus yang dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar dengan waktu yang bervariasi, dengan kerusakan terberat terjadi pada kelompok yang dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari.

*Kata Kunci* : obat anti nyamuk bakar, *Allethrin*, histopatologi paru, tikus wistar

## ABSTRACT

Air pollution can come from human activities such as using anti-mosquito coils. Smoke from anti-mosquito burns is made from compound derivatives as the main raw material *pyrethroid* form *allethrin* becomes a source of free radical formation which can damage the structure of the lung alveoli. This study aims to determine the effect of variations in the length of exposure to anti-mosquito fuel smoke on the histopathological picture of rat lungs (*Rattus norvegicus*) Wistar strain male. The research method used is *True Experimental* by design *Post-Test Only Control Group Design*. The sample of 24 male Wistar rats were divided into 4 groups, namely the normal group without treatment, treatment groups 1, 2, and 3 which were exposed to anti-mosquito burnt smoke for 5 hours/day, 7 hours/day, and 9 hours/day for 21 days. Lung histopathological assessment was assessed using *Modified Manja Roegnik Score*. Test results *Kruskal – Wallis* There was an effect of anti-mosquito coil smoke on the difference in damage between the normal and treatment groups ( $p < 0.001$ ). Test *post hoc Mann - Whitney* showed significant differences between groups ( $P < 0.05$ ). The conclusion of this study was that there were differences in the histopathological damage to the lungs of mice exposed to anti-mosquito smoke for varying times, with the heaviest damage occurring in the group exposed to anti-mosquito smoke for 9 hours/day.

*Keywords: anti-mosquito coils, Allethrin, lung histopathology, Wistar rats*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dirampungkan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh. Peneliti menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, sejak masa awal perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi peneliti untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, peneliti mengucapkan terima kasih banyak kepada :

- 1) **dr. Muhammad Sayuti, Sp.B, Subsp. BD (K).** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh.
- 2) **dr. Khairunnisa Z, M. Biomed.** selaku Kepala Program Studi Kedokteran Universitas Malikussaleh dan pembimbing 2 yang telah menyediakan waktu, Tenaga, pikiran, arahan, bimbingan, saran, serta dukungan kepada peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 3) **dr. Mulyati Sri Rahayu, M. Si.** selaku dosen pembimbing 1 yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran, arahan, bimbingan, saran, serta dukungan kepada peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 4) **dr. Rizka Sofia, MKT.** selaku dosen penguji 1 yang telah memberi petunjuk, saran, dan masukan untuk kelengkapan penelitian ini.
- 5) **Ibu Vera Novalia, S. Si, M. Sc.** selaku dosen penguji 2 yang telah memberi petunjuk, saran, dan masukan untuk kelengkapan penelitian ini.
- 6) **dr. Juwita Sahputri, MKT.** selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, motivasi, dan perhatian kepada peneliti dalam menjalani aktivitas akademik.
- 7) Orang tua penulis ayahanda **Perdana Lubis**, Ibunda **Sutri Yenti**, Saudara penulis **Danti Anggrina L** dan **Delpian Iswandi**, keponakan penulis **Ceisyha Hanum Asheeqa** dan **Shakeela Naziha Mahreen** yang selalu memberi doa, cinta, kasih sayang, dukungan, dan perhatian serta pengorbanan yang begitu besar baik berupa material maupun moril yang tidak akan bisa peneliti balas sampai kapanpun.

- 8) Rekan sepenelitian peneliti **Maulia Azda** dan **Eva Vidella**, serta teman-teman yang telah membantu peneliti dalam penelitian ini dan juga memberikan semangat dan doa agar penulis sukses dalam menjalani pendidikan.
- 9) Seluruh staff pengajar, civitas akademika yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu dalam kata pengantar.

Akhir kata, peneliti berharap semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melindungi dan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Lhokseumawe, Januari 2024

M. Doli Reza Lubis



## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>x</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Pertanyaan Penelitian .....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1 Tujuan umum .....	4
1.4.2 Tujuan khusus .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1 Manfaat teoritis .....	5
1.5.2 Manfaat praktis .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Obat Anti Nyamuk .....	6
2.1.1 Definisi obat anti nyamuk .....	6
2.1.2 Jenis-jenis obat anti nyamuk .....	6
2.1.3 Kandungan obat anti nyamuk .....	7
2.1.4 Pengaruh obat anti nyamuk terhadap paru .....	8
2.2 Paru .....	10
2.2.1 Definisi paru .....	10
2.2.2 Embriologi paru .....	10
2.2.3 Struktur paru .....	11
2.2.4 Fisiologi paru .....	15
2.2.5 Kerusakan struktur paru .....	16
2.3 Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	17
2.3.1 Definisi tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	17
2.3.2 Taksonomi tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	18
2.3.3 Data biologis tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	18
2.3.4 Prinsip penelitian hewan coba .....	19
2.4 Kerangka Teori .....	21
2.5 Kerangka Konsep .....	22
2.6 Hipotesis Penelitian .....	22
2.6.1 Hipotesa null (H <sub>0</sub> ).....	22
2.6.2 Hipotesa alternatif (H <sub>a</sub> ).....	22

<b>BAB 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1 Jenis/Rancangan Penelitian.....	23
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	23
3.2.1 Lokasi penelitan .....	23
3.2.2 Waktu penelitian .....	23
3.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel ( <i>Sample Size</i> ), dan Teknik Pengambilan Sampel.....	23
3.3.1 Populasi.....	23
3.3.2 Sampel.....	23
3.3.3 Besar sampel ( <i>sample size</i> ) .....	24
3.3.4 Teknik pengambilan sampel .....	24
3.4 Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional .....	24
3.4.1 Variabel penelitian .....	24
3.4.2 Definisi operasional .....	26
3.5 Bahan Penelitian .....	27
3.6 Instrumen Penelitian .....	27
3.7 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data .....	27
3.7.1 Persiapan penelitian .....	27
3.7.2 Cara penelitian .....	28
3.8 Alur Penelitian .....	31
3.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	32
3.9.1 Cara pengolahan data .....	32
3.9.2 Analisis data .....	32
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>33</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	33
4.1.1 Gambaran histopatologi paru tikus .....	33
4.1.2 Analisis data.....	34
4.2 Pembahasan.....	36
4.2.1 Pengaruh pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap derajat kerusakan histopatologi paru.....	36
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>39</b>
5.1 Kesimpulan .....	39
5.2 Saran .....	39
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>40</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kandungan Obat Nyamuk .....	7
Tabel 2. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Alveolus Kriteria <i>Manja Roenigk</i> yang Telah di Modifikasi.....	16
Tabel 2. 3 Data Biologi Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	18
Tabel 3. 1 Defenisi Operasional .....	26
Tabel 4. 1 Rerata dan standar deviasi derajat kerusakan histopatologi paru menggunakan <i>Manja Roenigk Score</i> .....	34
Tabel 4. 2 Hasil Uji <i>Shapiro - Wilk</i> .....	34
Tabel 4. 3 Hasil uji <i>Kruskall - Wallis</i> .....	35
Tabel 4. 4 Hasil uji <i>Mann - whitney</i> .....	35

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur Anatomi Paru .....	12
Gambar 2. 2 Segmen Lobus Paru.....	14
Gambar 2. 3 Kerangka Teori.....	21
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep .....	22
Gambar 3. 1 Kandang Pemeliharaan.....	27
Gambar 3. 2 Alur Penelitian .....	31
Gambar 4. 1 Gambaran Histopatologi Paru .....	33

## DAFTAR SINGKATAN

RKD	: Riset Kesehatan Dasar
DBD	: Demam Berdarah Dengue
WHO	: <i>World Health Organization</i>
CO	: <i>Carbon Monoxide</i>
CO <sub>2</sub>	: <i>Carbon Dioxide</i>
HNO <sub>3</sub>	: <i>Nitric Acid</i>
O <sub>2</sub>	: <i>Oxygenium</i>
ASI	: Air Susu Ibu
DDVP	: <i>Dichlorovynil dimethyl phosfat</i>
iPhW	: <i>Indonesian Pharmaceuticcal Wathc</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
RA	: <i>Retinoic Acid</i>
BRI	: <i>Brailler – I Pellet</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Jadwal dan Biaya Kegiatan .....	43
Lampiran 2 <i>Ethical Clearance</i> .....	44
Lampiran 3 Surat izin Penelitian.....	45
Lampiran 4 Surat Penelitian Laboratorium Hewan Coba.....	46
Lampiran 5 Surat Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi .....	47
Lampiran 6 Data Penelitian.....	48
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian.....	54
Lampiran 8 Daftar Riwayat Hidup.....	56

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pencemaran udara atau polusi udara diartikan sebagai masuknya zat pencemar dalam bentuk gas, partikel kecil, atau aerosol ke dalam udara baik terjadi secara alamiah maupun akibat aktivitas manusia (1). Salah satu bentuk pencemaran udara yang berasal dari aktivitas manusia yaitu penggunaan obat anti nyamuk bakar. Menurut Riset Kesehatan Dasar (RKD) 2018 penggunaan obat anti nyamuk sebagai upaya pemberantasan sarang nyamuk di rumah tangga menempati peringkat kedua tertinggi sebesar 61,6%, upaya pemberantasan sarang nyamuk bertujuan untuk mencegah perkembangbiakan nyamuk yang dapat menyebabkan berbagai penyakit salah satunya yaitu Demam Berdarah Dengue (2,3).

Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia yang jumlah penderitanya semakin meningkat disertai penyebarannya yang semakin luas (4). Lhokseumawe merupakan salah satu kota yang rawan terkena Demam Berdarah Dengue (DBD) terlebih lagi saat musim hujan, tahun 2020 dilaporkan lebih dari 100 kasus dengue. Riskesdas 2013 menyajikan data perilaku rumah tangga yang berhubungan dengan pencegahan penyebaran penyakit tular vektor (DBD dan malaria). Proporsi tertinggi dalam upaya pencegahan gigitan nyamuk adalah menggunakan obat anti nyamuk bakar (48,4%). Obat nyamuk bakar sering digunakan masyarakat karena cara penggunaannya yang mudah dan harga yang lebih murah (5,6).

Obat nyamuk bakar berbentuk kumparan (*coil*) mengandung bahan kimia yang berbahaya diantaranya yaitu *transflutrin*, *dichlorvos*, *propoxur*, *pyrethroid*, dan *diethyltoulamide*. Senyawa *pyrethroid* merupakan senyawa yang sangat berbahaya karena dapat menyebabkan gangguan pernapasan seperti asma, oleh karena itu *pyrethroid* digolongkan WHO sebagai racun kelas menengah (7). Hasil pembakaran obat anti nyamuk bakar juga mengeluarkan beberapa gas seperti CO<sub>2</sub>, CO, nitrogen oksida, amoniak, dan metana. Nitrogen dioksida yang masuk ke saluran napas akan bereaksi dengan air membentuk HNO<sub>3</sub>. Asam sulfat dan asam

nitrat yang timbul merupakan iritan yang sangat kuat bagi saluran pernapasan terutama paru (8).

Paru merupakan organ yang mempunyai fungsi sangat penting dan kompleks terutama dalam fungsi pernapasan. Fungsi utama pernapasan adalah mendapatkan O<sub>2</sub> untuk digunakan oleh sel tubuh dan untuk mengeluarkan CO<sub>2</sub> yang diproduksi oleh sel tubuh. Selain fungsi pernapasan paru juga berperan dalam membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa, proses berbicara, serta mengeluarkan air dan panas. Paru memiliki struktur yang ideal untuk pertukaran gas yang berlangsung di dalam alveolus (9,10).

Alveolus merupakan sekelompok kantung berdiameter sekitar 200 µm. Terdapat dinding yang memisahkan antara dua alveolus yang disebut septum interalveolus yang memiliki sel dan maktriks ekstrasel jaringan ikat berupa sel elastin dan kolagen (11). Sel alveolus tipe 1 (pneumosit tipe 1) menempati 97% permukaan alveolus. Sel alveolus tipe 2 (pneumosit tipe 2) tersebar diantara sel-sel alveolus tipe 1. Makrofag alveolus (sel debu) ditemukan dalam alveolus dan septum interalveolus. Struktur yang terdapat di dalam paru seperti sel tipe 1 dan tipe 2 yang melapisi alveolus paru dapat mengalami kerusakan bahkan kematian akibat masuknya gas toksik atau materi yang mempunyai sifat yang sama dengan gas toksik seperti pada bahan aktif obat nyamuk (12,13).

Bahan aktif obat nyamuk masuk ke dalam tubuh melalui sistem pernapasan lalu beredar di dalam darah, kemudian akan menyebar pada sel-sel tubuh. Karena obat nyamuk bakar menghasilkan uap atau gas yang dihirup maka yang biasanya terkena adalah sistem pernapasan. Kerusakan sel disebabkan oleh peningkatan radikal bebas akibat paparan asap anti nyamuk bakar. Obat nyamuk bakar dapat menimbulkan kerusakan saluran pernapasan yang sementara (*reversible*) atau menetap (*irreversible*) (2). Kerusakan juga dapat timbul segera setelah masuknya gas toksik atau dapat memberikan efek secara perlahan atau akumulatif. Partikel-partikel kecil disertai senyawa aktif anti nyamuk bakar akan menimbulkan kerusakan pada alveolus yang pada akhirnya memicu penebalan dari septum interalveolaris (sekat antara alveolus dengan alveolus yang lain) (13,14).



Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan pada mencit (*Mus musculus*) yang dipaparkan obat anti nyamuk bakar 8 jam perhari selama 30 hari, didapatkan terjadi perubahan warna paru, peningkatan diameter paru, dan perubahan berat paru semua kelompok perlakuan (15). Penelitian yang dilakukan pada mencit jantan galur BalB/c yang dipaparkan dengan asap obat anti nyamuk bakar selama 8 jam/hari dan diberi ekstrak etanol kulit manggis dosis bertingkat selama 21 hari, pada kelompok kontrol 2 yang hanya diberi paparan asap obat anti nyamuk bakar tanpa ekstrak etanol kulit manggis didapatkan hasil kerusakan yang sangat berat pada paru sampel (7).

