

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

SKRIPSI

**MAULIA AZDA
200610027**



**universitas
MALIKUSSALEH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
LHOKSEUMAWE
JANUARI 2024**

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

SKRIPSI

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

Oleh

MAULIA AZDA

200610027



**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 : Maulia Azda

NIM : 200610027



Tanda tangan :

Tanggal : 22 Januari 2024

ABSTRAK

Peredaran obat anti nyamuk bakar mengutamakan kemampuan membunuh nyamuk tanpa mengemukakan risiko bahaya dari zat kimia yang terkandung di dalamnya. Obat anti nyamuk bakar berbahan baku utama turunan senyawa *pyrethroid* berupa *allethrin* yang menghasilkan asap dan menyebabkan peningkatan radikal bebas yang dapat merusak bronkus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi bronkus 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 kerusakan histopatologi bronkus menggunakan modifikasi skoring Mordue. Hasil uji *Kruskal – Wallis* didapatkan pengaruh asap obat anti nyamuk bakar terhadap perbedaan gambaran histopatologi bronkus pada kelompok normal dan perlakuan ($p < 0,001$). Pada uji *pos-hoc Mann - Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan pada beberapa kelompok ($p < 0, 05$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan kerusakan histopatologi bronkus tikus yang dipaparkan asap obat anti nyamuk 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 bronkus, tikus wistar

ABSTRACT

The distribution of anti-mosquito coils prioritizes the ability to kill mosquitoes without raising the risk of danger from the chemicals contained in them. The main raw material for anti-mosquito burns is compound derivatives *pyrethroid* form *allethrin* which produces smoke and causes an increase in free radicals that can damage the bronchi. This study aims to determine the effect of variations in the length of exposure to the smoke of anti-mosquito coils on the histopathological picture of rat bronchi (*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. Assessment of bronchial histopathological damage using *modified Mordue scoring*. Test results *Kruskal – Wallis* It was found that the effect of anti-mosquito coil smoke on differences in bronchial histopathological features in the normal and treatment groups ($p < 0.001$). On test *post-hoc Mann - Whitney* showed significant differences in some groups ($p < 0.05$). The conclusion of this study was that there were differences in histopathological damage to the bronchi of rats 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, bronchial 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, 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. Cut Sidrah Nadira, M. Sc.** selaku dosen penguji 1 dan dosen pembimbing akademik yang telah memberi petunjuk, saran, dan masukan untuk kelengkapan penelitian, serta memberikan arahan, motivasi, dan perhatian kepada peneliti dalam menjalani aktivitas akademik.
- 5) **dr. Baluqia Iskandar Putri, Sp. T.H.T.K.L** selaku dosen penguji 2 yang telah memberi petunjuk, saran, dan masukan untuk kelengkapan penelitian ini.
- 6) Orang tua peneliti Ayahanda tersayang **Azmir, SKM.**, Ibunda tersayang **Resda Elinda, S.Pd.**, dan Saudara kandung peneliti **Reza Kurnianda, S.T.** 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.

- 7) Rekan sepenelitian peneliti **M. Doli Reza Lubis** dan **Eva Vidella**, serta rekan-rekan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh Angkatan 2020 yang telah membantu peneliti dalam penelitian ini dan juga memberikan semangat dan doa agar peneliti sukses dalam menjalani pendidikan.
- 8) Seluruh staf pengajar, civitas akademika yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat peneliti sebutkan satu persatu dalam kata pengantar ini.

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

Maulia Azda

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Pertanyaan Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.4.1 Tujuan umum	5
1.4.2 Tujuan khusus	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat teoritis	5
1.5.2 Manfaat praktis.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Obat Anti Nyamuk	7
2.1.1 Definisi obat anti nyamuk	7
2.1.2 Jenis-jenis obat anti nyamuk	7
2.1.3 Kandungan obat anti nyamuk	8
2.1.4 Pengaruh obat anti nyamuk bakar terhadap bronkus	9
2.2 Bronkus	13
2.2.1 Definisi bronkus	13
2.2.2 Embriologi bronkus.....	13
2.2.3 Struktur bronkus.....	14
2.2.4 Fisiologi bronkus.....	17
2.2.5 Histopatologi jaringan.....	19
2.3 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	22
2.3.1 Definisi tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	22
2.3.2 Taksonomi tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	23
2.3.3 Data biologis tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	23
2.3.4 Prinsip penelitian hewan coba.....	24
2.4 Kerangka Teori.....	26
2.5 Kerangka Konsep	27
2.6 Hipotesis Penelitian.....	27
2.6.1 Hipotesa null (H ₀).....	27
2.6.2 Hipotesa alternatif (H _a).....	27

BAB 3 METODE PENELITIAN	28
3.1 Jenis/Rancangan Penelitian	28
3.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	28
3.2.1 Lokasi penelitian	28
3.2.2 Waktu penelitian	28
3.3 Populasi, Sampel, dan Besar Sampel (<i>Sample Size</i>) dan Teknik Pengambilan Sampel.....	28
3.3.1 Populasi.....	28
3.3.2 Sampel.....	28
3.3.3 Besar sampel (<i>Sample size</i>).....	29
3.3.4 Teknik pengambilan sampel	29
3.4 Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional	29
3.4.1 Variabel penelitian	29
3.4.2 Definisi operasional	31
3.5 Bahan Penelitian.....	32
3.6 Instrumen Penelitian.....	32
3.7 Prosedur Pengambilan/Pengumpulan Data	32
3.7.1 Persiapan penelitian	32
3.7.2 Cara penelitian	33
3.8 Alur Penelitian.....	36
3.9 Cara Pengolahan, Analisis Data dan Etika Penelitian.....	37
3.9.1 Pengolahan data	37
3.9.2 Analisis data	37
 BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	 38
4.1 Hasil Penelitian	38
4.1.1 Gambaran histopatologi bronkus tikus	38
4.1.2 Analisis data	39
4.2 Pembahasan	41
4.2.1 Pengaruh pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap derajat kerusakan histopatologi bronkus.....	41
 BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	 46
5.1 Kesimpulan.....	46
5.2 Saran.....	46
 DAFTAR PUSTAKA	 47
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kandungan Obat Nyamuk.....	8
Tabel 2. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Bronkus Kriteria Mordue yang Telah Dimodifikasi.....	21
Tabel 2. 3 Data Biologis Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	23
Tabel 3. 1 Defenisi Operasional.....	31
Tabel 3. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Bronkus Kriteria Mordue yang Telah Dimodifikasi	35
Tabel 4. 1 Rerata dan standar deviasi derajat kerusakan histopatologi bronkus menggunakan <i>Modified Mordue Scoring</i>	39
Tabel 4. 2 Hasil Uji <i>Shapiro Wilk</i>	39
Tabel 4. 3 Hasil Uji <i>Kruskall – Wallis</i> Degenerasi	40
Tabel 4. 4 Hasil Uji <i>Kruskall – Wallis</i> Nekrosis.....	40
Tabel 4. 5 Hasil Uji <i>Mann – Whitney</i> Degenerasi.....	40
Tabel 4. 6 Hasil Uji <i>Mann – Whitney</i> Nekrosis	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur Anatomi Bronkus	15
Gambar 2. 2 Struktur Anatomi Bronkus	15
Gambar 2. 3 Struktur Mikroskopis Bronkus	16
Gambar 2. 4 Struktur Mikroskopis Bronkus	17
Gambar 2. 5 Kerangka Teori.....	26
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep	27
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	36
Gambar 4. 1 Gambaran Histopatologi Bronkus.....	38

DAFTAR SINGKATAN

RKD	: Riset Kesehatan Dasar
DBD	: Demam Berdarah Dengue
WHO	: <i>World Health Organization</i>
CO	: <i>Carbon Monoxide</i>
CO ₂	: <i>Carbon Dioxide</i>
HNO ₃	: <i>Nitric Acid</i>
O ₂	: <i>Oxygenium</i>
DDVP	: <i>Dichlorovynil Dimethyl Phosfat</i>
iPhW	: <i>Indonesian Pharmaceutical Watch</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
BRI	: <i>Brailler – I Pellet</i>
HE	: <i>Hematoxyclin Eosin</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Jadwal dan Biaya Kegiatan.....	51
Lampiran 2 Ethical Clarance.....	52
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian.....	53
Lampiran 4 Surat Penelitian Laboratorium Hewan Coba.....	54
Lampiran 5 Surat Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi	55
Lampiran 6 Data Penelitian.....	56
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian.....	65
Lampiran 8 Daftar Riwayat Hidup.....	67

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah negara dengan iklim tropis yang memiliki musim pancaroba yaitu peralihan antara musim panas dengan musim penghujan. Pada musim pancaroba, nyamuk lebih cepat berkembang biak karena hujan yang diselingi panas dihari berikutnya menyebabkan air dalam genangan tidak mengalir dan menjadi tempat yang tepat bagi nyamuk untuk berkembang biak (1). Gigitan nyamuk akan menimbulkan rasa sakit serta dapat mengakibatkan reaksi alergi kulit pada individu yang hipersensitif. Selain itu, banyak masalah kesehatan yang ditimbulkan oleh nyamuk sebagai vektor penyakit seperti Demam Chikungunya, malaria, filariasis, dan Demam Berdarah Dengue (2).

Pada tahun 2020 kasus Demam Berdarah Dengue tersebar di 472 kabupaten/kota di 34 provinsi. Kasus kematian akibat DBD terjadi di 219 kabupaten/kota. Aceh termasuk ke dalam sepuluh besar provinsi dengan kasus DBD tertinggi di Indonesia. Salah satu kota di Aceh yang rawan terkena DBD adalah Kota Lhokseumawe, pada tahun 2020 kasus DBD dilaporkan lebih dari 100 kasus (3). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 diantara berbagai upaya pemberantasan sarang nyamuk pada rumah tangga, proporsi tertinggi adalah dengan penggunaan obat anti nyamuk bakar (48,4%), lalu diikuti dengan penggunaan kelambu (25,9%), repelen (16,9%), insektisida (12,2%), dan kasa nyamuk (8,0%) (4). Selanjutnya, menurut Riskesdas 2018 pemakaian obat anti nyamuk bakar/semprot/elektrik menempati urutan tertinggi kedua sebesar 61,6% setelah upaya menguras bak mandi/ember besar/drum sebesar 83,3% (5). Karena harganya yang relatif murah, mudah diperoleh, dan cara penggunaannya praktis. Obat anti nyamuk bakar menjadi pilihan utama bagi masyarakat kelas menengah kebawah dalam mengatasi gangguan nyamuk (1).

Saat ini, peredaran obat anti nyamuk hanya mengutamakan kemampuan dalam membunuh dan mengusir nyamuk tanpa mengemukakan bahkan menutupi risiko bahaya dari zat kimia yang terkandung didalamnya bagi manusia dan lingkungan sekitar dalam jangka panjang (2). Menurut WHO, zat aktif utama dari

obat anti nyamuk adalah *pyrethroid* (0,3-0,4%) dari berat total obat anti nyamuk. *Pyrethrin* yang digunakan pada obat anti nyamuk yaitu *d-allerthrin* 0,2%, *transflutrin* 0,03%, *bioallethrin* 0,1%, *metoflurin* 0,015%. Senyawa *pyrethroid* digolongkan oleh WHO sebagai racun kelas menengah. Obat anti nyamuk bakar biasanya digunakan oleh masyarakat pada waktu tidur yaitu pada malam hari. Ketika dinyalakan, obat anti nyamuk bakar akan menghasilkan asap. Asap yang mengandung senyawa kimia berbahaya tersebut akan masuk ke dalam tubuh saat menghirup oksigen melalui saluran pernapasan seperti bronkus (6,7).