Berdasarkan latar belakang di atas terkait dengan efek buruk yang dapat ditimbulkan oleh obat anti nyamuk bakar terhadap paru, banyaknya penggunaan obat anti nyamuk bakar di lingkungan masyarakat, dan belum adanya penelitian yang membandingkan antara variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar dengan kerusakan yang ditimbulkannya terhadap paru. Peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui efek dari lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Pencemaran udara dapat ditimbulkan oleh perilaku rumah tangga dalam upaya pencegahan penyebaran penyakit tular vaktor (DBD dan malaria) dengan persentase penggunaan obat anti nyamuk bakar sebesar (48,4%). Obat anti nyamuk bakar akan melepaskan bahan aktif ke udara dalam bentuk uap atau asap. Bahan kimia berbahaya yang terkandung di dalam asap obat anti nyamuk bakar merupakan turunan *pyrethroid*. Senyawa *pyrethroid* merupakan senyawa yang sangat berbahaya karena dapat menyebabkan kerusakan sistem pernapasan. Bahan aktif obat nyamuk masuk ke dalam tubuh melalui sistem pernapasan lalu beredar di dalam darah, kemudian akan menyebar pada sel-sel tubuh. Kerusakan sel disebabkan oleh peningkatan radikal bebas akibat paparan asap anti nyamuk bakar. Obat anti nyamuk bakar juga menghasilkan beberapa gas seperti CO<sub>2</sub>, CO, nitrogen oksida, amoniak, dan metana. Nitrogen dioksida yang masuk ke saluran napas akan

bereaksi dengan air membentuk  $\text{HNO}_3$ . Asam sulfat dan asam nitrat yang timbul merupakan iritan yang sangat kuat bagi saluran pernapasan terutama paru.

Berdasarkan uraian di atas terkait dengan efek buruk yang dapat ditimbulkan oleh obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan paru, banyaknya penggunaan obat anti nyamuk bakar di lingkungan masyarakat, dan belum adanya penelitian yang membandingkan antara variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar dengan kerusakan yang ditimbulkan terhadap paru, timbul sebuah rumusan masalah “Bagaimana efek dari variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi sel paru tikus putih galur wistar?”

### **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka didapatkan pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari ?
2. Bagaimana gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam/hari ?
3. Bagaimana gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari ?
4. Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari, 7 jam/hari, dan 9 jam/hari ?

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui pengaruh dari variasi lama paparan obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih galur wistar.

#### **1.4.2 Tujuan khusus**

1. Untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari.

2. Untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam/hari.
3. Untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari.
4. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari, 7 jam/hari, dan 9 jam/hari.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat teoritis**

Memberikan kontribusi pengetahuan di bidang ilmu kedokteran bahwa variasi lama paparan asap obat anti nyamuk bakar dapat memberikan efek yang berbeda pada kerusakan paru dan dapat menjadi referensi tambahan bagi peneliti di bidang yang sama untuk dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan penelitian selanjutnya.

### **1.5.2 Manfaat praktis**

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang variasi lama paparan asap obat anti nyamuk bakar yang dapat memberikan efek yang berbeda pada kerusakan sistem pernapasan terutama organ paru, sehingga masyarakat dapat mengetahui bahaya dari penggunaan obat anti nyamuk bakar dan bisa memberikan kesadaran untuk menghindari penggunaan obat anti nyamuk bakar dengan cara yang tidak tepat.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Obat Anti Nyamuk**

##### 2.1.1 Definisi obat anti nyamuk

Pestisida adalah zat untuk mengendalikan, menolak, atau membunuh organisme pengganggu atau hama. Pestisida banyak sekali jenisnya salah satunya yaitu insektisida untuk membasmi serangga. Insektisida digunakan pada bidang kesehatan dalam pengendalian vektor oleh pemerintah maupun rumah tangga. Produk insektisida yang beredar di pasaran antara lain dalam bentuk bakar, aerosol, oles, mat, dan cairan elektrik (16).

Obat anti nyamuk adalah jenis insektisida yang memiliki peran dalam pengendalian nyamuk sebagai serangga penyebab penyakit menular seperti Demam Berdarah Dengue (DBD), chikungunya, dan sebagainya (17).

##### 2.1.2 Jenis-jenis obat anti nyamuk

Berdasarkan cara penggunaannya obat nyamuk terdiri dari beberapa jenis, yaitu (16,18):

###### 1. Obat anti nyamuk bakar

Obat anti nyamuk bakar mengandung bahan aktif sehingga akan masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan dan kulit atau beredar dalam darah. Obat nyamuk bakar mengeluarkan asap, dimana asap tersebut menguap dari pembakaran obat nyamuk yang menghasilkan zat berbahaya karena partikel bahan aktif yang terkandung di dalamnya.

###### 2. Obat nyamuk elektrik

Obat nyamuk elektrik merupakan obat nyamuk yang dikembangkan dengan bantuan listrik. Obat nyamuk ini terbuat dari lembar lapik (mat) yang mengandung insektisida mudah diuapkan seperti *bioallethrin* dan *allethrin*.

###### 3. Obat nyamuk *spray*

Adalah obat nyamuk semprot berbentuk cairan yang digunakan dengan cara disemprotkan.

#### 4. Obat nyamuk *one push*

Obat nyamuk ini merupakan obat nyamuk yang penggunaannya dengan cara menyemprotkan satu kali saja pada ruangan dengan bahan aktif yang terkandung merupakan golongan *pyrethoid* yaitu *transflutrin*.

##### 2.1.3 Kandungan obat anti nyamuk

Obat nyamuk mengandung senyawa kimia berbahaya bagi kesehatan manusia yaitu *propoxur*, *transflutrin*, *bioaleterin*, *diklorvos*, *d-alletherine*, *octachiorophil eter*. Senyawa tersebut dapat bersifat karsinogenik bagi manusia. *Propoxur* digolongkan sebagai *bad actor* karena daya racunnya yang tinggi, sedangkan *diclorvos organoklorin* yang bersifat karsinogenik. *Organoklorin* bersifat lipofilida yaitu tidak larut dalam air tetapi dapat larut dalam lemak sehingga berpeluang masuk ke dalam air susu ibu (ASI). Obat nyamuk berbahaya bagi manusia karena kandungan bahan aktif yang termasuk golongan *organofosfat*. Bahan aktif ini adalah *Dichlorovynil dimethyl phosfat (DDVP)*, *propoxur* (karbamat), dan *diethyltoulamide*, yang merupakan insektisida pembunuh serangga. Selain itu umumnya obat nyamuk memiliki beberapa zat tambahan bahan aktif lainnya seperti pewarna, pengawet, dan pewangi (13).

Kandungan yang terdapat dalam obat nyamuk berdasarkan iPhW disajikan dalam tabel berikut :

**Tabel 2. 1 Kandungan Obat Nyamuk**

Sumber : Indonesian Pharmaceuticcal Watch (iPhW) dalam Dahniar, AR (13).

<b>Merek</b>	<b>Bahan Aktif</b>
Baygon (kaleng, cair, dan bakar)	Propoxur 4,05 g/l Transflutrin 0,162 g/l
Bayer (cair, botol, bakar)	Propoxur 1% Transflutrin 0,04%
Mafu	Propoxur 2,4 g/l Bioletrin 0,24 g/l
Raid (cair dan kaleng)	Propoxur 5g/l Dichlorovnil dimenthulphosphate 1%
Raid (cair dan botol)	Platerin 0,25 g/l Sifenotrin 1,105 g/l
Vape (semua jenis)	Praletrin 0,25 g/l Sifenotrin 1,105 g/l
Pro Vap	Propoxur 8,90 g/l Diklorvos 8,05 g/l
Mortein (cair)	Esbiotrin 0,18%
Tiga Roda (cair dan bakar)	Propoxur 6,11 g/l D-Alletrin 0,56 g/l

Ridsect

Praletrin 6,11 g/l  
Sifenotrin h/l

---

#### 2.1.4 Pengaruh obat anti nyamuk terhadap paru

Insektisida dapat masuk ke dalam tubuh melalui beberapa cara, yaitu (16):

1. Masuk melalui mulut (oral). Efek beracun diakibatkan karena ketidaksengajaan menelan bahan pada insektisida.
2. Masuk melalui mata. Kontak mata secara langsung dapat menghasilkan air mata, kontraksi anak mata, kehilangan fokus, dan penglihatan kabur.
3. Melalui kulit. Efek sistemik dapat terjadi bila material terserap. Efek beracun terjadi sebagai akibat dari penyerapan material oleh kulit yang menimbulkan keringat.
4. Masuk melalui hidung (inhalasi). Insektisida pembunuh nyamuk jenis bakar, semprot, maupun elektrik partikelnya dapat masuk pada saluran pernapasan dan menimbulkan iritasi.

Zat-zat aktif yang terdapat dalam obat anti nyamuk bila digunakan secara rutin lama-kelamaan dapat menyebabkan kelainan pada organ tubuh manusia, salah satunya adalah paru. Obat nyamuk bakar mengeluarkan asap, dimana asap tersebut menguap dari pembakaran obat nyamuk ternyata mengandung zat karsinogen. Salah satu studi yang dilakukan para ahli dari *Institute of Medicine, Chung Shan Medical University*, Taichung Taiwan, menunjukkan bahwa sekitar 50 persen kematian karena kanker paru di Taiwan tidak terkait kebiasaan merokok, tetapi bersumber pada penggunaan obat nyamuk bakar. Paparan melalui sistem pernapasan sangat berbahaya karena partikel-partikel bahan aktif dapat diserap dengan cepat oleh paru menuju pembuluh darah. Sehingga dapat menyebabkan kerusakan serius pada hidung, tenggorokan, dan jaringan paru. Asap yang berasal dari obat nyamuk bakar merupakan salah satu sumber pembentuk senyawa radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Elektron yang tidak berpasangan ini menyebabkan radikal bebas menjadi senyawa yang sangat reaktif terhadap sel-sel tubuh dengan mengikat elektron molekul sel (oksidasi) (16,19).

Zat-zat aktif yang terkandung dalam obat nyamuk bakar bila digunakan secara jangka panjang dapat mempengaruhi dan menyebabkan kelainan pada paru manusia. Zat aktif berupa *pyrethoid* yang masuk ke dalam tubuh saat dihirup dapat menyebabkan gangguan pada paru. Akibat lain dari *pyrethoid* adalah munculnya metabolit sekunder yang dapat bertindak sebagai radikal bebas. Sehingga terjadi perubahan pada struktur paru yang menyebabkan perubahan warna paru menjadi merah akibat adanya sisa-sisa darah yang terjebak atau terakumulasi. Bercak-bercak hitam pada paru akibat adanya pembuluh darah yang pecah ataupun jaringan paru yang kekurangan oksigen. Juga terjadi perubahan warna paru menjadi merah dengan bercak putih terjadi karena adanya beberapa faktor penyumbat yang diakibatkan oleh gumpalan lender. Akibat paparan asap obat nyamuk bakar menyebabkan paru melebar dan bertambah berat akibat terjadinya respon inflamasi (15).

Bahan partikel berbahaya atau radikal bebas yang masuk ke dalam saluran pernapasan dapat menimbulkan efek akut maupun kronis. Efek akut radikal bebas pada sistem pernapasan secara langsung dapat merusak sel-sel epitel saluran pernapasan terutama epitel alveolus atau merangsang terjadinya proses peradangan dan kerusakan pada jaringan paru (20).

Radikal bebas atau disebut sebagai *Reactive oxygen species* (ROS) dapat menyebabkan kerusakan pada sel tubuh manusia melalui perusakan komponen seluler multipel oleh beberapa proses, yaitu (21):

1. Peroksidasi lipid membran. Ikatan ganda pada lipid tak jenuh ganda membran sangat rentan terhadap serangan radikal bebas. Interaksi lipid dan radikal akan menghasilkan peroksida yang bersifat tidak stabil yang akan mencetuskan reaksi berantai autokatalitik sehingga terjadi kerusakan membran plasma pada mitokondria serta lisosom.
2. Tautan silang dan perubahan lain pada protein. Radikal bebas berperan dalam pengikatan silang protein terkait *sulfhydryl*, menghasilkan peningkatan degradasi atau hilangnya aktivitas enzimatik. Reaksi radikal bebas juga secara langsung menyebabkan fragmentasi polipeptida. Protein

yang rusak terjadi karena gagal melipat secara tepat yang memicu respon protein tak terlipat.

3. Kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Reaksi radikal bebas dengan residu timin pada DNA inti dan mitokondria menghasilkan kerusakan untai tunggal. Kerusakan DNA ini menyebabkan terjadinya apoptotik sel, penuaan sel, dan transformasi maligna sel.

Obat nyamuk mengandung berbagai macam bahan aktif seperti *Allethrin* dengan hasil pembakarannya yang menghasilkan produk pembakaran tak sempurna yang berperan sebagai polutan dan radikal bebas seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *aldehydes*, *carbon monoksida* (CO), dan juga *fine particles* (partikel dengan diameter < 2,5 µm). Emisi hasil pembakaran obat nyamuk bakar dan zat inhalan lain akan memperkuat peradangan sehingga dapat mengaktifasi makrofag alveolus dan melepaskan mediator peradangan seperti *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin – 1* (IL-1), *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *monocyte stimulating factor* (MSF) yang merangsang pembentukan sel leukosit. Paparan obat nyamuk bakar dapat menimbulkan kelainan struktur organ respirasi berupa atrofi sel, erosi sel epitel, memicu penebalan septum interalveolar, pembesaran alveolus, bahkan terjadi trombosis pada paru (22).

## **2.2 Paru**

### **2.2.1 Definisi paru**

Paru atau pulmo merupakan organ utama pada sistem pernapasan yang bertugas dalam proses respirasi. Paru berfungsi untuk memasukkan oksigen dan mengeluarkan karbondioksida (23). Paru berbentuk spons dan terletak pada rongga dada dengan berat sekitar 300 – 400 gram. Rongga dada dipisahkan dari rongga perut oleh diafragma. Paru manusia terdiri dari dua bagian yaitu paru kanan dan paru kiri (16).

### **2.2.2 Embriologi paru**

Saat mudigah berusia sekitar 4 minggu diverticulum respiratorium (tunas paru) muncul sebagai pertumbuhan keluar dari dinding ventral usus depan. Kemunculan lokasi tunas paru bergantung pada peningkatan asam retinoat (RA)



yang dihasilkan oleh mesoderm di sekitarnya. Peningkatan RA ini menyebabkan bertambahnya faktor transkripsi TBX4 yang diekspresikan di dalam endoderm tabung usus di tempat diverticulum respiratorium. Awalnya tunas paru berhubungan langsung dengan usus depan. Namun, sewaktu diverticulum meluas ke kaudal terbentuk dua hubungan longitudinal *tracheoesophageal ridge* yang memisahkannya dengan usus depan. Selama pemisahannya dari usus depan tunas paru membentuk trakea dan dua kantong luar lateral tunas bronkus. Awal minggu kelima setiap tunas membesar membentuk bronkus utama kanan dan kiri. Tunas sebelah kanan kemudian membentuk tiga bronkus sekunder sehingga membentuk tiga lobus di paru bagian kanan dan dua lobus di bagian kiri. Seiring dengan pertumbuhan selanjutnya ke arah kaudal dan lateral tunas paru meluas ke dalam rongga tubuh, ruang untuk paru, kanalis perikardioperitonealis berukuran sempit. Ruang ini terletak di kedua sisi usus depan dan secara bertahap terisi oleh tunas paru yang meluas. Selama perkembangan selanjutnya bronkus sekunder membelah berulang-ulang secara dikotomi membentuk 10 bronkus tersier di paru kanan dan 9 di paru kiri yang menciptakan segmentum bronkupalmonale paru dewasa. Selama dua bulan terakhir kehidupan prenatal dan beberapa tahun sesudahnya sakus terminalis terus bertambah. Selain itu, sel-sel yang melapisi sakus dikenal sebagai sel epitel alveolus tipe 1 menjadi lebih gepeng sehingga kapiler disekitarnya menonjol ke dalam sakulus alveolaris, diakhir bulan keenam juga berkembang sel epitel alveolus tipe 2 yang menghasilkan surfaktan. Sebelum lahir paru dipenuhi oleh cairan yang mengandung klorida berkonsentrasi tinggi, sedikit protein, sejumlah mukus dari kelenjar bronkus, dan surfaktan. Sewaktu pernapasan dimulai saat lahir sebagian besar cairan paru segera diserap oleh kapiler darah dan limfe. Gerakan napas sesudah lahir membawa udara ke dalam paru yang mengembangkan paru (24).

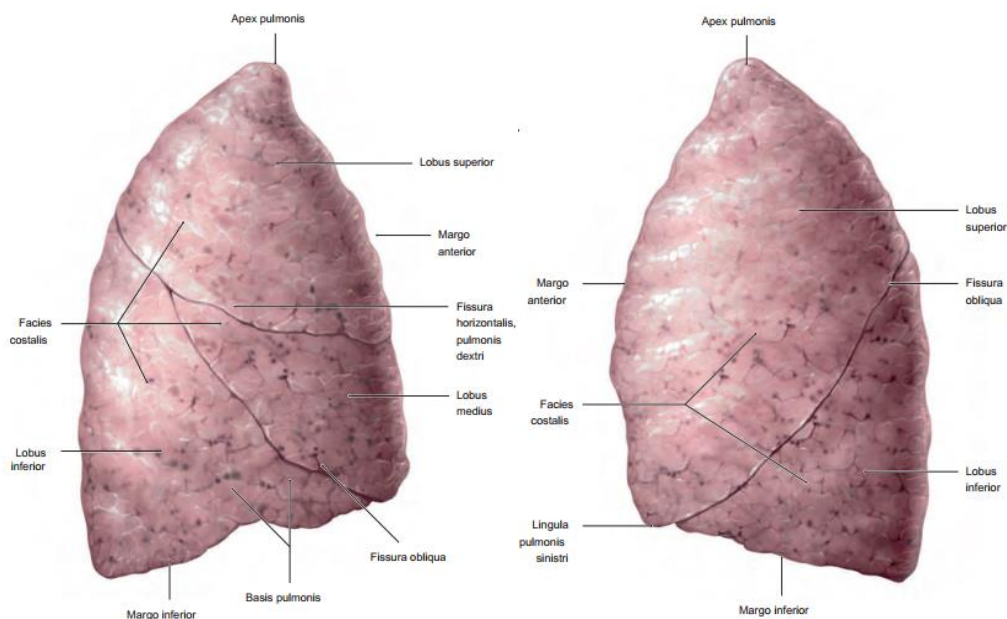
### 2.2.3 Struktur paru

#### 2.2.3.1 Struktur makroskopis paru

Paru terdiri dari bagian kanan dan kiri. Pada masing-masing bagian terdapat hilum pulmonis tempat masuknya radix pulmonis. Paru sebelah kanan terdiri dari tiga lobus yaitu lobus superior, lobus media, dan lobus inferior. Lobus superior dan

lobus media dibatasi oleh fissure horizontal sedangkan lobus media dan lobus inferior dibatasi oleh fissure oblique. Di dalam hilum pulmonis kanan terdapat beberapa struktur yang melewatinya berupa bronchus principalis dextra, arteri pulmonalis, dan vena pulmonalis. Paru sebelah kanan juga memiliki struktur khusus berupa incisura cardiac dan lingula pulmonis. Sedangkan pada paru sebelah kiri hanya terdiri dari dua lobus yaitu lobus superior dan lobus inferior, kedua lobus tersebut dibatasi oleh fissure oblique. Pada hilum pulmonis kanan berisi arteri pulmonalis, bronchus principalis sinistra dan vena pulmonalis (25,26).

Paru dibungkus oleh suatu lapisan yang disebut sebagai pleura. Pleura terbagi menjadi dua yaitu pleura parietal dan pleura visceral. Pleura parietal melekat pada struktur dinding dada sebelah dalam. Sedangkan, pleura visceral melekat pada permukaan paru. Pleura parietal menyatu membentuk pleura visceral di dekat hilum pulmonal. Di antara pleura parietal dan pleura visceral terdapat cavitas pleuralis yang berisi cairan pleura(26).

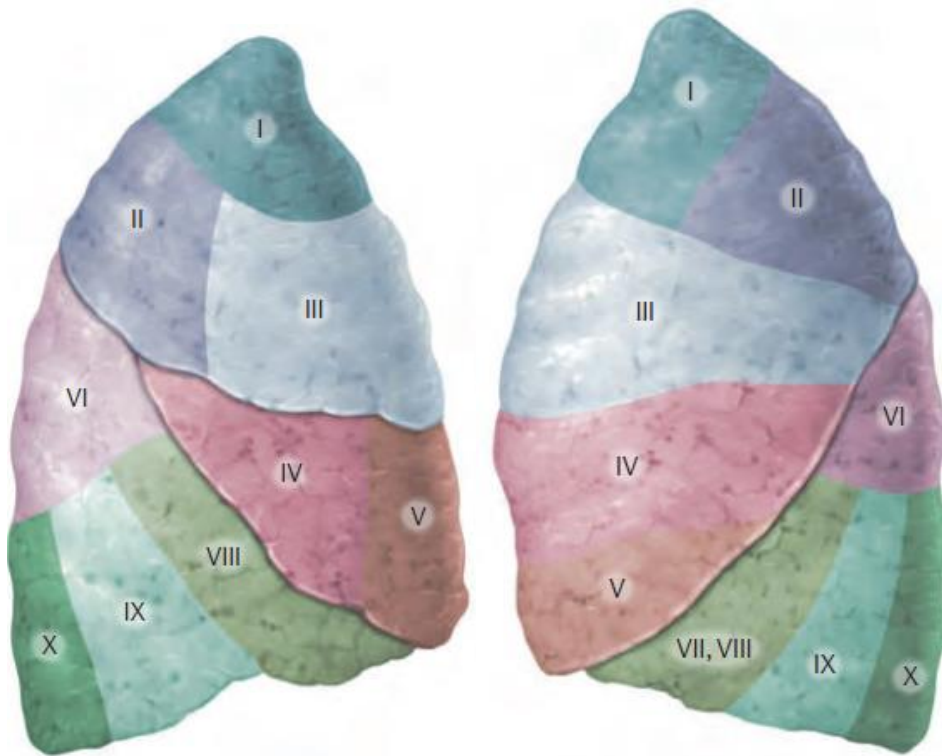


**Gambar 2. 1 Struktur Anatomi Paru**  
Sumber : Atlas Anatomi Manusia Prometheus Edisi 3 (26).

Masing-masing bagian paru terdiri atas sepuluh belahan-belahan yang lebih kecil bernama segmen, yaitu (26):

1. Paru kanan

- a. Lobus superior
    - 1) Segmentum apicale (I)
    - 2) Segmentum posterius (II)
    - 3) Segmentum anterius (III)
  - b. Lobus medius
    - 1) Segmentum laterale (IV)
    - 2) Segmentum mediale (V)
  - c. Lobus inferior
    - 1) Segmentum superius (VI)
    - 2) Segmentum basale mediale (VII)
    - 3) Segmentum basale anterius (VIII)
    - 4) Segmentum basale laterale (IX)
    - 5) Segmentum basale posterius (X)
2. Paru Kiri
- a. Lobus superior
    - 1) Segmentum apicoposterius (I + II)
    - 2) Segmentum anterius (III)
    - 3) Segmentum lingulare superius (IV)
    - 4) Segmentum lingulare inferius (V)
  - b. Lobus inferior
    - 1) Segmentum superius (VI)
    - 2) Segmentum basale mediale (VII)
    - 3) Segmentum basale anterius (VIII)
    - 4) Segmentum basale laterale (IX)
    - 5) Segmentum basale posterius (X)

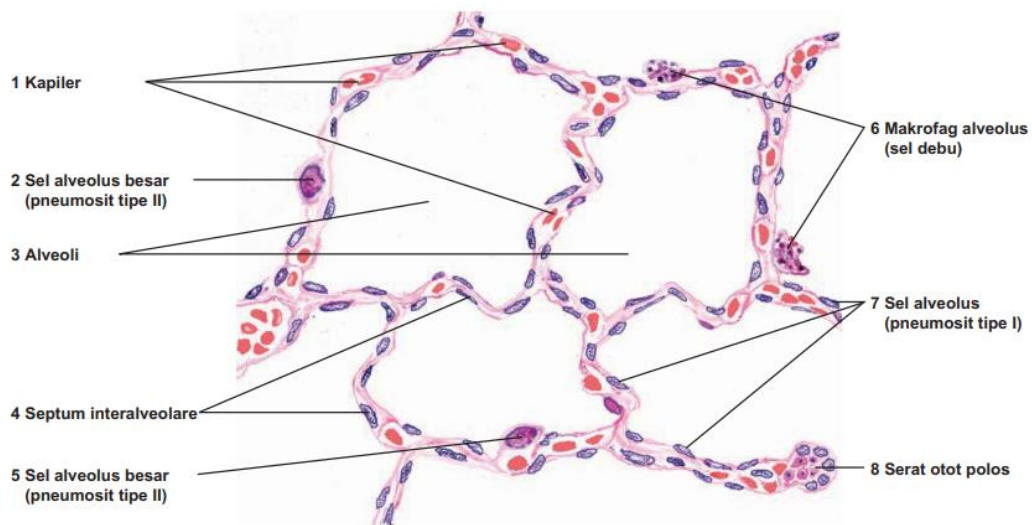


**Gambar 2. 2 Segmen Lobus Paru**

Sumber : Atlas Anatomi Manusia Prometheus Edisi 3 (26).

#### 2.2.3.2 Struktur histologis paru

Paru terdiri dari kumpulan alveolus yang terdapat dalam jumlah yang sangat banyak. Alveolus dikelilingi oleh pleksus kapiler untuk pertukaran gas disertai dinding yang sangat tipis. Alveolus tidak mempunyai sel goblet. Struktur dalam alveolus terdiri dari dua sel utama yaitu sel alveolus tipe 1 dan tipe 2. Sel alveolus tipe 1 (pneumosit tipe 1) sangat tipis dan melapisi alveolus paru, endotel kapiler dan sel alveolus tipe satu membentuk sawar darah udara yang tipis. Sel alveolus tipe 2 (pneumosit tipe 2) terletak di antara sel alveolus tipe 1. Sel alveolus tipe 2 merupakan sel sekretorik yang apeksnya menonjol melewati apeks sel alveolus tipe 1, mengandung banyak bahan lamellar sekretorik membentuk surfaktan fosfolipid untuk mengurangi tegangan permukaan alveolus. Surfaktan memiliki bakterisida untuk melawan patogen yang terhirup. Di dalam rongga alveolus terdapat makrofag alveolus (sel debu). Makrofag alveolus merupakan monosit darah yang masuk ke jaringan ikat alveolus yang berfungsi untuk membersihkan alveolus dari organisme invasif dan memfagosit benda asing (27).



**Gambar 2. 3 Gambaran Mikroskopis Paru**  
 Sumber : Atlas Histologi Di Fiore Edisi 12 (27).

#### 2.2.4 Fisiologi paru

Paru memiliki fungsi dalam pernapasan. Fungsi utama respirasi (pernapasan) adalah memperoleh  $O_2$  untuk digunakan oleh sel tubuh dan untuk mengeluarkan  $CO_2$  yang diproduksi oleh sel. Proses bernapas terjadi ketika udara bergerak masuk dan keluar paru karena adanya selisih tekanan yang terdapat antara tekanan atmosfer dan tekanan intra-alveolus akibat kerja otot-otot tubuh. Diantaranya yaitu perubahan tekanan intrapulmonal, tekanan intrapleural, dan perubahan volume paru. Paru memiliki struktur yang ideal untuk pertukaran gas karena paru terdiri dari alveolus yang berfungsi sebagai tempat pertukaran gas. Keluar masuknya udara pernapasan terjadi melalui dua poses mekanik, yaitu (15,28):

1. Inspirasi : otot inspirasi utama yang berkontraksi untuk melakukan inspirasi sewaktu bernapas tenang adalah diafragma dan otot interkostal eksternal. Ketika otot diafragma berkontraksi diafragma turun dan memperbesar volume rongga thoraks. Kontraksi otot intercostal eksternal akan mengangkat iga dan sternum ke atas dan ke depan. Sewaktu rongga thoraks membesar paru juga dipaksa mengembang untuk mengisi rongga thoraks yang lebih besar sehingga tekanan intra-alveolus turun. Karena tekanan

intra-alveolus sekarang lebih rendah daripada tekanan atmosfer maka udara mengalir ke dalam paru mengikuti penurunan gradien tekanan dari tinggi ke rendah.