Bronkus adalah bagian dari traktus trakeobronkial yang mengalirkan udara pernapasan dari dan ke alveoli, yaitu struktur yang dimulai dari trakea lalu berlanjut menjadi bronkus dan bronkiolus (8,9). Secara histologi, bronkus terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan epitel, lamina propia dan lapisan kartilago. Sel epitel yang melapisi bronkus utama terdiri dari sel bersilia, sel goblet yang menghasilkan mukus, sel serous, *brush cells*, *pulmonary neuroendocrine cells*, dan sel basal (10). Sel epitel pada bronkus memiliki fungsi penting untuk menjaga fungsi normal dari sistem respirasi. Sel ini berfungsi sebagai pertahanan terhadap partikel asing dengan menjalankan transpor mukosiliar. Transpor mukosiliar adalah mekanisme pembersihan utama pada traktus trakeobronkial pada 24 jam pertama setelah paparan dan dianggap sebagai mekanisme pembersihan paling cepat pada saat partikel asing seperti debu maupun partikel yang bersifat karsinogenik seperti asap obat anti nyamuk bakar (11).

Partikel dari asap obat anti nyamuk bakar yang berbahan aktif berbahaya bila terhirup kedalam saluran pernapasan dalam jumlah yang banyak dan waktu yang lama akan menimbulkan kerusakan pada jaringan di saluran pernapasan (12). Paparan asap obat anti nyamuk bakar yang mengandung *pyrethroid* merupakan salah satu faktor peningkatan kadar radikal bebas dalam tubuh, asap hasil pembakaran obat anti nyamuk bakar juga dapat mengeluarkan gas lainnya seperti CO₂, CO, nitrogen oksida, amoniak, dan metana. Nitrogen dioksida yang masuk ke saluran pernapasan akan bereaksi dengan air membentuk HNO₃. Asam nitrat dan asam sulfat yang muncul merupakan iritan yang sangat kuat bagi saluran

pernapasan sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada saluran pernapasan sehingga fungsi normal dari jaringan sistem pernapasan dapat terganggu (13).

Secara umum dampak yang ditimbulkan oleh paparan obat anti nyamuk bakar adalah perubahan struktur dan fungsi pada saluran pernapasan dan jaringan paru-paru. Sel mukosa akan membesar (*hypertrophy*) dan kelenjar mucus bertambah banyak (*hyperplasia*) sehingga terjadi dapat penyempitan pada saluran pernapasan (obstruksi) pada bronkus seperti pada penyakit bronkitis (14). Menurut *World Health Organization* (WHO) bronkitis akut merupakan penyakit infeksi pada saluran pernapasan yang setiap tahun angkanya bertambah di Amerika Serikat berdasarkan *insiden rate* bronkitis akut berkisar antara 4,6 per 100. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 prevalensi bronkitis di Indonesia termasuk ke dalam 10 penyakit terbanyak pada rawat jalan. Penyakit saluran pernapasan menempati urutan pertama pada tahun 2007, menjadi kedua pada tahun 2015 dan menjadi pertama pada tahun 2016 (15).

Penelitian terdahulu oleh Tampubolon (2016) dilakukan pada 21 ekor mencit *Mus musculus* yang dipaparkan obat anti nyamuk bakar selama 10 jam/hari dalam 4 minggu menyatakan terjadinya cedera sel yang bersifat *irreversible* (menetap) yaitu perubahan abnormal pada morfologi sel dan kematian sel pada bronkus (16). Penelitian oleh Ulfa (2018) yang dilakukan pada 28 ekor tikus wistar 6 jam/hari selama 30 hari menyatakan terdapat perubahan histopatologi bronkus yang paling signifikan pada kelompok kontrol positif (K2) yaitu kelompok yang diinduksi paparan obat nyamuk bakar tanpa pemberian ekstrak buah pare (17).

Berdasarkan uraian di atas mengenai efek buruk dari obat anti nyamuk bakar terhadap bronkus dan banyaknya penggunaan obat anti nyamuk bakar pada masyarakat serta belum adanya penelitian yang membandingkan antara variasi lama pemaparan obat anti nyamuk bakar dengan kerusakan yang ditimbulkan pada bronkus. Peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui efek dari variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Keadaan geografis Indonesia sebagai negara beriklim tropis sangat tepat sebagai tempat hidup berbagai jenis nyamuk yang berperan sebagai vektor penyakit seperti Demam Chikungunya, malaria, filariasis, dan Demam Berdarah Dengue. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 diantara berbagai upaya pemberantasan sarang nyamuk pada rumah tangga, proporsi tertinggi adalah dengan penggunaan obat nyamuk bakar. Obat anti nyamuk bakar akan menghasilkan asap yang kemudian akan dihirup masuk ke dalam saluran pernapasan. Obat anti nyamuk bakar mengandung bahan kimia berbahaya yang akan menghasilkan radikal bebas dari turunan *pyrethroid*. Partikel dari asap obat anti nyamuk bakar yang berbahan aktif berbahaya bila terhirup kedalam saluran pernapasan dalam jumlah yang banyak dan waktu yang lama akan menimbulkan kerusakan pada jaringan di saluran pernapasan sebagai struktur yang paling awal terkontaminasi. Salah satu bagian dari saluran pernapasan yang rentan mengalami kontaminasi adalah bronkus.

Berdasarkan pemaparan di atas mengenai efek buruk dari obat anti nyamuk bakar terhadap saluran pernapasan seperti bronkus dan banyaknya penggunaan obat anti nyamuk bakar pada masyarakat serta belum adanya penelitian yang membandingkan antara variasi lama pemaparan obat anti nyamuk bakar dengan kerusakan yang ditimbulkan pada bronkus, timbul rumusan masalah “Bagaimana efek dari variasi lama pemaparan obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar?”

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka didapatkan pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari selama 21 hari?
2. Bagaimana gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 7 jam/hari selama 21 hari?

3. Bagaimana gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 9 jam/hari selama 21 hari?
4. Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari, 7 jam/hari dan 9 jam/hari selama 21 hari?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

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

1.4.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari selama 21 hari.
2. Untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 7 jam/hari selama 21 hari.
3. Untuk mengetahui bagaimana gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 9 jam/hari selama 21 hari.
4. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari, 7 jam/hari dan 9 jam/hari selama 21 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 bronkus dan dapat menjadi referensi tambahan bagi peneliti di bidang yang sama untuk dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan penelitian berikutnya.

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 bronkus, sehingga masyarakat bisa mengetahui bahaya dari penggunaan obat anti nyamuk bakar dan bisa memberikan kesadaran untuk menghindari penggunaan obat anti nyamuk bakar dengan cara penggunaan yang tidak tepat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obat Anti Nyamuk

2.1.1 Definisi obat anti nyamuk

Obat anti nyamuk adalah insektisida yang berperan dalam pengendalian nyamuk sebagai vektor penyebab penyakit menular seperti Demam Berdarah Dengue (DBD), chikungunya, dan lain-lain (18).

2.1.2 Jenis-jenis obat anti nyamuk

Berdasarkan cara penggunaannya, obat anti nyamuk terbagi menjadi:

1) Obat anti nyamuk bakar

Obat anti nyamuk bakar adalah jenis insektisida anti nyamuk yang berbentuk *coil* (kumparan) yang digunakan dengan cara dibakar sehingga dapat menimbulkan asap. Setiap kumparan obat anti nyamuk bakar memiliki berat rata-rata 12 gram dan masa pembakaran selama 7,5 sampai 8 jam.

2) Obat anti nyamuk aerosol

Obat anti nyamuk aerosol/semprot merupakan obat anti nyamuk yang diformulasikan dalam bentuk cairan dan digunakan dengan cara disemprot. Obat anti nyamuk aerosol terbuat dari bahan-bahan berupa bahan pembakar, cairan pelarut, pewangi dan berbagai macam bahan lain (19).

3) Obat anti nyamuk elektrik

Obat anti nyamuk elektrik berbentuk lempengan atau cairan yang menggunakan listrik sebagai sumbernya. Dengan menggunakan listrik, maka cairan atau lempengan akan diubah menjadi gas yang berfungsi untuk mengusir nyamuk. Obat nyamuk elektrik pada dasarnya sama dengan obat nyamuk bakar yang mengeluarkan asap walaupun asapnya tidak terlihat jelas (20).

4) Obat anti nyamuk repelan

Obat anti nyamuk repelan adalah insektisida yang mengandung bahan kimia atau non-kimia untuk mengganggu kemampuan insekta dalam mengenali bahan kimia atraktan asal manusia atau hewan dengan cara mengoles repelan ke permukaan kulit sehingga mencegah nyamuk untuk hinggap menggigit. Jadi, repelan nyamuk bukan bekerja karena bahan pada repelan berbau yang tidak disukai

nyamuk tetapi karena bahan itu menginduksi proses yang memblokir fungsi sensoris pada nyamuk (21).

2.1.3 Kandungan obat anti nyamuk

Terdapat berbagai bahan aktif yang terkandung di dalam obat anti nyamuk baik yang berupa obat anti nyamuk bakar, semprot, maupun cair diantaranya adalah *pyrethroid*, *propoxur*, *dischlorvos*, *octachiorophil eter* dan *diethyltoliamide* serta bahan kombinasinya. Berbagai bahan aktif tersebut merupakan senyawa kimia yang berbahaya bagi kesehatan manusia karena termasuk ke dalam golongan insektisida organik sintetik seperti golongan organofosfat (*dichlorovynil dimethyl phosfat*), karbamat (*propoxur*), dan *pyrethroid* yang merupakan jenis insektisida pembunuh serangga. Menurut *Indonesian Pharmaceutical Watch (IPhW)*, *propoxur* termasuk kategori *bad actor* karena daya racunnya yang tinggi, sementara *dischlorvos* bersifat karsinogenik (2).

Sebagian besar obat nyamuk yang beredar di Indonesia mengandung bahan aktif seperti *transflutrin*, *d-allethrin*, *bioallethrin*, *pralethrin*, *d-phenotrin*, *cyfluthrin* dan *esbiothroid* yang merupakan turunan dari *pyrethroid*. Menurut WHO, *pyrethroid* dikelompokkan sebagai racun insektisida kelas menengah yang dapat mengiritasi mata dan kulit yang sensitif serta dapat menyebabkan asma (22). Berikut adalah tabel bahan aktif dalam obat anti nyamuk yang beredar menurut IPhW:

Tabel 2. 1 Kandungan Obat Nyamuk

Sumber : Indonesian Pharmaceutical Watch (IPhW) dalam Dahniar, AR (2)

Merek	Bahan Aktif
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 (Semua Jenis)	Propoxur 2.4 g/l Bioletrin 0.24 g/l
Raid (Cair, Kaleng)	Propoxur 5 g/l Dichlorovnil dimethylphosphate 1%
Raid (Cair, Botol)	Propoxur 0.75 g/l Dichlorovnil dimethylphosphate 1%
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)	Esbiortin 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

Pyrethroid adalah senyawa organik sintetik yang berasal dari bunga krisan dan digunakan secara luas pada rumah tangga dan juga untuk insektisida komersial. *Pyrethroid* termasuk dalam golongan sintetik dari komponen ester yang merupakan turunan dari asam dan alkohol pada ekstrak piretrum alamiah (23). Berikut ini adalah beberapa contoh turunan *pyrethroid* yang digunakan pada obat anti nyamuk:

1) *Allethrin*

Allethrin merupakan salah satu bahan aktif pada obat anti nyamuk dengan rumus molekul $C_{19}H_{26}O_3$ yang bisa masuk ke tubuh secara inhalasi dan menetap dalam waktu lama pada paru-paru sehingga bisa menyebabkan gangguan pada paru-paru dan dapat menyebabkan hati tidak mampu melakukan detoksifikasi secara sempurna (23).

2) *Transfluthrin*

Transfluthrin adalah insektisida golongan *pyrethroid* yang sering digunakan sebagai insektisida rumah tangga. *Transfluthrin* bekerja sebagai racun saraf yang mempunyai efek *knockdown* yang kuat terhadap nyamuk (23).

3) *Cyfluthrin*

Cyfluthrin bekerja sebagai racun kontak dan racun oral terhadap serangga dan mempunyai efektifitas yang tinggi. *Cyfluthrin* mempunyai spektrum yang luas dan kecocokan tinggi dalam membasmi serangga termasuk nyamuk (23).

4) *Prallethrin*

Bahan aktif ini dapat menimbulkan efek *knockdown* yang cepat pada nyamuk, kecoa, dan lalat (23).

2.1.4 Pengaruh obat anti nyamuk bakar terhadap bronkus

Insektisida dapat masuk ke dalam tubuh melalui beberapa cara, yaitu (24):

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, kehilangan fokus, dan penglihatan kabur.