2. Ekspirasi : pada akhir inspirasi otot inspirasi melemas. Diafragma mengambil posisi aslinya yang seperti kubah ketika melemas. Ketika otot intercostal eksternal relaksasi sangkar iga yang sebelumnya terangkat turun karena gravitasi. Kemudian dinding dada dan paru mengalami *recoil* ke ukuran pra inspirasinya karena sifat elastis paru. Sewaktu paru kembali mengecil tekanan intra-alveolus meningkat sehingga udara sekarang meninggalkan paru menuruni gradien tekanannya dari tekanan intra-alveolus yang lebih tinggi ke tekanan atmosfer yang lebih rendah.

#### 2.2.5 Kerusakan struktur paru

##### 2.2.5.1 Kerusakan struktur histologis paru

Kerusakan struktur histologi paru dapat diamati dan diukur dengan menggunakan skor histopatologi *manja roenigk* yang telah dimodifikasi. Struktur paru yang diamati adalah jaringan alveolus normal dan jaringan alveolus yang mengalami kerusakan baik pada sel membran alveolus, ukuran lumen alveolus, dan hubungan antar alveolus. Kemudian dicatat dan dihitung jumlah persentase kerusakan yang terjadi (29).

**Tabel 2. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Alveolus Kriteria Manja Roenigk yang Telah Dimodifikasi**

Sumber : *Manja Roenigk Score* yang telah dimodifikasi dalam Farchan Muhammad (29).

Gambaran Histopatologis	Skor		
	1	2	3
<b>Membran Alveolus</b>	Membran alveolus utuh, berinti sel lengkap dengan sel-sel endothelium >75% mendekati normal	Membran alveolus utuh, berinti sel lengkap dengan sel-sel endothelium 25%-75% mendekati normal	Membran alveolus utuh, berinti sel lengkap dengan sel-sel endothelium <25% mendekati normal
<b>Lumen Alveolus</b>	Membulat ukuran proporsional >75% mendekati normal	Membulat ukuran proporsional 25%-75% mendekati normal	Membulat ukuran proporsional <25% mendekati normal
<b>Hubungan Antar Alveolus</b>	Rapat >75% mendekati normal	Kerapatan 25%-75%	Rapat <25% mendekati normal

Skor penilaian tingkat kerusakan paru dengan kriteria *Manja Roenigk* yang telah dimodifikasi pertama kali digunakan oleh Farchan Muhammad pada tahun 2019 dalam penelitiannya yang berjudul Pengaruh Ekstrak Daun Gagatan Harimau (*Paraboea sp.*) Terhadap Anatomi, Morfologi, dan Histopatologi Paru-paru Tikus (*Rattus norvegicus L.*) dengan Paparan Asap Rokok. Skor *Manja Roenigk* Modifikasi yang digunakan untuk penilaian paru bersumber dari Skor *Manja Roenigk* yang digunakan oleh Arifuddin pada tahun 2016 dalam penelitiannya yang berjudul Efek Pemberian Vitamin C Terhadap Gambaran Histologi Hati Tikus Wistar yang Terpapar Timbal Asetat. Dilakukan penilaian kerusakan hepar dengan melihat adanya degenerasi parenkimatososa (skor 1), degenerasi hidropik (skor 2), dan nekrosis (skor 3) (29,30). *Manja Roenigk score* dengan kriteria yang sama pada kerusakan hepar sebelumnya juga sudah digunakan oleh Maulida pada tahun 2013 dalam penelitiannya yang berjudul Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus L.*) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG) (31).

### **2.3 Tikus (*Rattus norvegicus*)**

#### **2.3.1 Definisi tikus (*Rattus norvegicus*)**

Tikus adalah binatang yang termasuk dalam ordo *Rodentia*, sub ordo *Myormopha*, family *Muridae*. Tikus merupakan hewan yang dikenal sebagai hewan pengganggu dalam kehidupan manusia. Hewan pengerat dan pemakan segala jenis makanan (omnivora) ini sering menimbulkan kerusakan dan kerugian dalam kehidupan manusia seperti dalam bidang pertanian, perkebunan, permukiman, dan kesehatan (32,33).

Tikus merupakan binatang percobaan yang umum dipakai dalam penelitian ilmiah. Lama hidup tikus dapat mencapai umur 3,5 tahun dengan kecepatan tumbuh 5 gram perhari. Berat badan tikus dewasa mencapai 450 gram. tikus berukuran lebih besar dan lebih cerdas daripada mencit. Tikus yang sering digunakan dalam penelitian adalah tikus putih yang bersifat lebih tenang dan mudah dikerjakan beberapa intervensi, tidak terlalu takut terhadap cahaya, serta tidak begitu cenderung berkumpul sesama jenis. Aktivitas tikus tidak terlalu terganggu oleh kehadiran manusia disekitarnya, bila tikus diperlakukan kasar atau kekurangan

makanan maka tikus akan menjadi galak dan sering kali menyerang si pemegang. Tingkah laku tikus umumnya menggali, mengunyah, menyelidiki tanda aroma sesuatu, memanjat, bersarang, dan mencari makan (34).

Tikus memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), dan kecemasannya. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen dimana 98% gen manusia memiliki gen sebanding dengan gen tikus (34).

### 2.3.2 Taksonomi tikus (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah (34):

Kingdom	: <i>animalia</i>
Filum	: <i>chordate</i>
Kelas	: <i>mamalia</i>
Ordo	: <i>rodentia</i>
Subordo	: <i>odontoceti</i>
Familia	: <i>muridae</i>
Genus	: <i>rattus</i>
Spesies	: <i>rattus norvegicus</i>

### 2.3.3 Data biologis tikus (*Rattus norvegicus*)

Berikut disajikan tabel berisi data biologis tikus (*Rattus norvegicus*) (34).

**Tabel 2. 3 Data Biologi Tikus (*Rattus norvegicus*)**  
Sumber : Data biologi tikus dalam Purwo Sri Rejeki (34).

Lama hidup	2 – 3 tahun
Masa reproduksi	Reproduksi aktif selama satu tahun
Maturasi seksual	37 – 75 hari
Umur dewasa	40 – 60 minggu
Berat badan dewasa jantan	267 – 450 gram
Berat badan dewasa betina	225 – 325 gram
Siklus estrus	4 – 5 hari
Lama gestasi	20 – 22 hari
Suhu tubuh	99,9 °F (37,30C)
Denyut jantung	300-500 bpm
respirasi	70 – 150 kali per menit
Target suhu lingkungan	50 – 68 °F (18 – 26 °C)
Target kelembapan lingkungan	40 – 70 %
penyapihan	21 hari
minum	22 – 33 ml/hari



#### 2.3.4 Prinsip penelitian hewan coba

Dalam pelaksanaan penelitian, peneliti harus membuat dan menyesuaikan protokol dengan standar yang berlaku secara ilmiah dan etik penelitian kesehatan. Prinsip penelitian kesehatan secara umum tercantum dalam *World Medical Association*, yaitu (35):

1. *respect* yaitu menghormati hak dan martabat makhluk hidup, kebebasan memilih dan berkeinginan, serta bertanggung jawab terhadap dirinya, termasuk hewan coba.
2. *beneficiary* yaitu bermanfaat bagi manusia dan makhluk lain, manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan resiko yang diterima.
3. *Justice* yaitu bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan.  
peneliti haruslah mengikuti prinsip *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (3R) sebagai prinsip etika ketika hendak melakukan penelitian menggunakan hewan, tiga prinsip tersebut yaitu (36):

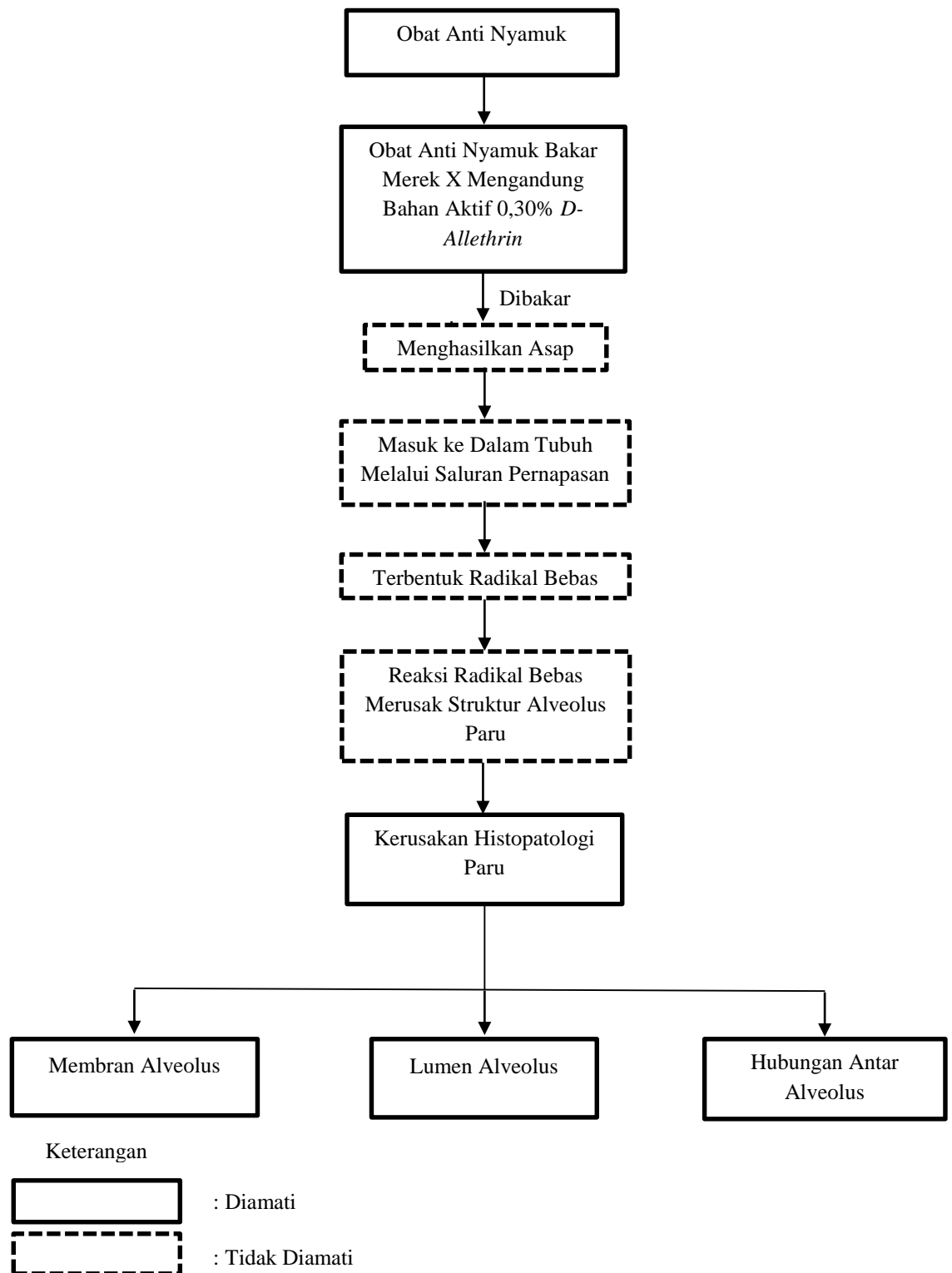
1. *Replacement* atau menggantikan adalah banyaknya hewan percobaan yang perlu digunakan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari penelitian sebelumnya, maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.
2. *Refinement* atau perbaikan adalah upaya modifikasi dalam manajemen pemeliharaan atau prosedur penelitian sehingga dapat meningkatkan kesejahteraan hewan atau mengurangi bahkan menghilangkan rasa sakit dan stres pada hewan coba.
3. *Reduction* atau pengurangan adalah strategi penggunaan hewan dalam jumlah minimal untuk menghasilkan data yang serupa yang diharapkan dari penelitian.

Setelah melewati *replacement*, *reduction*, peneliti harus memasuki langkah berikutnya yaitu *refinement*. Pada tahap ini, peneliti atau pengguna hewan coba harus memperhatikan metode pemeliharaan dan perlakuan yang akan digunakan pada hewan coba. Pemeliharaan dan perlakuan tersebut harus melihat asa

kesejahteraan hewan (*animal welfare*) yang dikenal sebagai *5 Freedoms of Animal Welfare* (5F), yaitu sebagai berikut (32,37):

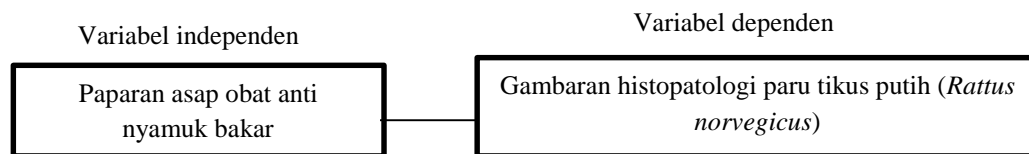
1. *Freedom from hunger and thirst* yaitu hewan bebas dari rasa lapar dan haus. Hewan harus diberikan makanan yang sesuai dengan jenis hewan dalam jumlah yang cukup, bersih, dan kandungan gizi yang cukup.
2. *Freedom from discomfort* yaitu hewan bebas dari kepanasan dan ketidaknyaman fisik dengan menyiapkan tempat tinggal yang sesuai dengan hewan.
3. *Freedom From pain, injury and diseases* yaitu hewan harus bebas dari luka, penyakit, dan rasa sakit dengan melakukan tindakan untuk pencegahan penyakit.
4. *Freedom from fear and distress* yaitu hewan bebas dari rasa takut dan penderitaan dilakukan dengan memastikan kondisi dan perlakuan yang diterima hewan bebas dari rasa takut dan stres.
5. *Freedom to express their normal behavior* yaitu hewan bebas mengekspresikan perilaku normal dan alami dengan menyiapkan kandang yang sesuai dengan hewan.

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep

## 2.6 Hipotesis Penelitian

### 2.6.1 Hipotesa null (H<sub>0</sub>)

1. Tidak terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
2. Tidak terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
3. Tidak terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
4. Tidak terdapat perbedaan pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari, 7 jam/hari, dan 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.

### 2.6.2 Hipotesa alternatif (H<sub>a</sub>)

1. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
2. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
3. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
4. Terdapat perbedaan pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari, 7 jam/hari, dan 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis/Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah *True Experimental* dengan pendekatan *post test only control group design* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

#### **3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1 Lokasi penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala (USK).