3. Melalui kulit. Efek sistemik dapat terjadi bila material terserap.
4. Masuk melalui hidung (inhalasi). Insektisida pembunuh nyamuk jenis bakar, semprot, maupun elektrik partikelnya dapat masuk pada saluran pernapasan dan menimbulkan iritasi.

Obat anti nyamuk dapat menyebabkan keracunan kronis maupun akut, tergantung terhadap dosis dan lama pemaparan yang didapat manusia (15):

1. Keracunan Kronis

Keracunan kronis terjadi pada pemaparan dengan dosis yang rendah dan dalam jangka panjang, dampak yang dapat ditimbulkan, ialah :

- a. Pada saraf berupa gangguan ingatan, sulit untuk konsentrasi, perubahan kepribadian, dan kelumpuhan.
- b. Pada hati dapat berupa hepatitis karena upaya hati untuk menghilangkan zat kimia pada tubuh.
- c. Pada sistem pencernaan berupa muntah, diare, sulit makan, dan merusak dinding lambung.
- d. Pada sistem imun akan menurunkan fungsinya sehingga mudah terkena infeksi.
- e. Pada sistem endokrin, seperti pada testis dan ovarium terjadi penurunan fungsi masing-masing dalam menghasilkan hormon testosteron dan ovum bila diberi paparan pestisida secara terus menerus.

2. Keracunan Akut

Keracunan akut terjadi apabila gejala keracunan timbul setelah terpapar atau penggunaan pestisida dan dapat berdampak lokal ataupun sistemik.

- a. Dampak lokal yaitu iritasi pada bagian tubuh yang kontak langsung dengan pestisida, seperti mata, hidung, tenggorokan, dan kulit.
- b. Dampak sistemik, biasanya berdampak pada sistem saraf yang dapat berupa kejang, gangguan pernafasan, dan hipersalivasi.

Obat anti nyamuk bakar memberikan dampak negatif pada saluran pernapasan karena obat anti nyamuk bakar masuk secara inhalasi. Zat-zat aktif yang terdapat dalam obat anti nyamuk bila digunakan secara rutin lambat laun dapat menyebabkan kelainan pada organ tubuh manusia, salah satunya adalah saluran

pernapasan. Bahan aktif yang terdapat pada obat anti nyamuk bakar adalah *pyrethroid*. Senyawa *pyrethroid* merupakan senyawa yang berbahaya karena senyawa ini dapat menyebabkan iritasi pada mata dan saluran pernapasan. WHO menggolongkan senyawa ini ke dalam racun kelas menengah (6).

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 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, bronkus, dan jaringan paru. Asap yang berasal dari obat nyamuk bakar merupakan salah satu sumber pembentuk senyawa radikal bebas. Akibat masuknya *pyrethroid* ke dalam saluran pernapasan adalah munculnya metabolit sekunder yang dapat bertindak sebagai 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) (24,25).

Radikal bebas atau disebut sebagai *Reactive Oxygen Species (ROS)* dapat menimbulkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan pada sel tubuh manusia melalui kerusakan komponen seluler *multiple* oleh beberapa proses, yaitu (26) :

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. 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 juga 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 $< 2,5 \mu\text{m}$). Emisi hasil pembakaran obat nyamuk bakar dan zat inhalan lain akan menimbulkan peradangan sehingga dapat mengaktifasi makrofag 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 (27) .

Secara umum, dampak yang ditimbulkan akibat radikal bebas dari paparan asap obat anti nyamuk bakar adalah terjadinya stres oksidatif pada sel-sel saluran pernapasan seperti pada bronkus yang menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi saluran napas. Efek akut radikal bebas pada sistem pernapasan secara langsung dapat merusak sel-sel epitel saluran pernapasan atau merangsang terjadinya proses peradangan dan kerusakan pada saluran napas. Pada saluran pernapasan, sel mukosa akan membesar (*hypertrophy*) dan kelenjar mukus akan bertambah banyak (*hyperplasia*) sehingga dapat terjadi penyempitan saluran napas (26). Selain itu, efek akut dari paparan radikal bebas terhadap sel bronkus adalah terjadinya cedera *reversible* berupa perubahan abnormal dari morfologi sel (degenerasi). Sedangkan efek kronik yang dapat ditimbulkan oleh paparan radikal bebas adalah kerusakan yang *irreversible* berupa nekrosis sel. Diantara efek akut dan kronik yang ditimbulkan oleh paparan radikal bebas juga terdapat efek subakut yang merupakan peralihan antara efek akut dan kronik yaitu mulai ditemukan adanya perubahan cedera sel dari degenerasi (*reversible*) menjadi nekrosis sel (*irreversible*) (16).

Hiperplasia sel epitel pada saluran napas merupakan konsekuensi terkait dengan mekanisme perlindungan dari patogen luar tubuh. Peningkatan jumlah sel epitel bronkus ini disebabkan oleh aktivasi dari *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Reseptor ini terlibat dalam berbagai proses biologi termasuk dalam proses proliferasi dan diferensiasi sel. EGFR yang teraktivasi akan mencegah apoptosis sel bersilia dan mengirim sinyal kepada IL-13 untuk mendiferensiasi sel-sel bersilia

menjadi sel goblet. Aktivasi dari EFGR juga akan menginduksi gen MUC5AC yang menyebabkan sintesis mukus dan hiperplasia sel goblet pada tikus secara *in vivo* (28).

2.2 Bronkus

2.2.1 Definisi bronkus

Bronkus adalah saluran napas yang terbentuk dari percabangan trakea pada ketinggian sekitar vertebra torakalis kelima yang mempunyai struktur mirip dengan trakea dan dilapisi oleh jenis sel yang sama (29).

Bronkus merupakan bagian dari traktus trakeobronkial yaitu struktur yang dimulai dari trakea lalu berlanjut menjadi bronkus kemudian bronkiolus (30).

2.2.2 Embriologi bronkus

Pada saat mudigah berusia 4 minggu, tunas paru (*divertikulum respiratorium*) muncul dari dinding ventral usus depan. Pada awalnya usus paru berhubungan langsung dengan usus depan, tetapi ketika *divertikulum* meluas ke kaudal, terbentuk dua bubungan longitudinal dimana *tracheoesophageal ridge* memisahkannya dengan usus depan. Selanjutnya bubungan ini menyatu membentuk septum trakeoesofageal sehingga usus depan terbagi menjadi bagian dorsal yaitu esofagus dan bagian ventral adalah trakea dan tunas paru.

Selama pemisahannya dari usus depan, tunas paru membentuk trakea dan dua kantong luar lateral menjadi tunas bronkus. Pada awal minggu kelima, setiap tunas tersebut membesar menjadi bronkus utama kanan dan kiri. Kemudian, tunas sebelah kanan membentuk tiga bronkus sekunder dan sebelah kiri membentuk dua bronkus sekunder, sehingga mengisyaratkan adanya tiga lobus di paru kanan dan dua lobus di paru kiri.

Pada perkembangan selanjutnya, bronkus sekunder membelah berulang secara dikotomi membentuk 10 bronkus tersier (*bronkus segmentalis*) di paru kanan dan 9 bronkus tersier di paru kiri. Di akhir bulan keenam, telah terbentuk 17 generasi anak cabang, tetapi sebelum percabangan bronkus mencapai bentuk akhirnya, terbentuk tambahan enam cabang lagi selama kehidupan pascanatal.

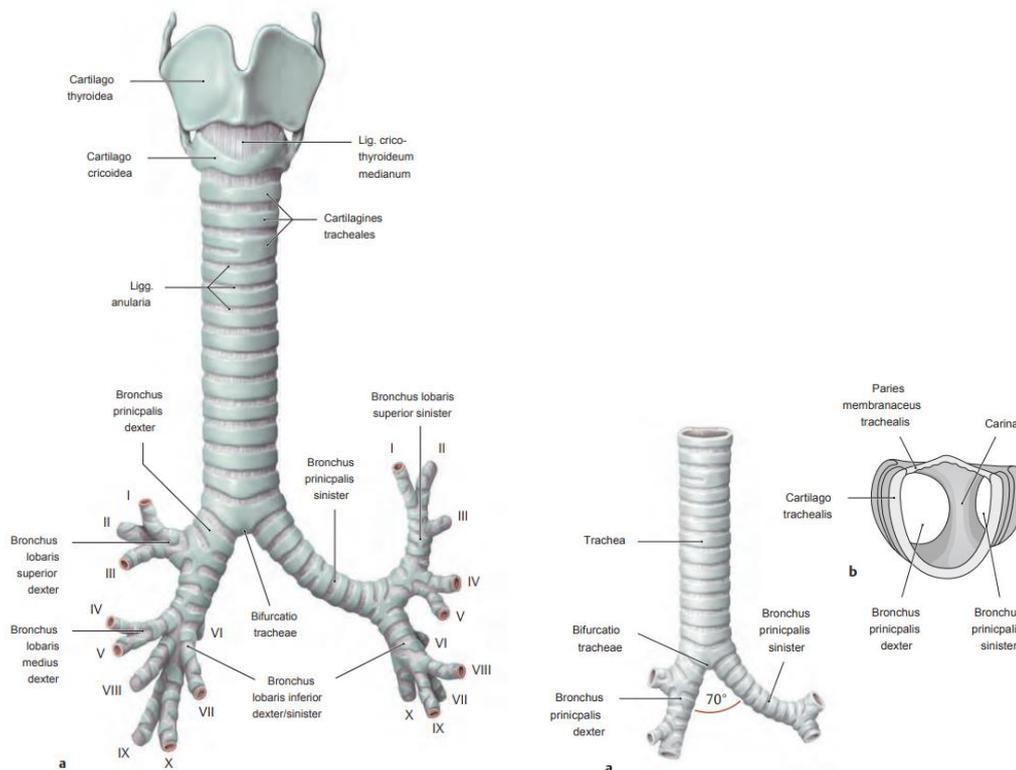
2.2.3 Struktur bronkus

2.2.3.1 Struktur makroskopis bronkus

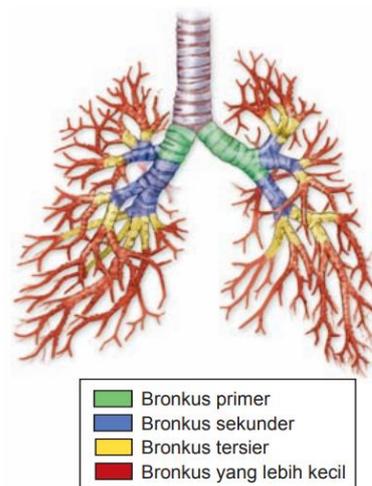
Secara anatomi, sistem pernapasan terbagi menjadi dua, yaitu saluran pernapasan atas yang terdiri dari hidung, *sinus paranasales*, *pharynx (pars nasalis pharynges)* dan saluran pernapasan bawah yang terdiri dari *larynx*, *trachea*, bronkus, dan alveoli. Batas antara saluran pernapasan atas dan bawah adalah kartilago krikoida (31).

Trakea yang berukuran 10-12 cm panjangnya, dibentuk oleh 20 lapis kartilago seperti huruf C dan berakhir ketika bercabang di karina menjadi dua bronkus primer yang memasuki paru pada hilus bersama arteri, vena, dan pembuluh limfe. Bronkus primer kanan berukuran lebih lebar, lebih pendek, dan lebih vertikal daripada bronkus primer kiri sehingga menyebabkan partikel asing lebih sering terdeposit pada bronkus kanan. Selain itu, karena lebih curam, bronkus primer kanan lebih mudah terlihat daripada bronkus primer kiri. Kemudian, bronkus primer (prinsipalis) kanan pada paru kanan menyusur ke bawah dan bercabang menjadi tiga bronkus sekunder (lobaris). Bronkus primer kiri pada paru kiri bercabang menjadi dua bronkus sekunder. Masing-masing dari bronkus sekunder memasok sebuah lobus paru, sehingga pada paru kanan terdapat tiga lobus dan pada paru kiri terdapat dua lobus. Bronkus sekunder terus bercabang membentuk bronkus tersier (segmental). Pada paru kanan 10 *bronchi segmentales* dan pada paru kiri 9 *bronchi segmentales* (31).