##### **3.2.2 Waktu penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai November 2023.

#### **3.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel (*Sample Size*), dan Teknik Pengambilan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diperoleh dari Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala (USK).

##### **3.3.2 Sampel**

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar berumur 10 – 16 minggu (dewasa) dengan berat  $\pm$  150 – 200 gram. Sampel yang digunakan berdasarkan kriteria di bawah ini :

1. Kriteria inklusi : Tikus wistar jantan, berbulu putih dan halus, sehat ditandai dengan bergerak aktif dan tingkah laku normal, umur 10 - 16 minggu (dewasa), dan berat badan  $\pm$  150 – 200 gram.
2. Kriteria eksklusi : Penampakan bulu tikus wistar yang kusam, rontok, botak, aktivitas kurang/tidak aktif, terdapat penurunan berat badan  $>$  10% setelah masa adaptasi dan tikus wistar cacat, sakit, dan/atau mati.

### 3.3.3 Besar sampel (*sample size*)

Penetapan sampel tiap kelompok dihitung dengan menggunakan rumus Federer, dimana (t) adalah jumlah ulangan untuk tiap perlakuan dan (n) adalah jumlah sampel. Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Berdasarkan rumus di atas maka dapat dilakukan perhitungan untuk mendapatkan besar sampel sebagai berikut :

t = 4, maka didapatkan :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$(n-1)3 \geq 15$$

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan hasil perhitungan di atas didapatkan besar sampel sebanyak 6 ekor tikus wistar jantan atau lebih pada tiap kelompok. Dengan demikian, jumlah tikus wistar jantan semua kelompok uji secara keseluruhan adalah 24 ekor tikus wistar jantan.

### 3.3.4 Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel yang didasarkan pada suatu pertimbangan tertentu yang dibuat oleh peneliti sendiri berdasarkan ciri atau sifat-sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya dan diperoleh sebanyak 24 ekor tikus galur wistar jantan yang sebelumnya dilakukan pengelompokan tikus galur wistar jantan dengan berat badan  $\pm 150 - 200$  gram.

## 3.4 Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional

### 3.4.1 Variabel penelitian

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 2 yaitu :

#### 1. Variabel dependen (terikat)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi paru tikus wistar jantan.

2. Variabel independen (bebas)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah paparan asap obat anti nyamuk bakar.

## 3.4.2 Definisi operasional

Tabel 3. 1 Defenisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur	
1.	Paparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar	Lama paparan asap obat anti nyamuk bakar yang dihitung dalam jam dengan tiga variasi	Menghitung lama paparan asap obat anti nyamuk bakar menggunakan <i>Stopwatch</i> selama 5 jam	<i>Stopwatch</i>	jam	Ordinal	
			Menghitung lama paparan asap obat anti nyamuk bakar menggunakan <i>Stopwatch</i> selama 7 jam	<i>Stopwatch</i>	jam	Ordinal	
			Menghitung lama paparan asap obat anti nyamuk bakar menggunakan <i>Stopwatch</i> selama 9 jam	<i>Stopwatch</i>	jam	Ordinal	
2	Gambaran Histopatologi Paru Tikus Wistar Jantan	Pengamatan membran alveolus, kelengkapan inti sel, dan persentase sel endothelium	Menilai bentuk membran, kelengkapan inti sel, serta persentase sel endothelium yang terlihat pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 10 × 40 kali	Tabel <i>Modified Manja Roenigk scoring</i> , dan mikroskop cahaya	Skor : 1 Skor : 2 Skor : 3	Interval	
			Pengamatan bentuk lumen alveolus	Menilai bentuk lumen alveolus yang terlihat pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 10 × 40 kali	Tabel <i>Modified Manja Roenigk scoring</i> , dan mikroskop cahaya	Skor : 1 Skor : 2 Skor : 3	Interval
			Pengamatan hubungan antar alveolus	Menilai kerapatan hubungan antar alveolus pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 10 × 40 kali	Tabel <i>Modified Manja Roenigk scoring</i> , dan mikroskop cahaya	Skor : 1 Skor : 2 Skor : 3	Interval

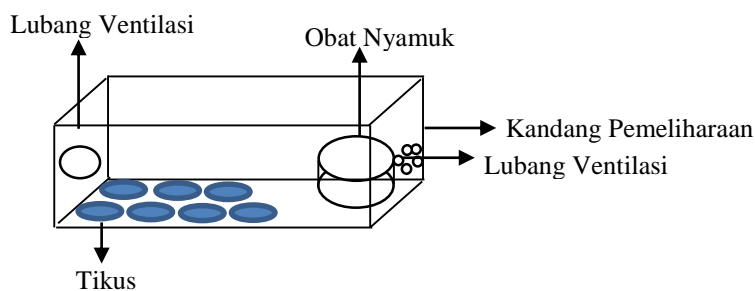


### 3.5 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan, obat nyamuk bakar X dengan kandungan bahan aktif *D-allethrin* 0,30%, pakan *Brailer – I pellet* (BRI), sekam padi, *Hematoxylin Eosin* (HE), *xylol*, formalin 10%, air hangat bersuhu 60 °C, paraffin, kaca objek, eter, NaCl 0,9 %, *Neutral Buffer Formalin* 10%, alkohol 70 %, alkohol 80%, dan alkohol 90 % (38).

### 3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini, kandang berukuran 60 × 50 × 20 cm dengan 2 lubang berdiameter 4 cm, timbangan hewan, minor set, *tissue cassette*, toples preparat, lemari es, mikrotom, mikroskop cahaya (38).



**Gambar 3. 1 Kandang Pemeliharaan**  
Sumber : Cahyaning Budi Rahayu 2016 (39)

### 3.7 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data

#### 3.7.1 Persiapan penelitian

Persiapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Disiapkan tikus putih galur wistar jantan berumur 10 – 16 minggu (dewasa) dengan bobot ± 150 - 200 gram.
2. Disiapkan kandang berukuran 60 × 50 × 20 cm dengan 2 lubang ventilasi berdiameter 4 cm.
3. Dipilih tikus wistar jantan secara acak sesuai kriteria inklusi dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1, 2, 3, dan 4.
  - a. Kelompok 1 : tikus wistar jantan kelompok normal yaitu tikus yang hanya diberikan makan dan minum tanpa perlakuan apapun.
  - b. Kelompok 2 : tikus wistar jantan yang akan dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam sehari.

- c. Kelompok 3 : tikus wistar jantan yang akan dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam perhari.
- d. Kelompok 4 : tikus wistar jantan yang akan dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam perhari.
4. Setiap kandang diisi 6 ekor tikus untuk diaklimatisasikan selama 7 hari agar tidak stres saat penelitian.
5. Tikus diberi makan berupa pakan *Brailler – I pellet* (BRI) dan minum aquades secara *ad libithum* setiap hari.
6. Disiapkan obat anti nyamuk bakar untuk melakukan pemaparan asap terhadap tikus.
7. Disiapkan alat untuk melakukan eutanasia dan pembedahan tikus.
8. Disiapkan alat untuk menampung organ paru tikus.

### 3.7.2 Cara penelitian

#### 3.7.2.1 Perlakuan sampel

1. Pada hari ke-8, masing-masing kelompok tikus dimasukkan ke dalam kandang untuk dilakukan pemaparan asap obat anti nyamuk bakar, kecuali kelompok normal.
2. Pada masing-masing kelompok, tikus diberi makan berupa pakan *Brailler – I pellet* (BRI) dan minum aquades secara *ad libithum* selama 21 hari.
3. Pemaparan asap obat anti nyamuk bakar dilakukan dengan cara menyalakan obat anti nyamuk bakar pada kelompok 2, 3, dan 4, asap yang telah terperangkap di dalam kandang kemudian beredar ke seluruh bagian kandang dan keluar kandang melalui lubang ventilasi dari tutup kandang.
4. Pemaparan dengan asap dilakukan sebanyak 3 perlakuan sebagai berikut.
  - a. Tikus putih dikandang dengan kode K1 akan dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam perhari dimulai pada pukul 08.00 – 13.00 WIB selama tiga minggu (21 hari).
  - b. Tikus putih dikandang dengan kode K2 akan dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam perhari dimulai pada pukul 08.00 – 15.00 WIB selama tiga minggu (21 hari).

- c. Tikus putih dikandang dengan kode K3 akan dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam perhari dimulai pada pukul 08.00 – 17.00 WIB selama tiga minggu (21 hari).
5. Pembedahan dilakukan pada hari ke-22. Semua kelompok dieutanasia dengan cara dislokasi *os cervicalis* lalu diambil sampel parunya dengan cara nekropsi dan dicelupkan ke dalam media transport.

#### 3.7.2.2 Pembuatan preparat histopatologi paru

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan cara organ tikus (paru) difiksasi menggunakan *neutral buffer formalin* 10%, kemudian jaringan dipotong dengan ketebalan 0,3 – 0,5 mm dan dimasukkan ke dalam *tissue cassette*. Selanjutnya dilakukan dehidrasi dengan cara berturut-turut menggunakan alkohol dengan konsentrasi bertingkat masing-masing 70%, 80%, 90%, dengan merendam preparat ke dalam alkohol I, II, dan III secara berurutan dalam toples selama dua jam. Selanjutnya ialah proses *clearing*, jaringan dibersihkan menggunakan *xylol* kemudian dicetak menggunakan blok paraffin sehingga sediaan tercetak dalam blok dan disimpan dalam lemari es selama 24 jam. Setelah itu blok yang berisi jaringan tersebut dipotong menggunakan mikrotom setebal 4-5  $\mu\text{m}$ . Hasil potongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60 °C selama 24 jam untuk merenggangkan agar jaringan tidak terlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan dalam gelas objek dan diwarnai dengan *Hematoxylin* dan *Eosin* (HE). Selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop cahaya (38).

#### 3.4.2.3 Analisis histopatologi paru

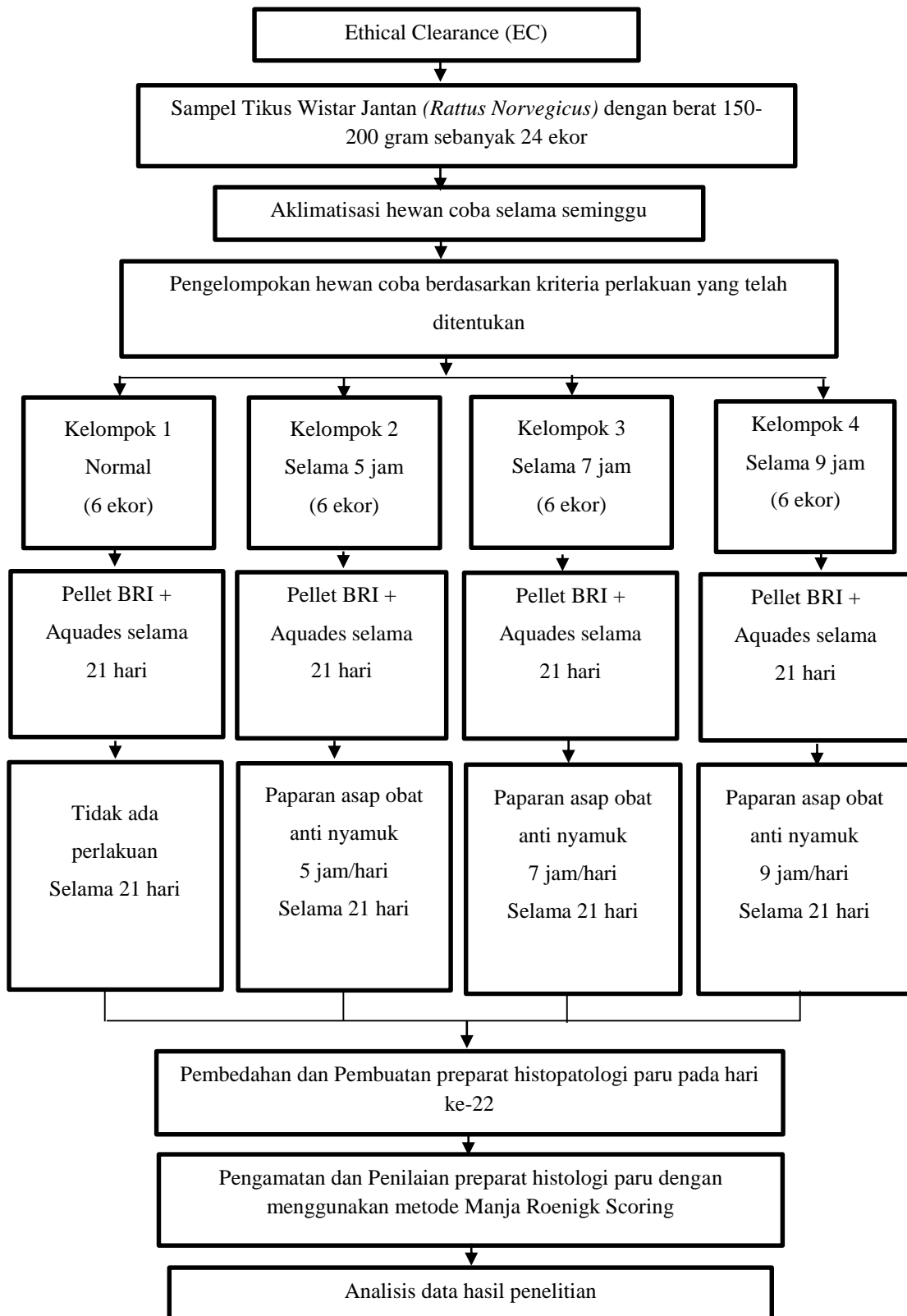
Preparat histopatologi paru diamati dibawah mikroskop cahaya dalam 5 lapang pandang yang berbeda, dengan perbesaran  $10 \times 40$  kali. Setiap lapang pandang dihitung 20 sel secara acak sehingga dalam satu preparat tersebut dapat diamati alveolus paru. Kemudian dihitung rerata bobot skor perubahan histopatologi paru pada lima lapang pandang dari masing-masing tikus dengan model skoring Histopatologi *Manja Roenigk*. Pengamatan dilakukan pada setiap sampel yang terdapat didalam 4 kelompok uji, sehingga dapat dibandingkan perbedaan tingkat kerusakan paru yang terjadi di antara sampel dan kelompok sampel (29).