Bronkus tersier terus bercabang membentuk bronkus yang lebih kecil hingga membentuk cabang terminalnya yang disebut bronkiolus. Bronkiolus tidak memiliki penyokong kartilago, namun memiliki dinding otot polos yang berfungsi untuk menyempitkan saluran napas. Setiap bronkiolus memasuki sebuah lobulus dan bercabang menjadi 5 – 7 bronkiolus terminalis. Lobulus paru berbentuk piramida dengan apeks yang berhadapan pada hilus paru. Setiap lobulus dibatasi oleh septa jaringan ikat tipis yang tidak jelas terlihat pada orang dewasa, paling jelas terlihat pada fetus (31,32).



Gambar 2. 1 Struktur Anatomi Bronkus
 Sumber : Atlas Anatomi Manusia Prometheus Edisi 3 (31)



Gambar 2. 2 Struktur Anatomi Bronkus
 Sumber : Atlas Histologi Junqueira Edisi 13 (32)

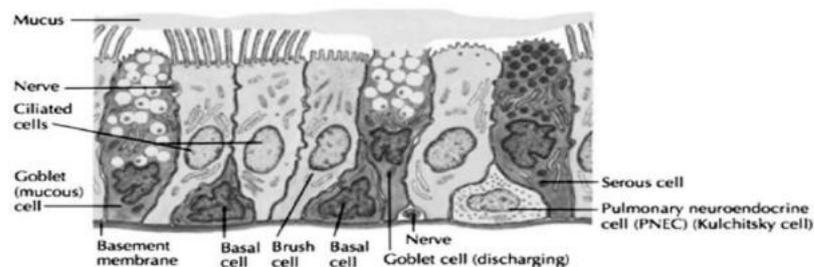
2.2.3.2 Struktur histologis bronkus

Bronkus secara umum memiliki histologi yang hampir sama dengan histologi trakea. Percabangan dari trakea membentuk bronkus primer kanan dan kiri

(ekstrapulmonal) kemudian menjadi lebih kecil dan masuk ke dalam paru (intrapulmonal). Di bronkus primer, kebanyakan cincin kartilago sepenuhnya mengelilingi lumen bronkus, selanjutnya seiring mengecilnya diameter bronkus, cincin kartilago hialin digantikan oleh lempeng kartilago hialin yang tidak beraturan yang mengelilingi bronkus. Bronkus terus bercabang dan berkurang ukurannya, selain itu jumlah dan ukuran lempeng tulang rawan juga berkurang (10). Secara histologi bronkus terdiri atas beberapa lapisan, di antaranya adalah:

1. Lamina mukosa

Terdiri atas epitel kolumnar bersilia berlapis semu yang diselingi oleh kelenjar submukosa. Sel epitel yang melapisi bronkus terdiri dari sel bersilia, sel goblet, sel serous, *brush cell*, *pulmonary neuroendocrine cell/ kulchitsky cell*, dan sel basal. Selanjutnya pada bronkiolus terminalis dan bronkiolus respiratorius, epitel memendek membentuk epitel kolumnar rendah hingga kuboid dan jumlah silia juga semakin berkurang. Sel goblet mengalami penurunan jumlah pada bronkus yang lebih kecil dan silia tidak lagi ditemukan pada bronkiolus. Saat terjadi iritasi pada bronkus, jumlah sel goblet akan meningkat sehingga produksi mukus akan bertambah (10,33).



Gambar 2. 3 Struktur Mikroskopis Bronkus

Sumber : Jurnal THT – KL Fisiologi dan Fungsi Mukosiliar Bronkus (30)

2. Lamina propia

Merupakan lapisan tipis di bawah lapisan mukosa. Terdiri dari jaringan ikat halus dengan serat elastin yang banyak dan sedikit limfosit (10).

3. Lamina muskularis

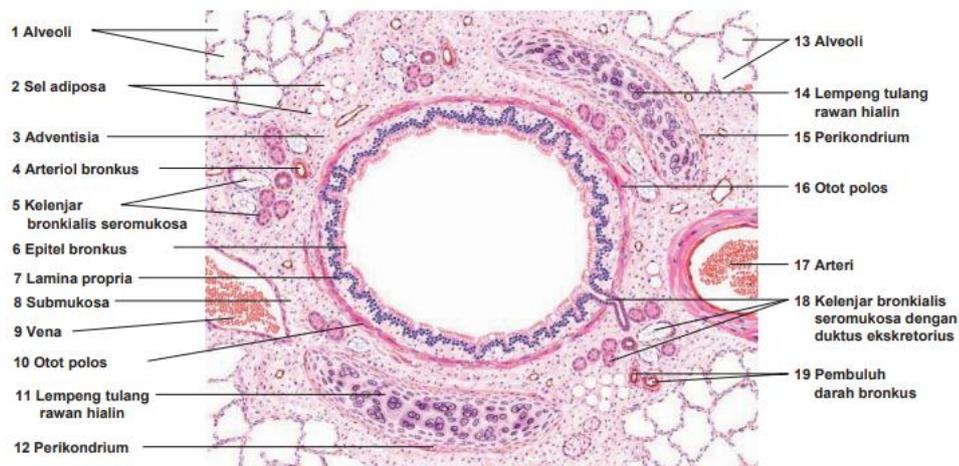
Merupakan selapis tipis otot polos yang tersusun spiral yang melapisi lamina propia. Seiring mengecilnya ukuran bronkus, otot polos akan semakin menipis dan akan hilang pada alveoli. Pada saat otot polos berkontraksi, akan menyebabkan penyempitan jalan napas, sedangkan ketika otot polos relaksasi akan terjadi bronkodilatasi (10,33).

4. Lamina submukosa

Mengandung kelenjar serosa, mukosa, dan asini mukoserosa (10).

5. Lamina adventitia

Merupakan lapisan terluar dari bronkus yang dipisahkan dengan lamina submukosa oleh lempeng-lempeng tulang rawan. Lempeng tulang rawan akan semakin kecil ukurannya seiring dengan mengecilnya ukuran bronkus (10,33).



GAMBAR 15.9 ■ Bronkus intrapulmonal (potongan transversal). Pulasan: hematoxililn dan eosin. Pembesaran lemah.

Gambar 2. 4 Struktur Mikroskopis Bronkus

Sumber : Atlas Histologi Difiore edisi 12 (10)

2.2.4 Fisiologi bronkus

Secara fungsional, sistem pernapasan dibagi atas dua bagian yakni:

- 1) Bagian konduksi, adalah sistem yang terdiri atas rongga hidung, nasofaring, laring, trakea, bronki, bronkiolus, dan bronkiolus terminalis. Bagian ini memiliki dua fungsi utama yaitu menyediakan sarana bagi udara untuk

keluar masuk paru dan mengkondisikan udara yang dihirup untuk menjamin kelangsungan pasokan udara yang kontinu (32).

- 2) Bagian respiratorik, merupakan tempat berlangsungnya pertukaran gas yang terdiri dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, dan alveoli (32).

Pada saat bernapas, partikel seperti debu, asap, dan bakteri akan ikut masuk ke dalam jalan napas. Partikel seperti asap rokok dan asap obat anti nyamuk bakar, abu pembakaran, debu karet juga dapat terhirup ke dalam saluran pernapasan dan terdeposit pada paru. Partikel-partikel ini dapat menyebabkan infeksi, inflamasi, kerusakan DNA, bahkan kanker pada saluran pernapasan. Terdapat beberapa mekanisme untuk membersihkan partikel tersebut, yaitu transpor mukosiliar, refleks batuk, dan penangkapan partikel oleh makrofag. Transpor mukosiliar adalah mekanisme pembersihan utama dari traktus trakeobronkial dalam 24 jam pertama setelah paparan. Mekanisme ini penting sebagai pertahanan mekanis sehingga dapat mencegah partikel-partikel asing tersebut tidak sampai ke alveoli. Salah satu bagian dari traktus trakeobronkial adalah bronkus yang ikut berperan dalam mekanisme transpor mukosiliar. Agar pembersihan partikel inhalasi berjalan efektif, maka membutuhkan produksi mukus dan transpor mukus yang terus menerus dari saluran pernapasan menuju orofaring, dimana jumlah mukus yang dihasilkan setiap level bronkus berbeda, tergantung dari jumlah sel yang memproduksi mukus pada level tersebut. Mukus disekresikan oleh sel pada epitel bronkus (30).

Ukuran bronkus semakin ke bawah akan semakin kecil dan struktur penyusunnya juga berubah. Cincin kartilago pada setiap cabang akan berubah menjadi kartilago yang ireguler pada percabangan yang lebih kecil dan akhirnya menghilang pada bronkiolus. Sel epitel dari sel kolumnar berlapis semu menjadi sel kubus pada bagian terminal bronkiolus. Perubahan epitel ini menggambarkan fungsi saluran pernapasan. Epitel kolumnar bersilia pada percabangan awal berfungsi untuk menghangatkan dan mengalirkan udara serta menjalankan peran mukosiliar dengan melakukan penyaringan dan mendorong mukus kearah orofaring. Pada percabangan akhir di distal bronkiolus, epitel berubah menjadi kubus agar dapat terjadi pertukaran gas. Sementara otot polos semakin ke bronkiolus akan semakin bertambah jumlahnya. Kemudian, sel silia dan sel goblet

tidak ada lagi pada bronkiolus sehingga jika sudah mencapai bronkiolus, partikel asing tidak bisa dikeluarkan melalui transport mukosiliar, tetapi akan difagosit oleh makrofag pada alveoli (30,34).

Epitel bronkus tersusun dari epitel kolumnar bersilia berlapis semu yang selingi oleh kelenjar submukosa. Sel epitel yang melapisi bronkus mengandung sel bersilia dan sel goblet yang berperan dalam transpor mukosiliar untuk menjalankan mekanisme pembersihan partikel yang masuk ke saluran pernapasan. Setiap kira-kira lima sel bersilia akan diselingi satu sel goblet. Jumlah sel goblet semakin ke bawah hingga bronkiolus akan semakin berkurang. Mukus dihasilkan oleh sel goblet bersama dengan kelenjar submukosa. Fungsi mukus ini selain untuk menjaga kelembapan permukaan juga penting untuk menangkap partikel inhalasi untuk selanjutnya didorong ke atas oleh pergerakan silia dengan adanya *periciliary layer* (PCL) yang menyediakan lingkungan yang baik bagi silia sehingga dapat bergerak. Transpor mukosiliar akan berjalan dengan baik jika terdapat koordinasi yang tepat dari tiga komponen, yaitu pergerakan silia, PCL yang merupakan lapisan tempat silia bergerak efektif, dan lapisan mukus yang menangkap partikel inhalasi. Apabila produksi musin terlalu banyak akan dapat menyumbat saluran pernapasan (obstruksi), sebaliknya jika musin terlalu sedikit akan mengganggu transpor mukosiliar (30).

Selain dengan transpor mukosiliar, refleks batuk juga merupakan mekanisme yang berperan dalam pembersihan partikel asing. Refleks batuk berjalan saat transpor mukosiliar tidak efektif lagi. Hal yang membuat transpor mukosiliar tidak efektif lagi adalah ketika terdapat peningkatan sekresi mukus, inflamasi, infeksi, dan gangguan pada silia (30,34).

2.2.5 Histopatologi jaringan

Tubuh manusia terdiri dari satuan dasar yang hidup yaitu sel. Sel cenderung akan mempertahankan lingkungannya yang disebut homeostasis yaitu keadaan dimana lingkungan intrasel dipertahankan dalam parameter fisiologis. Ketika sel menghadapi stress fisiologi atau rangsangan patologis maka sel akan beradaptasi untuk mempertahankan fungsinya (26). Pada organ berlumen khususnya bronkus, adaptasi sel nya adalah dengan hiperplasia dan hipertrofi pada

mukosa sehingga dapat terjadi penebalan mukosa. Hiperplasia adalah peningkatan ukuran jaringan atau organ akibat peningkatan abnormal jumlah sel penyusunnya. Hipertrofi adalah meningkatnya ukuran sel sehingga organ semakin besar. sel mukosa akan membesar (*hypertrophy*) dan kelenjar mukus akan bertambah banyak (*hyperplasia*). Pada saluran pernapasan terdapat mukus yang dihasilkan oleh sel goblet sebagai sistem pertahanan. Karena terpapar obat anti nyamuk bakar, maka sebagai upaya pertahanan, tubuh akan menghasilkan mukus yang lebih banyak (16).

Selain itu, adaptasi lainnya adalah metaplasia. Metaplasia merupakan perubahan dari suatu tipe sel menjadi tipe sel lainnya. Pada epitel saluran napas terjadi metaplasia skuamosa, yaitu perubahan tipe sel dari epitel silindris berlapis semu menjadi pipih (*squamosa*). Epitel tersebut lebih tahan terhadap iritasi dibandingkan dengan epitel pernapasan. Namun fungsinya dalam mekanisme protektif yaitu *mucosiliaris clearance* sangat buruk atau menurun (26).

Apabila batas kemampuan adaptasi tersebut melampaui batas atau stres eksternal yang berbahaya, maka sel akan mengalami jejas atau cedera sel. Saat sel mengalami cedera, terdapat perubahan morfologi dan fungsi yang terjadi pada sel. Cedera sel dapat bersifat *reversible* pada stadium awal yaitu terjadinya degenerasi, apabila rangsangan perusak dihilangkan maka sel dapat kembali ke morfologi dan fungsi semula (26). Degenerasi merupakan perubahan sel dalam upaya adaptasi terhadap cedera atau stress. Lesi yang mengalami degenerasi menunjukkan perubahan fungsi yang sementara. Adapun faktor yang mempengaruhi terjadinya degenerasi ialah kekurangan nutrisi, kekurangan oksigen, infeksi sel, respon imun yang abnormal, faktor fisik (suhu, temperatur, radiasi, trauma, dan gejala kelistrikan), faktor kimia (bahan kimia beracun) dan sel cacat. Ciri-ciri sel yang mengalami degenerasi pada perubahan mikroskopis adalah perubahan membran plasma seperti penonjolan, sel-sel tampak berdesakan, sitoplasma mengalami pembengkakan, distorsi mikrovili, dan mitokondria mengalami pembengkakan (16,26). Penelitian yang dilakukan oleh Tampubolon (2016) menyatakan bahwa sel yang mengalami degenerasi akan menjadi nekrosis apabila dipapar asap obat anti nyamuk secara terus menerus (14).

Apabila stresnya berat atau berkepanjangan akan menimbulkan cedera *irreversible* pada sel yaitu kematian sel. Nekrosis merupakan kematian satu atau lebih sel atau sebagian jaringan atau organ yang dihasilkan dari kelanjutan degenerasi yang *irreversible*. Seiring dengan semakin lamanya paparan asap obat anti nyamuk maka akan menyebabkan tingkat kejadian nekrosis semakin meningkat. Jika terjadi kematian sel (nekrosis) maka akan diikuti dengan adanya sel radang disekitar daerah nekrosis (17).

Terdapat tiga bentuk nekrosis, yaitu (35) :

1. Piknotik. Tampak inti sel kecil berwarna gelap (basofilik) dan sitoplasma sel kemerahan.
2. Karioreksis. Sel mengecil, kontur sel ireguler, fragmentasi inti sel menjadi beberapa bagian kecil.
3. Kariolisis. Inti sel hilang.

Penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Udayana mengatakan bahwa terdapat perubahan secara histologi pada saluran pernapasan atas akibat paparan asap obat nyamuk bakar, yaitu terdapat perubahan abnormal dari morfologi jaringan atau sel dari bronkus berupa penebalan pada saluran napas atas akibat dari peningkatan abnormal jumlah sel penyusunnya pada pemaparan asap obat anti nyamuk bakar pada minggu ke-2, kemudian terjadi degenerasi pada minggu ke-2 dan ke-4 pemaparan, lalu nekrosis pada minggu ke-4 dan ke-6 pemaparan (16).

Kerusakan struktur histologi bronkus dapat diamati dan diukur dengan menggunakan modifikasi skor histopatologi Mordue, yaitu:

Tabel 2. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Bronkus Kriteria Mordue yang Telah Dimodifikasi
Sumber : Mordue dalam Muhammad Reyhan Arsyah (36)

Gambaran	Skor				
	0	1	2	3	4
Histopatologis					
Degenerasi	normal/tidak teramati degenerasi sel	1 – 20% total jaringan teramati degenerasi sel	21 – 50% total jaringan teramati degenerasi sel	51 – 75% total jaringan teramati degenerasi sel	> 75% degenerasi teramati pada seluruh sel

Nekrosis	normal/tidak teramati nekrosis sel	1 – 20% total jaringan teramati nekrosis sel	21 – 50% total jaringan teramati nekrosis sel	51 – 75% total jaringan teramati nekrosis sel	> 75% nekrosis teramati pada seluruh sel
----------	------------------------------------	--	---	---	--

2.3 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

2.3.1 Definisi tikus (*Rattus norvegicus*)

Tikus merupakan hewan yang termasuk ke dalam ordo *Rodentia*, sub ordo *Myormopha*, famili *Muridae*. Tikus adalah hewan pengerat dan termasuk hewan *omnivore* (pemakan segala jenis) (37).

Tikus adalah salah satu hewan percobaan yang umum dipakai sebagai model hewan dalam penelitian. Sebagian besar sifat hewan ini sudah diketahui, mudah dipelihara, dan hewan yang cocok untuk penelitian. Tikus dapat hidup hingga usia 3,5 tahun dengan kecepatan tumbuh 5 gram per harinya. Berat badan tikus dewasa bisa mencapai 450 gram. Ukurannya lebih besar dan lebih cerdas daripada mencit, dengan ukuran yang lebih besar tersebut akan memudahkan dalam pembedahan maupun transplantasi organ (38).

Tikus yang sering dipakai dalam penelitian adalah tikus putih, karena bersifat lebih tenang dan mudah dikerjakan dengan intervensi, tidak cenderung berkumpul sesama jenis serta tidak terlalu takut dengan cahaya (38). Tikus wistar adalah strain tikus putih (albino) yang berasal dari spesies *Rattus norvegicus* yang sering digunakan karena mudah dewasa dan mudah untuk dilakukan pengamatan. Alasan lain tikus ideal digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian ialah karena banyak kemiripan antara manusia dengan tikus mulai dari anatomi, histologi, dan perkembangannya khususnya pada bagian saluran pernapasan (39).

Jika dilihat dari segi histologi, trakea dan bagian proksimal saluran napas antara manusia dan tikus sama-sama dilapisi oleh epitel *pseudostratified columnar*, dan pada saluran napas yang perifer dilapisi oleh epitel kuboid. Pada paru-paru manusia, bagian yang lebih proksimal, bronkus intrapulmonal, dan bronkus yang menyerupai trakea dilapisi oleh epitel *pseudostratified columnar* yang tinggi yang terdiri dari sel basal, sel bersilia, serous, mucus, sel neuroendokrin dan

menunjukkan adanya kelenjar submucosa. Sedangkan pada tikus, saluran pernapasan yang berada di bagian proksimal dilapisi oleh epitel *pseudostratified columnar* rendah yang terdiri dari sel bersilia dan sel klub dengan kelompok sel neuroendokrin yang sebagian besar terletak di percabangan jalan napas (40).

Terdapat kedekatan homologi antara genom tikus dengan genom manusia sehingga manipulasi pada genom tikus dapat menghasilkan hewan yang fenotipnya mirip dengan penyakit manusia. Tikus putih memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (diabetes dan kanker), dan kecemasannya. Hal ini karena terdapat kesamaan organisasi DNA dan 98% gen manusia memiliki gen yang sebanding dengan gen tikus ini (38).

2.3.2 Taksonomi tikus (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah (38):

Kingdom	: <i>animalia</i>
Filum	: <i>chordate</i>
Kelas	: <i>mammalia</i>
Ordo	: <i>rodentia</i>
Sub ordo	: <i>odontoceti</i>
Famili	: <i>muridae</i>
Genus	: <i>rattus</i>
Spesies	: <i>rattus norvegicus</i>

2.3.3 Data biologis tikus (*Rattus norvegicus*)

Berikut disajikan tabel yang berisi data biologis tikus (*Rattus norvegicus*)(38).

Tabel 2. 3 Data Biologis Tikus (*Rattus norvegicus*)

Sumber : Purwo Sri Rejeki dalam Ovariektomi pada tikus dan mencit (38)

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 oF (37,3°C)
Denyut jantung	300 – 500 bmp

Respirasi	70 – 150 kali per menit
Target suhu lingkungan	50 – 68 oF (18 – 26°)
Target kelembapan lingkungan	40 – 70%
Penyapihan	21 hari
Minum	22 – 33 ml/hari

2.3.4 Prinsip penelitian hewan coba

Prinsip 3 R harus diterapkan dalam protokol penelitian kesehatan yang memanfaatkan hewan coba, yaitu: *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (41).

1. *Replacement* adalah banyaknya hewan coba yang perlu digunakan harus sudah diperhitungkan dengan seksama, baik dari penelitian sebelumnya yang sejenis, maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian serta tidak dapat digantikan oleh sel ataupun biakan jaringan. Ada dua bagian dari *replacement*, yaitu: relatif (usahakan agar mengganti hewan coba dengan memakai organ/jaringan hewan dari rumah potong atau hewan dari ordo lebih rendah) dan absolut (mengganti hewan coba dengan kultur sel, jaringan, atau program komputer).
2. *Reduction* adalah pemanfaatan hewan coba dalam penelitian seminimal mungkin namun tetap mampu mendapatkan hasil yang optimal. Jumlah minimal dari hewan coba dapat dihitung dengan rumus Federer yaitu $(n-1)(t-1) > 15$, dengan n adalah jumlah hewan coba yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.
3. *Refinement* diartikan sebagai perlakuan terhadap hewan coba secara manusiawi (*humane*), memelihara hewan dengan baik, tidak menyakiti hewan serta meminimalisir perlakuan yang menyakiti hewan coba sehingga dapat menjamin kesejahteraan hewan coba sampai penelitian selesai.

Pemeliharaan hewan coba yang digunakan dalam penelitian harus dijaga haknya yang disebut dengan *Animal Welfare* yang terdiri dari 5 kebebasan, yakni:

1. *Freedom for hunger and thirst*
Hewan bebas dari rasa lapar dan haus. Hewan harus diberikan pangan yang sesuai dengan jenis hewan tersebut dalam jumlah proporsional, higienis dan disertai dengan kandungan gizi yang cukup.
2. *Freedom from thermal and physical discomfort*

Hewan bebas dari kepanasan dan ketidaknyamanan fisik dengan tersedianya tempat yang sesuai dengan karakteristik hewan tersebut.

3. *Freedom from injury, disease, and pain*

Hewan terbebas dari luka, penyakit, dan rasa sakit dengan perawatan dan tindakan untuk pencegahan penyakit, diagnose penyakit serta tatalaksana yang tepat kepada hewan coba.