**Tabel 3. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Alveolus Kriteria *Manja Roenigk* yang Telah Dimodifikasi**

Sumber : *Manja Roenigk Score* yang telah dimodifikasi dalam Farchan Muhammad (29).

<b>Gambaran Histopatologis</b>	<b>Skor</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Membran Alveolus</b>	Membran alveolus utuh, berinti sel lengkap dengan sel-sel endothelium >75% mendekati normal	Membran alveolus utuh, berinti sel lengkap dengan sel-sel endothelium 25%-75% mendekati normal	Membran alveolus utuh, berinti sel lengkap dengan sel-sel endothelium <25% mendekati normal
<b>Lumen Alveolus</b>	Membulat ukuran proporsional >75% mendekati normal	Membulat ukuran proporsional 25%-75% mendekati normal	Membulat ukuran proporsional <25% mendekati normal
<b>Hubungan Antar Alveolus</b>	Rapat >75% mendekati normal	Kerapatan 25%-75%	Rapat <25% mendekati normal

### 3.8 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

### 3.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.9.1 Cara pengolahan data

1. Pemeriksaan data (*Editting*)

*Editting* merupakan kegiatan pengecekan kembali kelengkapan data dan ketetapan data yang sudah dikumpulkan.

2. Pemberian kode (*Coding*)

*Coding* merupakan kegiatan mengubah data yang semula berbentuk huruf menjadi simbol-simbol atau angka-angka, sehingga data tersebut menjadi sederhana. Pemberian simbol pada data tersebut bertujuan untuk analisis dan *entry* data.

3. Memasukkan data (*Entry*)

Data penelitian yang telah diperiksa dan diberi kode, kemudian dimasukkan ke dalam perangkat komputer untuk diolah.

4. Pembersihan data (*Cleaning*)

Pembersihan data merupakan kegiatan pemeriksaan kembali data yang telah dimasukkan ke dalam perangkat komputer guna menghindari terjadinya kesalahan pada pemasukan data.

#### 3.9.2 Analisis data

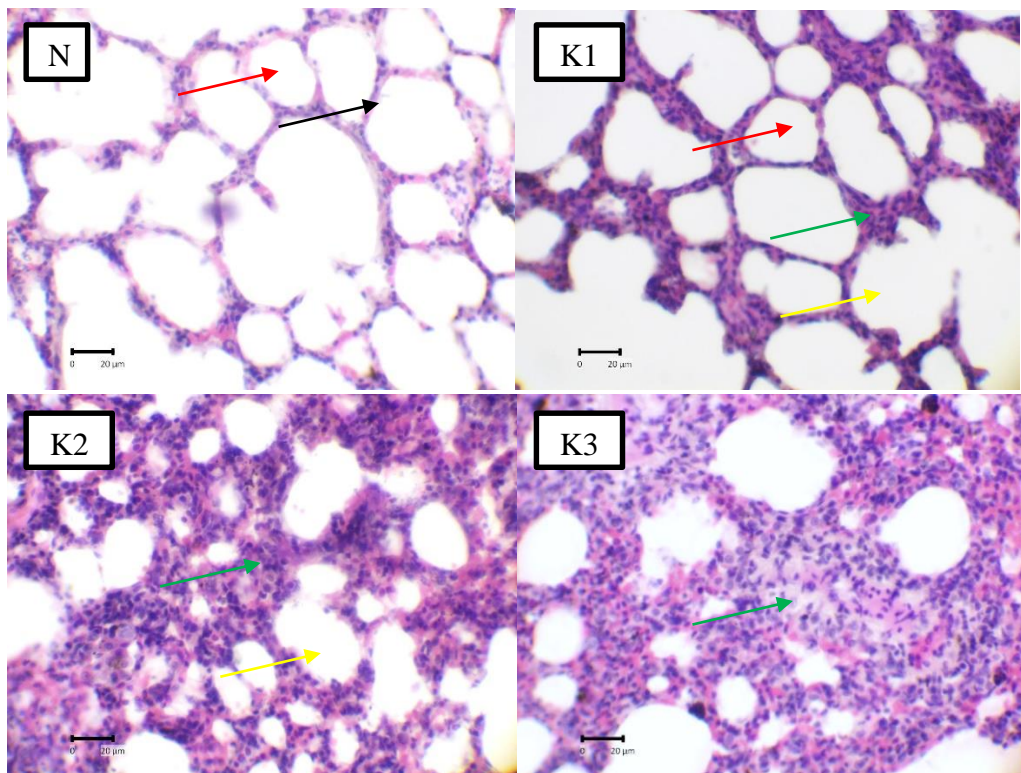
Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis bivariat. Data kuantitatif (variabel terikat) diuji kemaknaannya terhadap pengaruh dari kelompok perlakuan (variabel bebas) dengan menggunakan program IBM SPSS. Data hasil pengamatan dilakukan uji normalitas dengan menggunakan metode *Shapiro wilk* dan uji homogenitas dengan menggunakan metode *Levene*. Jika data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan homogen, maka akan dilanjutkan dengan uji *One way anova*. Jika distribusi data tidak normal ( $p < 0,05$ ), maka akan dilanjutkan dengan uji *Kruskal-wallis*.

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Penelitian

#### 4.1.1 Gambaran histopatologi paru tikus

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang di ambil organ parunya. Sampel dari jaringan paru dilakukan pengamatan histopatologi menggunakan *Modified Manja Roegnik Score* terhadap kelompok normal, kelompok 1, kelompok 2, dan kelompok 3.



**Gambar 4. 1** Gambaran Histopatologi Paru pada kelompok normal dan perlakuan dengan pewarnaan H&E dengan pembesaran 400×. N (Kelompok normal) dengan gambaran paru mendekati normal: panah hitam (membran alveolus utuh berinti lengkap), panah merah (lumen alveolus membulat tidak menebal). K1 (Kelompok perlakuan 1), K2 (Kelompok perlakuan 2), dan K3 (Kelompok perlakuan 3) menunjukkan: panah merah (lumen alveolus membulat tidak menebal), panah hijau (membran alveolus menebal), panah kuning (lumen alveolus pecah terjadi emfisema)

Berdasarkan metode penilaian *Modified Manja Roegnik score*, derajat kerusakan paru dinilai pada membran alveolus, lumen alveolus, dan hubungan antar alveolus. Penilaian menggunakan rentang nilai 1 – 3 dengan nilai 1 merupakan

derajat kerusakan terendah dan nilai 3 merupakan derajat kerusakan tertinggi, sehingga dapat dilihat pada gambar di atas, terjadi kerusakan dengan derajat yang bervariasi pada setiap kelompok. Data lengkap hasil pemeriksaan histopatologi paru dapat dilihat pada tabel 4.1.

**Tabel 4. 1 Rerata dan standar deviasi derajat kerusakan histopatologi paru menggunakan *Modified Manja Roegnick Score***

No	Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Mean $\pm$ SD
1	Normal (N)	6	1,1 $\pm$ 0,10
2	Kelompok Perlakuan 1	6	1,7 $\pm$ 0,11
3	Kelompok Perlakuan 2	6	2,3 $\pm$ 0,10
4	Kelompok Perlakuan 3	6	2,6 $\pm$ 0,14

Keterangan :

Normal : tanpa perlakuan  
 Kelompok perlakuan 1 : paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari.  
 Kelompok perlakuan 2 : paparan asap obat anti nyamuk bakar 7 jam/hari.  
 Kelompok perlakuan 3 : paparan asap obat anti nyamuk bakar 9 jam/hari.

Berdasarkan tabel 4.1 menunjukkan rerata dan SD kerusakan histopatologi paru paling tinggi terdapat pada kelompok 3 yakni  $2,6 \pm 0,14$  dan kerusakan histopatologi paru yang paling rendah pada kelompok normal yakni  $1,1 \pm 0,10$ .

#### 4.1.2 Analisis data

Data yang diperoleh berupa nilai rerata pada masing-masing kelompok selanjutnya di analisis secara sistematis untuk menentukan ada tidaknya perbedaan derajat kerusakan histopatologi paru antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan. Analisis data awal diuji menggunakan Uji *Shapiro - Wilk* untuk menilai apakah data berdistribusi normal atau tidak berdistribusi normal, didapatkan hasil sebagai berikut :

**Tabel 4. 2 Hasil Uji *Shapiro - Wilk***

No	Kelompok	Nilai p	Keterangan
1	Normal (N)	0,004	Tidak Berdistribusi Normal
2	Kelompok Perlakuan 1	0,421*	Berdistribusi Normal
3	Kelompok Perlakuan 2	0,820*	Berdistribusi Normal
4	Kelompok Perlakuan 3	0,804*	Berdistribusi Normal

\*Berdistribusi normal  $p > 0,05$

Setelah dilakukan uji normalitas Uji *Shapiro - Wilk*, didapatkan bahwa data pada Kelompok perlakuan K1, K2, dan K3 ( $P > 0,05$ ) berdistribusi normal,



sedangkan data Kelompok normal ( $P < 0,05$ ) tidak berdistribusi normal, oleh karena tidak semua data berdistribusi normal maka selanjutnya dilakukan uji non parametrik *Kruskall – Wallis* untuk menilai pengaruh lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan histopatologi paru, didapatkan hasil sebagai berikut :

**Tabel 4. 3 Hasil uji *Kruskall - Wallis***

No	Kelompok	Mean $\pm$ SD	Nilai p	Keterangan
1	Normal (N)	1,1 $\pm$ 0,10		
2	Kelompok Perlakuan 1	1,7 $\pm$ 0,11	<0,001	Berbeda signifikan
3	Kelompok Perlakuan 2	2,3 $\pm$ 0,10		
4	Kelompok Perlakuan 3	2,6 $\pm$ 0,14		

Setelah dilakukan uji non parametrik Uji *Kruskall-Wallis* ( $P < 0,05$ ), didapatkan  $P < 0,001$  yang memenuhi kriteria  $P < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan histopatologi paru dengan rerata derajat kerusakan yang berbeda antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan.

Untuk menilai signifikansi perbedaan antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan, maka dilakukan Uji *Post hoc* dari Uji *Kruskal – Wallis*, yaitu Uji *Mann – Whitney*, dan didapatkan hasil sebagai berikut :

**Tabel 4. 4 Hasil uji *Mann - whitney***

Kelompok	N	K1	K2	K3
N		0,003*	0,003*	0,003*
K1			0,003*	0,003*
K2				0,036*
K3				

\*Signifikasi positif  $p < 0,05$

Hasil Uji *Mann - Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Perbedaan yang signifikan juga terdapat antara kelompok perlakuan K1 dengan kelompok perlakuan K2 dan K3, serta kelompok perlakuan K2 dengan perlakuan K3.

## 4.2 Pembahasan

### 4.2.1 Pengaruh pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap derajat kerusakan histopatologi paru

Berdasarkan hasil pemeriksaan pada kelompok normal yang tidak dilakukan pemaparan asap obat anti nyamuk bakar derajat kerusakan struktur histopatologis paru terlihat sangat rendah bahkan mendekati normal, dengan rerata nilai yang menunjukkan membran alveolus utuh, membulat, ukuran proporsional, dan hubungan antar alveolus normal tidak menebal, sangat berbeda jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Beberapa sampel pada kelompok normal menunjukkan adanya peningkatan skor kerusakan histopatologi paru yang sangat minimal, hal ini dapat terjadi kemungkinan akibat produksi radikal bebas endogen. Radikal bebas endogen merupakan respon fisiologis dari hasil metabolisme sel-sel normal tubuh seperti metabolisme karbohidrat dan protein. Radikal bebas yang paling banyak terbentuk dalam tubuh adalah superoksida. Superoksida akan diubah menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), hidrogen peroksida akan diubah menjadi radikal hidroksil (OH). Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan (40). Selain itu, ada hal lainnya yang dapat meningkatkan radikal bebas seperti kelaparan. Kondisi kelaparan akan menyebabkan proses beta oksidasi yang berdampak pada peningkatan oksidasi di peroksisom. Oksidasi di peroksisom akan meningkatkan jumlah radikal bebas. Pada kelompok normal tidak dilakukan pemaparan asap obat anti nyamuk bakar sehingga produksi radikal bebas tidak meningkat secara signifikan seperti pada hasil pembakaran obat anti nyamuk bakar, tetapi hanya ada produksi radikal bebas secara endogen. Oleh karena itu kerusakan histopatologi paru yang terjadi pada kelompok normal sangat minimal (41).

Perbedaan derajat kerusakan histopatologi paru yang signifikan dapat dilihat pada perbandingan derajat kerusakan Kelompok normal terhadap semua kelompok perlakuan, kelompok K1 terhadap K2, K1 terhadap K3, dan K2 terhadap K3. Hal ini dapat terjadi karena adanya perlakuan berbeda yang diberikan pada masing-masing kelompok. Pada kelompok K1, K2, dan K3 dilakukan pemaparan

asap obat anti nyamuk bakar dengan interval waktu yang berbeda, semakin lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar yang dipaparkan pada kelompok perlakuan maka akan menyebabkan produksi radikal bebas yang semakin tinggi. Tingginya kadar radikal bebas yang terdapat di dalam jaringan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang akan memicu terjadinya proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid merupakan proses oksidasi asam lipid tak jenuh rantai panjang yang terjadi pada membran sel, hal tersebut akan memicu terjadinya kerusakan sel alveolus paru (42).

Derajat kerusakan paru yang paling tinggi dapat dilihat pada kelompok perlakuan 3 (K3). Pada kelompok K3 tampak terjadi reaksi inflamasi akibat meningkatnya radikal bebas sehingga terjadi infiltrasi sel inflamatori. Meningkatnya radikal bebas dan sel inflamatori menyebabkan rusaknya sel-sel endotel pada alveolus paru sehingga jumlah sel endotel alveolus yang normal berkurang. Reaksi inflamasi ini juga menyebabkan rusaknya hubungan antar alveolus, sehingga menjadikan lumen alveolus kehilangan bentuk dan ukuran proporsionalnya (43). Sesuai dengan penelitian Herdiani (2018) yang menyatakan pemberian asap obat anti nyamuk bakar dalam waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan pada histopatologi paru (44).