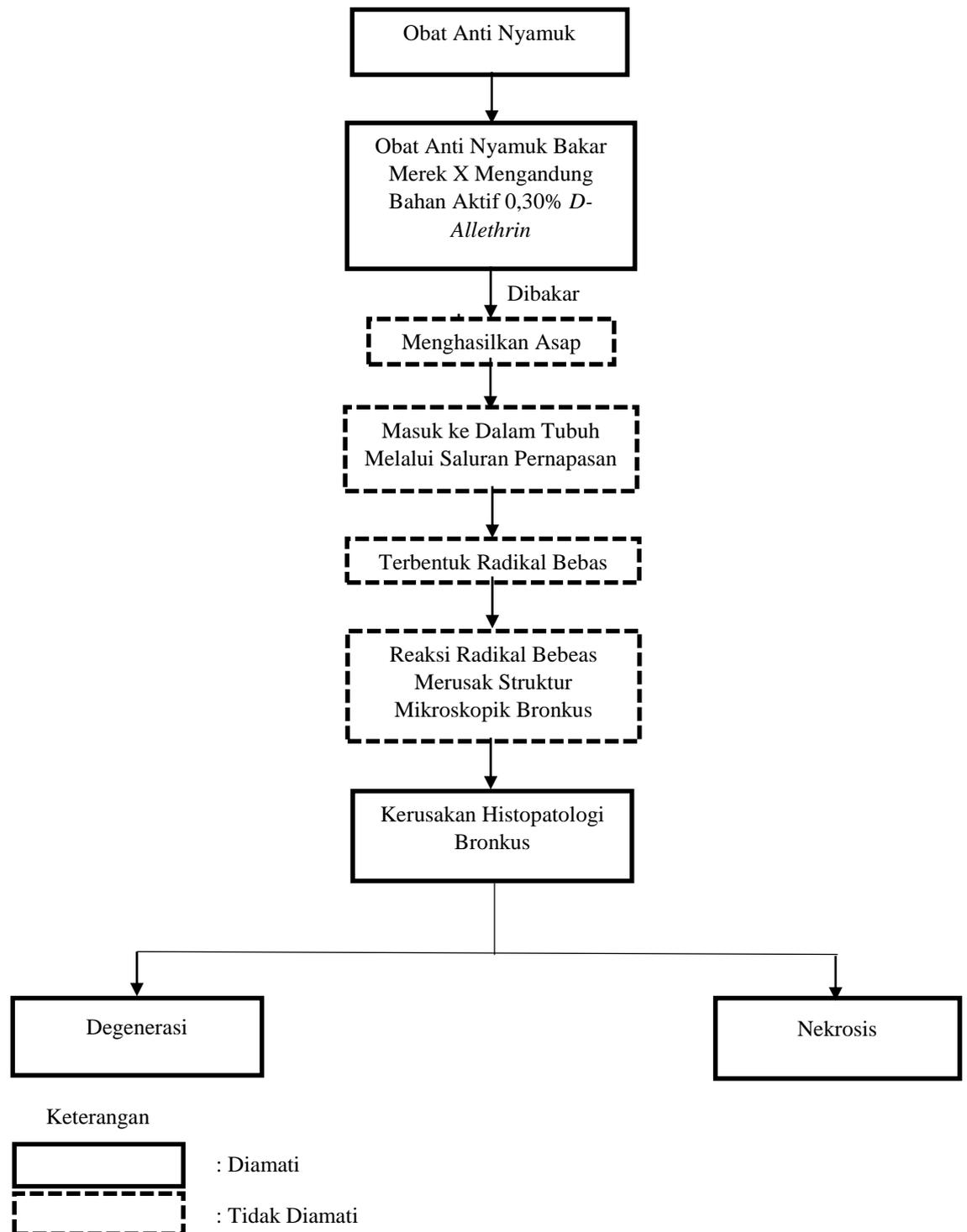
4. *Freedom to express most normal pattern of behavior*

Hewan bebas untuk mengekspresikan perilaku normal dan alami dengan menyediakan tempat hidup berupa kandang yang sesuai ukuran dan bentuknya. Menyediakan juga teman (binatang sejenis) bahkan pasangan agar hewan tersebut dapat berinteraksi sosial maupun melakukan perkawinan.

5. *Freedom from fear and distress*

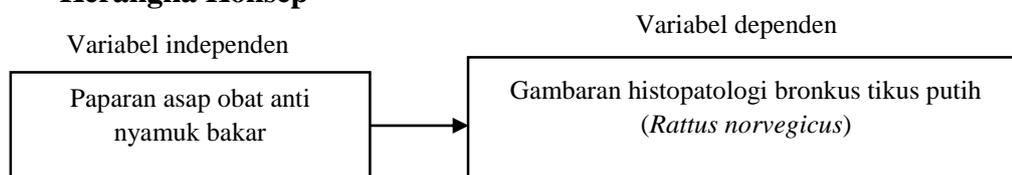
Hewan bebas dari rasa takut dan penderitaan dengan memastikan kondisi dan perlakuan terhadap hewan coba bebas dari segala hal yang menimbulkan rasa takut dan stres seperti perkelahian dengan spesies lain dan ancaman predator.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 5 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

2.6.1 Hipotesa null (H₀)

1. Tidak terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus wistar
2. Tidak terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar 7 jam/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus wistar
3. Tidak terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar 9 jam/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus wistar
4. Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi bronkus yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari, 7 jam/hari dan 9 jam/hari selama 21 hari

2.6.2 Hipotesa alternatif (H_a)

1. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus wistar
2. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar 7 jam/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus wistar
3. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar 9 jam/hari selama 21 hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus wistar
4. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi bronkus yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 5 jam/hari, 7 jam/hari dan 9 jam/hari selama 21 hari

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis/Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *True Experimental* dengan pendekatan *post test only control group design* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

3.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini 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, dan Besar Sampel (*Sample Size*) dan Teknik Pengambilan Sampel

3.3.1 Populasi

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

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar jantan berumur 10 – 16 minggu (dewasa) dengan berat sekitar 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 lebih dari $>10\%$ setelah masa adaptasi dan tikus wistar cacat, sakit dan/atau mati.

3.3.3 Besar sampel (*Sample size*)

Penetapan besar 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

Variable dalam penelitian ini dibagi menjadi 2, yaitu :

1. Variabel dependen (terikat)

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

2. Variabel independen (bebas)

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

3.4.2 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Defenisi Operasional

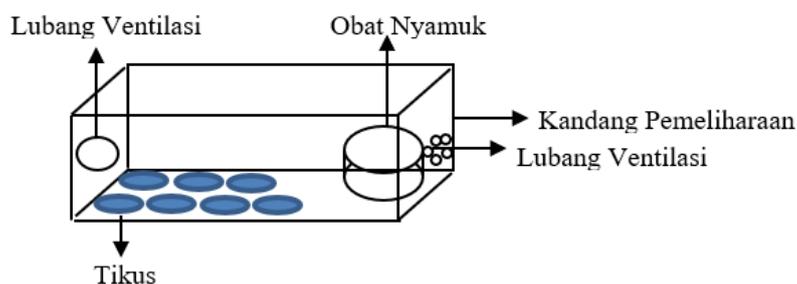
No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Paparan asap obat anti nyamuk bakar	Lama paparan asap obat anti nyamuk bakar yang dihitung dalam jam dengan tiga variasi	Menghitung lama paparan asap obat anti nyamuk bakar menggunakan <i>stopwatch</i> selama 5 jam	<i>stopwatch</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 bronkus tikus wistar jantan	Pengamatan secara mikroskopik mukosa bronkus primer intrapulmonal dextra dengan mengamati derajat terjadinya degenerasi dan nekrosis pada mukosa bronkus berdasarkan tabel modifikasi skoring Mordue (36)	Menilai gambaran mikroskopik bronkus primer kanan yang terlihat pada 3 lapang pandang dengan perbesaran 400 kali	Mikroskop cahaya	Degenerasi Skor 0 Skor 1 Skor 2 Skor 3 Skor 4	Interval
					Nekrosis Skor 0 Skor 1 Skor 2 Skor 3 Skor 4	Interval

3.5 Bahan Penelitian

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

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik dengan tingkat kekelitihan 0,01 gram, 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, dan tabel (skoring).



Gambar 3. 1 Kandang Pemeliharaan
Sumber : Cahyaning Budi Rahayu 2016 (20)

3.7 Prosedur Pengambilan/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 $\pm 150 - 200$ gram.
2. Disiapkan kandang berukuran 60 x 50 x 20 cm dengan 2 lubang ventilasi berdiameter 4 cm.
3. Dipilih tikus wistar jantan sesuai kriteria 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 perhari.
 - 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 stress saat penelitian.
 5. Tikus diberi pakan berbentuk pelet dan minum aquades secara *ad libitum* 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 bronkus tikus.

3.7.2 Cara penelitian

3.7.2.1 Perlakuan sampel

1. Pada hari ke 8, masing-masing kelompok tikus yang ada di dalam kandang dilakukan pemaparan asap obat anti nyamuk bakar, kecuali kelompok normal.
2. Pada masing-masing kelompok, tikus diberi pakan berbentuk pelet dan minum aquades secara *ad libitum* 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 wistar 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 wistar 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 wistar 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 di-*euthanasia* dengan cara dislokasi *os cervicalis* lalu diambil sampel (bronkus primer intrapulmonal dextra) dengan cara nekropsi dan dicelupkan ke dalam media transport.

3.7.2.2 Pembuatan preparat histopatologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan cara organ tikus (bronkus) 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 μm . Hasil potongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60 $^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam untuk meregangkan agar jaringan tidak terlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan dalam gelas objek dan diwarnai dengan *Hemaroxilin* dan *Eosin* (HE). Selanjutnya diperiksa dibawa mikroskop cahaya (42).

3.7.2.3 Analisis histopatologi

Preparat histopatologi dilakukan dengan menilai kerusakan bronkus yang digambarkan oleh degenerasi dan nekrosis diamati dibawah mikroskop cahaya dalam 3 lapang pandang yang berbeda, dengan perbesaran 10 x 40 kali (43). Cara pemberian skor histopatologi bronkus dengan menggunakan metode modifikasi skoring Mordue (36).

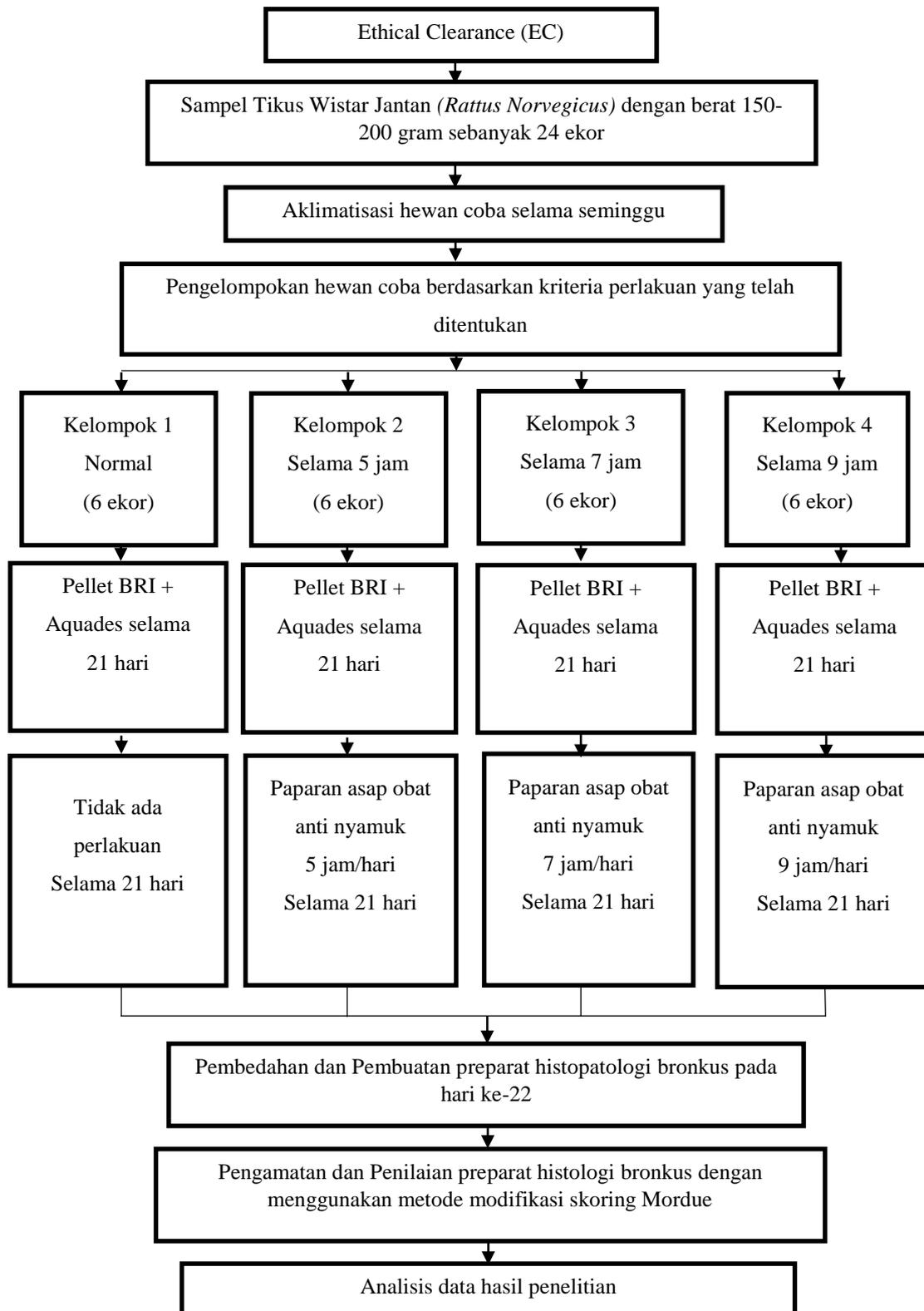
Kemudian dihitung rerata bobot skor perubahan histopatologi bronkus pada tiga lapang pandang yang didapatkan dari masing-masing tikus dengan model skoring modifikasi Mordue (36). Pengamatan dilakukan pada setiap sampel yang terdapat dalam 4 kelompok uji, sehingga dapat dibandingkan perbedaan tingkat kerusakan bronkus yang terjadi di antara sampel dan kelompok sampel.