Perubahan histopatologi paru pada tikus setelah diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar disebabkan oleh beberapa zat yang terkandung di dalam asap obat anti nyamuk bakar. Salah satunya merupakan hasil pembakaran zat *Allethrin* yang memicu proses inflamasi dan menghasilkan partikel *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan partikel radikal bebas. Peningkatan ROS dapat menyebabkan stres oksidatif dan sangat potensial merusak sel. Radikal bebas ini bereaksi dengan lemak, protein, dan asam nukleat seluler, sehingga dapat timbul kerusakan lokal dan disfungsi organ. Adanya radikal bebas yang berasal dari paparan asap obat anti nyamuk bakar akan menimbulkan proses peroksidasi lipid pada jaringan paru. Proses peroksidasi lipid akan menghasilkan endoperoksida lipid sehingga produk *Malondialdehyde* (MDA) juga meningkat. Bahan toksik ini akan berikatan dengan protein sel yang akan menghancurkan integritas membran sel,

merusak aktivitas transportasi protein, membuat gangguan gradien ion, dan akhirnya memicu nekrosis (45).

Tubuh memiliki antioksidan sebagai pertahanan untuk menetralkan radikal bebas, tetapi seiring dengan akumulasi ROS yang berlebihan maka efektivitas sistem antioksidan akan berkurang. Antioksidan melindungi sel dari kerusakan radikal bebas dengan mendonorkan satu elektron bebas ke radikal bebas atau menerima satu elektron yang tidak stabil sehingga menjadi stabil dan menghentikan reaksi rantai radikal bebas. Antioksidan alamiah yang terdapat dalam tubuh berjumlah terbatas sehingga saat terjadi peningkatan radikal bebas tubuh tidak mampu mengkompensasi hal tersebut dan timbulah kerusakan pada sel tubuh (46). Saat terjadi kerusakan sel, tubuh memiliki kemampuan untuk meregenerasi sel yang rusak. Proses regenerasi sel dipengaruhi oleh beberapa *growth factor* salah satunya adalah VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Faktor pertumbuhan ini bersifat pluripoten dan berperan penting dalam proliferasi sel endotel dan perkembangan jaringan paru yang rusak. Saat tubuh terpapar oleh radikal bebas terjadi peningkatan VEGF untuk meningkatkan proliferasi fibroalveolar paru, tetapi kadar tersebut tidak mencukupi untuk regenerasi sel alveolar paru (47).

Derajat kerusakan histopatologi paru pada kelompok perlakuan K1 dibandingkan dengan kelompok perlakuan K2 menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan. Pada kelompok K1 terlihat nilai sel alveolar paru yang normal berkisar antara 25% – 75%, hal ini terjadi karena peningkatan produksi radikal bebas saat pengasapan selama 5 jam/hari sehingga tubuh masih memiliki waktu yang cukup lama untuk melakukan upaya regenerasi sel alveolar paru yang telah rusak serta adanya peran antioksidan dalam waktu tersebut. Pada kelompok K2 terlihat nilai sel alveolar paru yang normal pada beberapa sampel sudah semakin berkurang dengan nilai < 25%. Kerusakan yang terjadi dapat timbul akibat paparan asap obat anti nyamuk bakar yang semakin lama yaitu 7 jam/hari, sehingga radikal bebas yang timbul akan berpaparan dengan sel alveolar paru dalam waktu yang lebih lama. Akibatnya waktu yang dimiliki tubuh untuk meregenerasi sel yang telah rusak semakin berkurang dan peran antioksidan tubuh semakin tidak optimal.

Perbedaan kerusakan histopatologi paru pada kelompok perlakuan K2 terhadap K3 memiliki nilai signifikansi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan perbedaan kerusakan histopatologi paru pada kelompok perlakuan K1 terhadap K2. Perbedaan nilai signifikansi tersebut dapat terjadi karena pada kelompok K2 beberapa sampel menunjukkan nilai sel alveolus yang normal sudah < 25%, sehingga peningkatan kerusakan pada kelompok 3 yang dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar 9 jam/hari sudah tidak terlalu besar lagi. Semakin lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar yang diberikan maka produksi radikal bebas juga akan semakin meningkat dan paparan radikal bebas pada sel alveolus juga semakin lama. Sesuai dengan penelitian Mila Adentika, *et al* (2021) mendapatkan hasil bahwa obat anti nyamuk bakar dapat menyebabkan kerusakan pada struktur paru (48). Perbedaan yang bermakna dapat dilihat pada perbandingan derajat kerusakan paru kelompok normal terhadap kelompok perlakuan K1, K2, dan K3. Dari hasil tersebut membuktikan adanya pengaruh variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan histopatologis paru tikus wistar.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian pengaruh variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
2. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
3. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.
4. Terdapat perbedaan yang bermakna pada pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 5 jam/hari, 7 jam/hari, dan 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi paru tikus putih jantan galur wistar.

#### **5.2 Saran**

1. Bagi masyarakat, diharapkan untuk mengurangi lama waktu pemakaian obat anti nyamuk bakar, menghindari penggunaan obat anti nyamuk bakar dengan menggantinya dengan obat nyamuk yang berbahan alamiah, agar dapat terhindar dari kerusakan paru yang dapat mengakibatkan berbagai penyakit.
2. Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan dapat melakukan penelitian terhadap jenis obat nyamuk lainnya seperti obat anti nyamuk elektrik, spray, dan oles.
3. Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan dapat melakukan penelitian yang mengukur *marker* produksi radikal bebas seperti MDA (*Malondialdehid*).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pinem NL, Adi AAAM, Winaya IBO. Perubahan Histopatologi Saluran Pernapasan Bagian Atas Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar. *Indones Med Veterinus*. 2016;5(4):311–8.
2. Tampubolon YPL, Adi AAAM, Winaya IBO. Gambaran Histopatologis Saluran Pernapasan Bawah Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar. *Indones Med Veterinus*. 2016;5(3):232–9.
3. Kesehatan RK. Laporan Nasional RKD2018. Badan Penelit dan Pengemb Kesehatan. 2018;55.
4. Oroh MY, Pinontoan OR, Tuda JBS. Faktor Lingkungan, Manusia dan Pelayanan Kesehatan yang Berhubungan dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue. *Indones J Public Heal Community Med*. 2020;1(3):35–46.
5. Sawitri H, Maulina N. Sosialisasi Dan Pendampingan Anak Sekolah Dasar Sebagai Tim Buru Sergap Jentik Di Sd 3 Muara Dua Kota Lhokseumawe. *J hasil-hasil Penerapan IPTEKS dan Pengabdian Kpd Masy*. 2022;6(1):92.
6. RI K. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. 2013;2:119.
7. Azzahra NF, Susianti, Nisa K. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Kerusakan Struktur Histologis Paru Mencit Jantan Galur BALB / c yang Diinduksi Asap Obat Nyamuk Bakar. *Pangan dan Agroindustri*. 2018;7(22):86–94.
8. Nampira CI, Isbandiyah, Farahdila M. Hubungan antara pemakaian obat nyamuk bakar dan frekuensi penyakit paru obstruksi kronik (PPOK). *Saintika Med*. 2013;9(2):93–8.
9. Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 12th ed. Grulioiw : Rebecca, Stingelin L, editors. Vol. 21. Saunders Elsevier; 2011. 465–522 p.
10. Sherwood L. Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem. 9th ed. Lydia o A, Suyono y. joko, editors. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran; 2020. 526–578 p.
11. Eroschenko VP. Atlas Histologi Difiore. 12th ed. Sugoyono y. joko, Mulyadi calvin kurnia, Rughwani naina ramesh, editors. penerbit buku kedokteran EGC. EGC; 2017. 389–417 p.
12. Mescher LA. Histologi Dasar Junqueira teks dan atlas. 14th ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2017. 292–308 p.
13. Dahniar A. Pengaruh Asap Obat Nyamuk Terhadap Kesehatan dan Struktur Histologi Sistem Pernafasan. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2011;11(1):52–9.
14. Eko N, Mustika C. Uji Beda Kerusakan Struktur Histologi Paru Tikus Wistar yang Terpapar Asap Obat Nyamuk Bakar dengan Pemberian Berbagai Konsistensi Jus Stroberi Kota Batu. *J Ilm Pendidik Eksakta*. 2018;4(4):477–90.
15. Charisma AM, Ningtyas R. Efek Lama Waktu Pemaparan Obat Nyamuk Bakar Terhadap Makroskopis Paru Mencit (*Mus musculus*). *J Media Anal Kesehat*. 2021;12(1):56–65.
16. Rianti DDE. Mekanisme Paparan Obat Anti Nyamuk Elektrik dan Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Paru Tikus. *J Inov*. 2017;XIX(2):58–68.

17. Ouyang G, Fang X, Lu H, Zhou X, Meng X, Yu S, et al. Repellency of five mineral oils against diaphorina citri (*Hemiptera: Liviidae*). Florida Entomol. 2013;96(3):974–82.
18. Yuningtyaswari, Fauzi BL, Fadiah AN. Pengaruh Pendedahan Obat Nyamuk Spray dan One Push Terhadap Gambaran Histopatologi Sistem Respirasi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Vol. 147, Biomedis. 2016.
19. Wahjuni S, W suirta I, Pratiwi T. Residu Bahan Aktif Asap Obat Nyamuk Bakar Yang Terbuat Dari Daun Legundi (*Vitex trifolia L.*) Pada Organ Paru-paru Mencit. Intisari Sains Medis. 2014;1(1):1–6.
20. Hayu TP, Soekanto A. Pengaruh Pemaparan Uap Anti Nyamuk Elektrik yang Mengandung Allethrin terhadap Berat dan Warna Paru-Paru Tikusi. J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma. 2016;5(1):26.
21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Buku Ajar Patologi Dasar Robbins. 10th ed. Ham MF, Saraswati M, editors. Singapore: Elsevier; 2020.
22. Marlina I, Armalina D. Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Ekstrak Kulit Buah Naga Putih (*Hylocereus Undatus*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Paru Mencit Babi/C Yang Diberi Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar. Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro). 2016;5(4):1026–35.
23. Karimah K, Nikmah ZI, Aditya SK, Wahyuni EG. Aplikasi Web Untuk Pendeteksi Penyakit Paru–Paru Menggunakan Metode Certainty Factor. Semin Nas Inform Medis. 2019;86–91.
24. Sadler TW. Medical Embryology. 12th ed. Leland J, Sadler-redmond susan L, Tosney K, editors. china: wolters kluwer health; 2016. 201–205 p.
25. Von H, Paulsen F, Wasche J. Atlas Anatomi Manusia Sobotta. 24th ed. Singapore: Elsevier; 2019. 28–40 p.
26. Schunke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Atlas Anatomi Manusia. 3rd ed. Voll M, Wesker K, editors. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2019. 22–26 p.
27. Eroschenko VP. Atlas Histologi Difiore Dengan Korelasi Fungsional. 12th ed. Pendit BU, editor. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2017. 389–416 p.
28. Sherwood L. Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem. 9th ed. Yesdelita N, editor. jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2020. 526–578 p.
29. Muhammad F. Pengaruh Ekstrak Daun Gagatan Harimau (*paraboea sp.*) terhadap anatomi, morfologi, dan histopatologi paru-paru tikus (*Rattus Norvegicus L.*) dengan Paparan Asap Rokok. USU; 2020.
30. Arifuddin A, Asri A, Elmatris E. Efek Pemberian Vitamin C terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Terpapar Timbal Asetat. J Kesehat Andalas. 2016;5(1):215–20.
31. Maulida A, Ilyas S, Hutahaean S. Pengaruh pemberian vitamin c dan e terhadap gambaran histologis hepar mencit (*mus musculus L.*) yang dipajankan *monosodium glutamat* (MSG). Sainia Biol. 2013;1(2):2–7.
32. Stevani H. Buku Bahan Ajar Cetak Farmasi Praktikum Farmakologi. 1st ed. Patria L, Darmanto bangun asmo, Junianto H, editors. Kemenkes RI; 2016. 1–16 p.
33. Ernawati D, Priyanto D. Pola Sebaran Spesies Tikus Habitat Pasar Berdasarkan Jenis Komoditas Di Pasar Kota Banjarnegara. J Litbang



- Pengendali Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara. 2013;9(02):58–62.
34. Rejeki PS, Putri EAC, Prasetya RE. Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit. Airlangga University Press. 2018. 48 p.
  35. Ridwan E. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. J Indon Med Assoc. 2013;63(3):112–8.
  36. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. Indones Med Veterinus. 2021;10(1):134–45.
  37. Handayani LT. Pedoman dan Standar Etik Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional. Vol. 10, The Indonesian Journal of Health Science. Balitbangkes; 2021. 1–142 p.
  38. Bire IR, Winaya IBO, Adi A. Perubahan Histopatologi Hati dan Paru Mencit Pascainduksi dengan Zat Karsinogenik *Benzo (a) piren*. Indones Med Veterinus. 2018;7(November):634–42.
  39. Rahayu CB. Perbedaan Pengaruh Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar dengan Obat Nyamuk Elektrik Terhadap Histopatologis Ginjal Mencit dan Pemanfaatan Sebagai Karya Ilmiah Populer. Universitas Jember; 2016.
  40. Parwata IMO. Bahan Ajar Uji Bioaktivitas : Antioksidan. Universitas Udayana. Universitas Udayana; 2015. 6–12 p.
  41. Sari WM, Wahdaningsih S, Untari EK. Efek Fraksi *n-Heksana* Kulit *Hylocereus polyrhizus* Terhadap Kadar *Malondialdehid* Tikus Stres Oksidatif. Pharm Sci Res. 2014;1(3):154–65.
  42. Susilowati T, Suradi, Prayitno A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Tepung Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) Terhadap ROS (Kadar MDA) dan Gambaran Histopatologi jaringan Paru Pada Tikus Wistar yang Diinhalasi Asap Rokok. Nutr Health. 2016;17(1):1–19.
  43. Lisdiana L, Nuraini N. Potensi Eugenol Sebagai Agen Proteksi Kerusakan Struktur Paru Akibat Paparan Asap Rokok. J MIPA. 2018;41(2):87–95.
  44. Herdiani N, Putri EBP. Gambaran Histopatologi Paru Tikus Wistar Setelah Diberi Paparan Asap Rokok. Med Heal Sci J. 2018;2(2):7–14.
  45. Ganesha IGH, Linawati NM, Satriyasa BK. Pemberian Ekstrak Etanol Kubis Ungu (*Brassica Oleraceae L.*) Menurunkan Kadar Malondialdehid Dan Jumlah Makrofag Jaringan Paru Tikus Yang Terpapar Asap Rokok. J Ilm Medicam. 2020;6(1):1–9.
  46. Andarina R, Djauhari T. Antioksidan Dalam Dermatologi. J Kedokt dan Kesehat. 2017;4(1):39–48.
  47. Priambodo H, Suradi, Sutanto YS, Rima A, Rindiasuti Y, Laqif A, et al. Pengaruh Media Terkondisi Sel Punca Mesenkimal Selaput Amnion Terhadap Jaringan Paru yang Terpapar Asap Rokok ; (Studi eksperimental pada mencit). J Respirologi Indones. 2016;36(4):249–56.
  48. Bere MA, Meye ED, Alfred O. M. Dima. Histopatologi Paru-Paru Tikus Putih (*Rattus novergicus L*) yang Terpapar Asap obat Nyamuk Bakar dan Induksi Beras Merah (*Oryza Opuntata*). Semin Nas Sains dan Teknol. 2021;(November):180–92.

**LAMPIRAN**

## Lampiran 1 Jadwal dan Biaya Kegiatan

## Jadwal Kegiatan

No.	Kegiatan	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Agt	Sept	Okt	Nov	Des
1	Pengajuan Judul										
2	Penyusunan dan Bimbingan Proposal										
3	Seminar Proposal										
4	Penelitian										
5	Penyusunan dan Bimbingan Skripsi										
6	Seminar Hasil										

## Biaya Kegiatan

No.	Nama	Biaya
1	Sampel Penelitian	3.108.000
2	Pembuatan Kandang	1.000.000
3	Sewa Kandang	548.800
4	Perawatan Tikus	2.038.400
5	Pemaparan Asap Rokok Tikus	573.300
6	Koleksi Organ Visceral	1.274.000
7	Pemusnahan (Kremasi) bangkai tikus	182.000
8	Kertas HVS	700.000
9	Bahan Administrasi Laboratorium	250.000
10	Pembuatan & Pengamatan Preparat	6.500.000
11	Transportasi	5.000.000
	Total	25.831.300

Lampiran 2 *Ethical Clearance*

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. H. Meunasah Uteunkot – Cunda Kec. Muara dua Kota Lhokseumawe  
e-mail : [fk@unimal.ac.id](mailto:fk@unimal.ac.id), [dekan.fk@unimal.ac.id](mailto:dekan.fk@unimal.ac.id) Laman : <http://fk.unimal.ac.id>



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALIKUSSALEH  
MALIKUSSALEH UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
ETHICAL APPROVAL

No : 72/KEPK/FKUNIMAL-RSUCM/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*the Research Protocol Proposed by*

Peneliti Utama : M. DOLI REZA LUBIS  
*Principal in Investigator*

Nama Institusi : FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALIKUSSALEH  
*Name of the Institution*

Dengan Judul :  
*Title*

PENGARUH VARIASI LAMA PEMAPARAN ASAP OBAT ANTI NYAMUK BAKAR  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU TIKUS PUTIH (RATTUS  
NORVEGICUS) JANTAN GALUR WISTAR

EFFECT OF VARIATIONS IN LENGTH OF EXPOSURE TO SMOKE OF MUSQUITO COILS  
ON HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF THE LUNGS OF MALE WHITE RATS  
(RATTUS NORVEGICUS) WISTAR STRAIN

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1.) Nilai Sosial 2.) Nilai Ilmiah 3.) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4.) Risiko, 5.) Bujukan / eksploitasi, 6.) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7.) Persetujuan Sebelum Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator pada setiap standar.

*It is declared ethically feasible according to 7 (seven) WHO 2011 Standards, namely 1.) Social Values 2.) Scientific Values 3.) Equal distribution of burdens and benefits, 4.) Risks, 5.) Persuade/exploitation, 6.) Confidentiality and Privacy, and 7.) Approval Before Explanation, which refers to the 2016 CIOMS Guidelines. This is indicated by the fulfillment of indicators in each standard.*

Pernyataan laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 12 Juli 2023 sampai dengan 12 Juli 2024

*This ethical statement is valid for the period from July 12<sup>th</sup>, 2023 to July 12<sup>th</sup>, 2024*

Lhokseumawe, 12 Juli 2023  
Komite Etik Penelitian Kesehatan  
Ketua  
  
dr. Mawaddah Fitria, Sp. PD  
NIDP 197709152003122005

## Lampiran 3 Surat izin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN  
RISE, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. H. Meunasah Uteunkot – Cunda kec. Muara Dua Kota Lhokseumawe  
Email : [fk@unimal.ac.id](mailto:fk@unimal.ac.id), [dekan.fk@unimal.ac.id](mailto:dekan.fk@unimal.ac.id) Laman : <http://www.unimal.ac.id>

Nomor : 4142/UN45.1.6/KM/2023  
Hal : Permohonan Izin Penelitian

27 November 2023

Yth,  
Bapak/Ibu  
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan  
Universitas Syiah Kuala

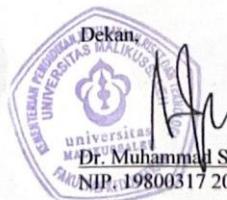
di –  
Tempat

Sehubungan dengan telah terpenuhinya persyaratan Penelitian bagi Mahasiswa Program Studi Kedokteran Universitas Malikussaleh untuk Penyusunan Tugas Akhir (Skripsi), maka kami mohon diberikan izin kepada:

No	Nama	NIM	Angkatan	Judul	Tempat
1	M. Doli Reza Lubis	200610026	2020	Pengaruh Variasi Lama Pemaparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Jantan Galur Wistar	Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala
2	Maulia Azda	200610027	2020	Pengaruh Variasi Lama Pemaparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Bronkus Tikus Putih ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Jantan Galur Wistar	Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala
3	Eva Vidella	200610005	2020	Pengaruh Variasi Lama Pemaparan Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( <i>Rattus Novergicus</i> ) Jantan Galur Wistar	Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

Untuk melakukan penelitian di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, sesuai aturan yang berlaku.

Demikian disampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih.



Dr. Muhammad Sayuti, Sp.B, Subsp. BD (K)  
NIP. 19800317 200912 1 002

Tembusan:

1. Ketua Jurusan Kedokteran;
2. Mahasiswa vbs.

## Lampiran 4 Surat Penelitian Laboratorium Hewan Coba



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS SYIAH KUALA  
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN  
UPT HEWAN COBA

Jln. Teungku Hasan Krueng Kalee No.4, Kopelma Darussalam Banda Aceh, Kode Pos 23111  
Laman : <http://fkh.unsyiah.ac.id>, Surel : [fkh@unsyiah.ac.id](mailto:fkh@unsyiah.ac.id)

**SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN**

Nomor: B/111/UN11.1.2.18/PT.01.04

Kepala UPT Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, dengan ini menerangkan bahwa yang tersebut sebagaimana dibawah ini

	Nama	NIM/NIP	Instansi/Prodi	Judul
1	M. Doli Reza Lubis	200610026	Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh	Pengaruh Variasi Lama Paparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Tikus Putih ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Jantan Galur Wistar
2	Eva Vidella	200610005		Pengaruh Variasi Lama Paparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Jantan Galur Wistar
3	Maulia Azda	200610027		Pengaruh Variasi Lama Paparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Bronkus Tikus Putih ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Jantan Galur Wistar

Benar bahwa nama sebagaimana tersebut diatas telah selesai melakukan pengumpulan data dalam rangka menyelesaikan penelitian tugas akhir, pada Unit Pelaksana Teknis (UPT) hewan coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya

Darussalam, 28 September 2023

Kepala UPT Hewan Coba



drh. Andi Novita, M.Sc

NIP. 197311162006041002





## Lampiran 5 Surat Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI**  
**UNIVERSITAS SYIAH KUALA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN**  
**LABORATORIUM PATOLOGI**

Jln. Teungku Hasan Krueng Kalee No.4, Kopelma Darussalam Banda Aceh, Kode Pos 23111  
 Telp. (0651)7551536 Fax. (0651)7551536 Flexi : 7410247 Kode Pos 23111  
 Laman: <http://fkh.usk.ac.id/id/laboratorium-patologi>, Surel: [fkh@usk.ac.id](mailto:fkh@usk.ac.id)

**SURAT KETERANGAN**

**Nomor:09/LAB-PATO/I/2023**

Kepala Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala Banda Aceh, dengan ini menerangkan bahwa yang tersebut sebagaimana dibawah ini:

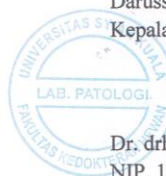
Nama : M. Doli Reza Lubis  
 NIM : 200610026  
 Instansi/Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh  
 Judul : Pengaruh Variasi Lama Pemaparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar  
 Perihal : Pemeriksaan Sampel Histopatologi Jaringan Paru.

Benar bahwa nama tersebut di atas telah selesai melakukan pemeriksaan sampel histopatologi jaringan paru dalam rangka menyelesaikan penelitian Skripsi pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh.

Demikian surat keterangan ini dibuat sebagaimana semestinya

Darussalam, 8 Desember 2023

Kepala Laboratorium Patologi



*[Signature]*  
 Dr. drh. Siti Aisyah, M.Si  
 NIP. 197809182006042003



## Lampiran 6 Data Penelitian

Tabel Data Derajat Kerusakan Histopatologi Paru Tikus

<b>Derajat Kerusakan Membran Alveolus</b>				
<b>No.</b>	<b>N</b>	<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>
1	1,2	2	2,6	2,8
2	1	1,4	2,4	3
3	1,4	1,4	2,4	3
4	1	2	2,4	2,6
5	1,2	1,6	2	2,6
6	1,4	2	2,4	2,6
<b>Derajat Kerusakan Lumen Alveolus</b>				
<b>No.</b>	<b>N</b>	<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>
1	1,2	1,8	2,4	2,6
2	1	1,6	2,2	2,8
3	1,4	1,8	2	3
4	1,2	1,6	2,6	2,4
5	1	1,6	2,8	2,6
6	1,2	1,8	2,2	2,6
<b>Derajat Kerusakan Hubungan Antar Alveolus</b>				
<b>No.</b>	<b>N</b>	<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>
1	1,2	2	2,2	2,6
2	1,2	1,8	2,6	2,6
3	1,2	1,8	2,2	2,8
4	1,4	1,6	2,6	2,4
5	1	2	2,2	2,6
6	1,2	1,8	2,4	2,8
<b>Derajat Rata-rata Kerusakan Paru</b>				
<b>No.</b>	<b>N</b>	<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>
1	1,2	1,9	2,4	2,6
2	1	1,6	2,4	2,8
3	1	1,6	2,2	2,9
4	1,2	1,7	2,5	2,5
5	1	1,7	2,3	2,6
6	1,2	1,8	2,3	2,7

## Hasil Uji Shapiro Wilk

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Normal	.683	6	.004
Kelompok 1	.908	6	.421
Kelompok 2	.960	6	.820
Kelompok 3	.958	6	.804

### Hasil Uji Rata-rata Derajat Kerusakan Paru

#### Descriptive Statistics

Kelompok Uji	N	Mean	Std. Deviation
Normal	6	1.100	.1095
Perlakuan 1	6	1.717	.1169
Perlakuan 2	6	2.350	.1049
Perlakuan 3	6	2.683	.1472
Valid N (listwise)	6		

### Hasil Uji Kruskal – Wallis

#### Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank
Hasil skor	Normal	6	3.50
	Kelompok 1	6	9.50
	Kelompok 2	6	15.58
	Kelompok 3	6	21.42
	Total	24	

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

	Hasil skor
Kruskal-Wallis H	21.613
df	3
Asymp. Sig.	<,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Kelompok perlakuan

### Hasil Uji Post hoc Mann - Whitney

#### Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor paru	Normal	6	3.50	21.00
	Kelompok 1	6	9.50	57.00
	Total	12		



**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor paru
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor paru	Normal	6	3.50	21.00
	Kelompok 2	6	9.50	57.00
	Total	12		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor paru
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor paru	Normal	6	3.50	21.00
	Kelompok 3	6	9.50	57.00
	Total	12		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

Skor paru	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>b</sup>

- a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan  
 b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor paru	Kelompok 1	6	3.50	21.00
	Kelompok 2	6	9.50	57.00
	Total	12		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

Skor paru	
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.934
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>b</sup>

- a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan  
 b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor paru	Kelompok 1	6	3.50	21.00
	Kelompok 3	6	9.50	57.00
	Total	12		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

Skor paru	
-----------	--

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.934
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

	Ranks			
	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor paru	Kelompok 2	6	4.42	26.50
	Kelompok 3	6	8.58	51.50
	Total	12		

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	Skor paru
Mann-Whitney U	5.500
Wilcoxon W	26.500
Z	-2.099
Asymp. Sig. (2-tailed)	.036
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.041 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

## Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian



Aklimatisasi tikus selama 7 hari



Pemeriksaan berat badan tikus



Pemberian makan tikus



Proses pemaparan asap obat anti nyamuk bakar



Tikus di dalam kandang pemaparan

## Lampiran 8 Daftar Riwayat Hidup

**DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

Nama : M. Doli Reza Lubis  
 NIM : 200610026  
 Tempat Tanggal Lahir : Kerinci, 06 September 2002  
 Jenis Kelamin : Laki-laki  
 Anak ke : 2 dari 2 bersaudara  
 Agama : Islam  
 Alamat : Rt. 01, Desa Pelompek Pasar Baru, Kec.  
 Gunung Tujuh, Kab. Kerinci, Prov Jambi  
 No. Hp : 082385333195  
 E-mail : doli.200610026@mhs.unimal.ac.id  
 Nama Orang Tua  
     a. Ayah : Perdana Lubis  
     b. Ibu : Sutri Yenti

Riwayat Pendidikan

a. Tahun 2007 – 2008 : TK Islam Al-Kahfi  
 b. Tahun 2008 – 2014 : SD Negeri 90/III Pelompek  
 c. Tahun 2014 – 2017 : SMP N 25 Kerinci  
 d. Tahun 2017 – 2020 : SMK Terpadu Gema Nusantara  
 Bukittinggi  
 e. Tahun 2020 - : Fakultas Kedokteran Universitas  
 sekarang Malikussaleh