Tabel 3. 2 Skor Penilaian Tingkat Kerusakan Bronkus Kriteria Mordue yang Telah Dimodifikasi

Sumber : Mordue dalam Muhammad Reyhan Arsyah (36)

Gambaran Histopatologis	Skor				
	0	1	2	3	4
Degenerasi	normal/tidak teramati degenerasi sel	1 – 20% total jaringan teramati degenerasi sel	21 – 50% total jaringan teramati degenerasi sel	51 – 75% total jaringan teramati degenerasi sel	> 75% degenerasi teramati pada seluruh sel
Nekrosis	normal/tidak teramati nekrosis sel	1 – 20% total jaringan teramati nekrosis sel	21 – 50% total jaringan teramati nekrosis sel	51 – 75% total jaringan teramati nekrosis sel	> 75% nekrosis teramati pada seluruh sel

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.9 Cara Pengolahan, Analisis Data dan Etika Penelitian

3.9.1 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 metode *Shapiro wilk*. 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*.

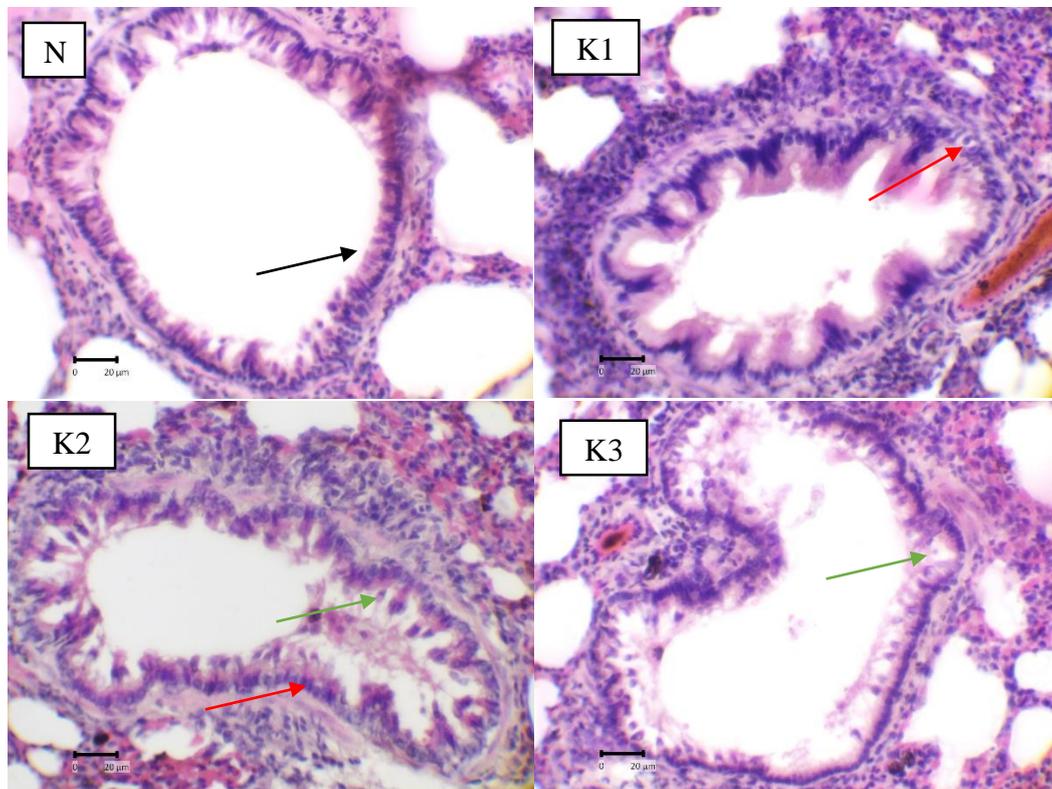
BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Gambaran histopatologi bronkus tikus

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) Jantan galur wistar yang diambil organ bronkusnya. Sampel dari jaringan bronkus tikus dilakukan pengamatan histopatologi menggunakan *modified Mordue scoring* terhadap kelompok normal, kelompok 1, kelompok 2, dan kelompok 3.



Gambar 4. 1 Gambaran Histopatologi Bronkus pada kelompok normal dan perlakuan dengan pewarnaan H&E dengan pembesaran 100×. N (Kelompok normal) dengan gambaran bronkus mendekati normal : panah hitam (epitel normal). K1 (kelompok perlakuan 1), K2 (Kelompok perlakuan 2), dan K3 (Kelompok perlakuan 3) menunjukkan: panah hitam (epitel normal), panah merah (degenerasi), panah hijau (nekrosis)

Berdasarkan metode penilaian modifikasi skoring Mordue, derajat kerusakan epitel bronkus dinilai dengan terdapatnya degenerasi dan nekrosis. Penilaian menggunakan rentang nilai 0 – 4 dengan nilai 0 merupakan gambaran epitel normal dan nilai 4 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 bronkus dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Rerata dan standar deviasi derajat kerusakan histopatologi bronkus menggunakan *Modified Mordue Scoring*

No	Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Mean \pm SD	
			Degenerasi	Nekrosis
1	Normal (N)	6	0,3 \pm 0,12	0,6 \pm 0,31
2	Kelompok Perlakuan 1 (K1)	6	0,7 \pm 0,27	1,5 \pm 0,15
3	Kelompok Perlakuan 2 (K2)	6	0,9 \pm 0,34	2,6 \pm 0,27
4	Kelompok Perlakuan 3 (K3)	6	1,3 \pm 0,19	3,1 \pm 0,41

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 bronkus berupa degenerasi dan nekrosis paling tinggi terdapat pada kelompok 3 yakni 1,3 \pm 0,19 dan 3,1 \pm 0,41. Sedangkan kerusakan histopatologi bronkus berupa degenerasi dan nekrosis paling rendah terdapat pada kelompok normal yakni 0,3 \pm 0,12 dan 0,6 \pm 0,31.

4.1.2 Analisis data

Data yang diperoleh berupa nilai rerata pada masing-masing kelompok selanjutnya dianalisis secara sistematis untuk menentukan ada tidaknya perbedaan derajat kerusakan histopatologi bronkus 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
Degenerasi			
1	Normal (N)	0,001	Tidak Berdistribusi Normal
2	Kelompok Perlakuan 1	0,184*	Berdistribusi Normal
3	Kelompok Perlakuan 2	0,035	Tidak Berdistribusi Normal
4	Kelompok Perlakuan 3	0,101*	Berdistribusi Normal
Nekrosis			
5	Normal (N)	0,150*	Berdistribusi Normal
6	Kelompok Perlakuan 1	0,001	Tidak Berdistribusi Normal
7	Kelompok Perlakuan 2	0,184*	Berdistribusi Normal
8	Kelompok Perlakuan 3	0,074*	Berdistribusi Normal

*Berdistribusi normal p > 0,05

Setelah dilakukan uji normalitas *Uji Shapiro – Wilk* ($P > 0,05$), terdapat beberapa kelompok dengan data berdistribusi normal ($P > 0,05$), sedangkan kelompok lainnya memiliki data tidak berdistribusi normal ($P < 0,05$), 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 bronkus, didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 4. 3 Hasil Uji *Kruskall – Wallis* Degenerasi

No	Kelompok	Mean \pm SD	Nilai p	Keterangan
1	Normal (N)	0,3 \pm 0,12		
2	Kelompok Perlakuan 1 (K1)	0,7 \pm 0,27	<0,001	Berbeda signifikan
3	Kelompok Perlakuan 2 (K2)	0,9 \pm 0,34		
4	Kelompok Perlakuan 3 (K3)	1,3 \pm 0,19		

Tabel 4. 4 Hasil Uji *Kruskall – Wallis* Nekrosis

No	Kelompok	Mean \pm SD	Nilai p	Keterangan
1	Normal (N)	0,6 \pm 0,31		
2	Kelompok Perlakuan 1 (K1)	1,5 \pm 0,15	<0,001	Berbeda signifikan
3	Kelompok Perlakuan 2 (K2)	2,6 \pm 0,27		
4	Kelompok Perlakuan 3 (K3)	3,1 \pm 0,41		

Setelah dilakukan uji non parametrik *Uji Kruskall – Wallis* ($p < 0,05$), di dapatkan $P < 0,001$ yang memenuhi kriteria $P < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan histopatologi bronkus 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. 5 Hasil Uji *Mann – Whitney* Degenerasi

Kelompok	N	K1	K2	K3
N		0,041*	0,004*	0,002*
K1			0,262	0,005*
K2				0,047*
K3				

*signifikansi positif $p < 0,05$

Berdasarkan Tabel 4.5 terdapat perbedaan signifikan pada perbandingan derajat degenerasi kelompok normal terhadap kelompok perlakuan K1, K2, dan K3.

Perbedaan yang signifikan juga dapat dilihat pada perbandingan derajat kerusakan kelompok K1 terhadap K3, dan K2 terhadap K3.

Tabel 4. 6 Hasil Uji Mann – Whitney Nekrosis

Kelompok	N	K1	K2	K3
N		0,003*	0,003*	0,003*
K1			0,003*	0,003*
K2				0,065
K3				

*signifikansi positif $p < 0,05$

Berdasarkan Tabel 4.6 terdapat perbedaan signifikan pada perbandingan derajat nekrosis kelompok normal terhadap kelompok perlakuan K1, K2, dan K3. Perbedaan yang signifikan juga dapat dilihat pada perbandingan derajat kerusakan kelompok K1 terhadap K2 dan K1 terhadap K3.

4.2 Pembahasan

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

Berdasarkan hasil pemeriksaan pada kelompok normal yang tidak dilakukan pemaparan asap obat anti nyamuk bakar, tampak struktur histopatologi bronkus mengalami kerusakan yang sangat rendah bahkan mendekati normal, sangat berbeda jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan.

Beberapa sampel pada kelompok normal menunjukkan adanya peningkatan skor kerusakan histopatologi bronkus yang 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 (44). 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 juga akan meningkatkan jumlah radikal bebas. Pada kelompok normal tidak dilakukan pemaparan asap obat anti nyamuk bakar

sehingga produksi radikal bebas tidak setinggi kelompok yang dipaparkan asap obat anti nyamuk bakar, tetapi hanya ada produksi radikal bebas secara endogen. Oleh karena itu kerusakan histopatologi bronkus yang terjadi pada kelompok normal sangat minimal (45).

Perbedaan yang signifikan dapat dilihat pada perbandingan derajat degenerasi kelompok normal terhadap kelompok perlakuan K1, K2, dan K3. Kemudian pada kelompok K1 terhadap K3, dan K2 terhadap K3. Perbedaan yang signifikan juga terlihat pada derajat kerusakan nekrosis pada kelompok normal terhadap kelompok perlakuan K1, K2, dan K3. Kemudian pada kelompok K1 terhadap K2 dan K1 terhadap K3. Hal ini dapat terjadi karena adanya perlakuan berbeda yang diberikan pada masing-masing kelompok. 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 stress oksidatif yang akan memicu terjadinya proses peroksidasi lipid. 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 (46). Dari hasil tersebut membuktikan adanya pengaruh variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan histopatologis bronkus tikus wistar.

Derajat kerusakan bronkus yang paling tinggi dapat dilihat pada kelompok perlakuan 3 (K3). Pada kelompok K3 tampak terjadi kerusakan sel berupa nekrosis yang mendominasi dibandingkan gambaran degenerasi, hal ini terjadi karena paparan asap obat nyamuk dalam waktu 9 jam/hari menyebabkan adanya produksi radikal bebas yang akan bereaksi dengan sel epitel dalam waktu yang lebih lama, reaksi tersebut akan menyebabkan terjadinya kerusakan secara *reversible* berupa degenerasi. Degenerasi merupakan perubahan abnormal dari morfologi jaringan atau sel setelah terpapar zat asing. Setelah terpapar sel akan beradaptasi, jika adaptasi gagal maka akan membentuk jejas yang reversibel berupa degenerasi. Lesi sel menyebabkan pecahnya membran sel sehingga kehilangan kontrol dalam

mekanisme menjaga tekanan osmose membrane sel. Jika terjadi peningkatan tekanan dalam sel, cairan ekstraseluler akan pindah ke dalam sel sehingga terjadi pembengkakan. Ciri-ciri sel yang mengalami degenerasi pada perubahan mikroskopis adalah sel-sel tampak membesar dan berdesakan, sitoplasma sel mengalami peningkatan volume, membran sel mengembang dengan permukaan yang meluas, mikrovili distorsi, dan mitokondria mengalami pembengkakan (16).

Apabila stress sel yang dialami berat atau berkepanjangan akan menimbulkan cedera *irreversible* pada sel yaitu kematian sel. Nekrosis merupakan kematian satu atau lebih sel atau sebagian jaringan atau organ yang dihasilkan dari kelanjutan degenerasi. Seiring dengan semakin lamanya paparan asap obat anti nyamuk maka akan menyebabkan tingkat kejadian nekrosis semakin meningkat. Kerusakan (degenerasi dan nekrosis) yang terjadi pada K3 memiliki nilai yang paling tinggi jika dibandingkan dengan K1 dan K2. Hal ini sesuai dengan penilaian yang dilakukan oleh Ulfa (2018) yang menyatakan bahwa paparan asap obat nyamuk bakar selama 6 jam per hari selama 30 hari menyebabkan kerusakan organ bronkus tikus wistar berupa nekrosis dan degenerasi dengan nekrosis yang lebih dominan (17).

Nekrosis pada epitel bersilia pada saluran pernapasan dari bronkus akan mengakibatkan desiliasi, lepasnya sel, dan terkelupasnya sel. Keadaan ini akan segera diikuti dengan peradangan eksudatif dan upaya persembuhan. Akibat dari kerusakan bronkus akan terjadi peningkatan produksi mukus yang berlebihan atau eksudat mukopurulen. Perubahan pada mukosa disebabkan oleh peningkatan jumlah dan ukuran kelenjar mukosa dan infiltrasi limfosit pada lamina propria serta peningkatan jumlah sel plasma, makrofag, dan sel netrofil. Selain itu dapat pula terjadi Metaplasia squamosal, yaitu perubahan tipe sel dari epitel khas saluran pernapasan menjadi epitel squamosal. Epitel squamosal ini lebih tahan terhadap iritan dibandingkan dengan epitel pernapasan namun fungsinya dalam mekanisme *mucociliaris clearance* sangat buruk atau menurun. Metaplasia squamosal umumnya ditemukan pada paparan asap rokok secara terus menerus (47).

Perubahan histopatologi bronkus pada tikus setelah diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar diamati berupa degenerasi dan nekrosis. Asap obat anti

nyamuk bakar hasil pembakaran zat *Allethrin* mengandung beberapa gas seperti karbondioksida (CO₂), karbonmonoksida (CO), nitrogendioksida, amoniak, metana, dan partikel lainnya yang dapat meningkatkan kadar radikal bebas. Radikal bebas ini merupakan molekul yang tidak stabil yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan, molekul yang kehilangan elektron ini selalu berusaha mengambil molekul elektron dari sel lainnya seperti sel epitel bronkus yang langsung berpaparan dengan asap obat anti nyamuk bakar. Sehingga hal ini akan menyebabkan kerusakan pada epitel bronkus, kerusakan yang dapat terjadi dapat berupa jejas *reversible* (degenerasi) dan *irreversible* (nekrosis) (17).

Kerusakan yang terjadi akibat paparan radikal bebas terhadap bronkus dapat disebabkan karena pergerakan silia menjadi lambat dan kaku bahkan dapat terhenti sehingga tidak dapat membersihkan saluran pernapasan dari partikel radikal bebas. Radikal bebas yang terakumulasi pada bronkus akan memicu kerusakan sel dan peradangan yang menyebabkan peningkatan produksi mukus dan rusaknya sel fagositosis di saluran pernapasan. Radikal bebas utama yang berperan dalam terjadinya reaksi peradangan adalah radikal *superoxide* karena memiliki waktu paruh yang lebih panjang sehingga jumlah sel target yang terkena menjadi lebih besar sehingga menimbulkan kerusakan dan kematian sel yang lebih banyak. Hipersekresi mukus akan menyebabkan penyempitan saluran napas sehingga akan timbul kesulitan untuk bernapas. Akibat rusaknya epitel bronkus dan sistem pertahanan yang terdapat pada bronkus menyebabkan mudahnya mikroorganisme masuk dan menimbulkan infeksi, hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya bronkitis (48,49).

Berdasarkan hasil pemeriksaan pada kelompok perlakuan K1 terdapat pengaruh pemaparan asap obat anti nyamuk bakar pada gambaran histopatologi bronkus. Terjadi perubahan struktur histopatologi bronkus dengan adanya degenerasi pada beberapa lapang pandang dengan nilai 1 – 20% dari total jaringan teramati. Tampak pula adanya nekrosis pada beberapa lapang pandang dengan nilai 21 – 50% dari jaringan teramati. Hasil pada pemeriksaan kelompok K2 juga menunjukkan adanya perubahan struktur histopatologi bronkus dengan nilai degenerasi pada beberapa lapang pandang yaitu 1 – 20%, dengan nilai nekrosis pada

beberapa lapang pandang sebesar 51 – 75% jaringan yang teramati. Begitupula pada kelompok perlakuan K3 perubahan histopatologi bronkus semakin tinggi, dengan nilai degenerasi pada beberapa lapang pandang sebesar 21 – 50% jaringan teramati, dengan nilai nekrosis pada beberapa lapang pandang > 75% jaringan yang teramati. Sehingga dapat disimpulkan adanya pengaruh pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap gambaran histopatologi bronkus pada semua kelompok perlakuan.

Derajat kerusakan histopatologi bronkus pada kelompok perlakuan K1 dan K2 menunjukkan hasil yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan K3. Hal ini disebabkan oleh pemaparan asap obat anti nyamuk bakar yang dilakukan secara bertingkat. Kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS (*Reactive oxygen species*) yang berasal dari asap obat anti nyamuk bakar akan memodulasi jalur sinyal untuk nekrosis, dan jalur inflamasi. Radikal bebas dari senyawa aktif obat nyamuk bakar juga diduga sebagai penyumbang kuat untuk kerusakan DNA oksidatif dan kerusakan jaringan dan akan mengganggu sistem pertahanan antioksidan tubuh dimana akan memicu respons inflamasi di lokasi kerusakan. Semakin lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar yang dilakukan maka akan menimbulkan produksi radikal bebas yang lebih tinggi dan paparan radikal bebas terhadap epitel bronkus lebih lama sehingga akan menimbulkan kerusakan pada bronkus. Pada degenerasi, sel akan beradaptasi terhadap zat toksik dari paparan asap obat nyamuk bakar sehingga kerusakan yang muncul masih bersifat *reversible*. Sebagai proses lanjutan dari degenerasi akibat paparan yang terus menerus akan terjadi fragmentasi membran sel yang menyebabkan kematian sel (nekrosis) (50). Penelitian yang dilakukan oleh Tampubolon (2016) menyatakan bahwa sel yang mengalami degenerasi akan menjadi nekrosis apabila dipapar asap obat anti nyamuk secara terus menerus (14). Perbedaan yang bermakna dapat dilihat pada perbandingan derajat kerusakan bronkus kelompok normal terhadap kelompok perlakuan K1, K2, dan K3. Berdasarkan hasil tersebut membuktikan adanya pengaruh variasi lama pemaparan asap obat anti nyamuk bakar terhadap kerusakan histopatologi bronkus.

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 bronkus tikus putih jantan galur wistar.
2. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 7 jam/hari terhadap gambaran histopatologi bronkus tikus putih jantan galur wistar.
3. Terdapat pengaruh paparan asap obat anti nyamuk bakar selama 9 jam/hari terhadap gambaran histopatologi bronkus 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 bronkus tikus putih jantan galur wistar.

5.2 Saran

1. Bagi masyarakat, diharapkan untuk mengurangi lama waktu pemakaian obat anti nyamuk bakar. Lebih baik lagi menghindari penggunaan obat anti nyamuk bakar dengan menggantinya dengan obat nyamuk yang berbahan alamiah, agar dapat terhindar dari kerusakan bronkus 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 (*Malondialdehyde*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Yunianto I, Yanti FR, Wulaningrum F. Evaluasi Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) pada Sistem Respirasi Mencit (*Mus musculus*) Terpapar Asap Anti Nyamuk Bakar Sebagai Bahan Ajar Biologi SMA Kelas XI. *J Bioedukatika*. 2014;2(2):23–7.
2. Dahniar A. Pengaruh Asap Obat Nyamuk Terhadap Kesehatan dan Struktur Histologi Sistem Pernafasan. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2011;11(1):52–9.
3. 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 IPTEK dan Pengabdian Kpd Masy*. 2022;6(1):92–8.
4. RI K. Riset Kesehatan Dasar. 2013.
5. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. 2018.
6. Azzahra NF, Nisa K, Kedokteran F, Lampung U, Histologi B, Kedokteran F, et al. 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.
7. Charisma AM, Ningtyas R. Efek Lama Waktu Pemaparan Obat Nyamuk Bakar Terhadap Makroskopis Paru Mencit (*Mus Musculus*). *J Media Anal Kesehat*. 2021;12(2):123–8.
8. Paramita DV, Juniati SH. Fisiologi dan Fungsi Mukosiliar Bronkus. *THT-KL*. 2016;9(2):64–73.
9. Sherwood L. *Introduction to Human Physiology*. 8th ed. 2013. 482 p.
10. Victor P. Eroschenko. *Atlas Histologi Difiore Dengan Korelasi Fungsional*. 12th ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2017. 345–347 p.
11. Arpad F, Szoke I. Simulation of bronchial mucociliary clearance of insoluble particles by computational fluid and particle dynamics methods. *Inhal Toxicol*. 2013;25(10):593–605.
12. Christijanti W, Utami NR. Efek Pemberian Antioksidan Vitamin C dan E terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar *Allethrin*. *Biosaintifika*. 2007;2(1):18–26.
13. Nampira CI, Farahdila M, Kedokteran F, Muhammadiyah U, Bendungan J, Summersari SA. Hubungan Antara Pemakaian Obat Nyamuk Bakar Dan Frekuensi Penyakit Paru Obstruksi Kronik (Ppok). *Saintika Med*. 2013;9(2):93–8.
14. Putra Y, Tampubolon L, Agung A, Mirah A, Oka IB, Pendidikan M, et al. Gambaran Histopatologis Saluran Pernapasan Bawah Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar. *Indones Med Veterinus*. 2016;5(3):232–9.
15. Meliyani R, Marni. Pengaruh Inhalasi Uap Kayu Putih Terhadap Ketidakefektifan Bersihan Jalan Napas Pada Pasien Bronkitis di Puskesmas Wonogiri I. *J Keperawatan GSH*. 2020;9(2):20–4.
16. 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.
17. Ulfa I. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pare (*Momordicacharantia*)

- Terhadap Gambaran Histopatologi Organ Bronkus Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Obat Nyamuk Bakar. Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara; 2018.
18. 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.
 19. Kurniawan N. Pengaruh Paparan Obat Antinyamuk Aerosol Terhadap Perubahan Gambaran Histopatologi Korteks Serebrum Otak Tikus Wistar (*Rattus novergicus*). Universitas Andalas; 2016.
 20. Rahayu CB. Perbedaan Pengaruh Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar dengan Obat Nyamuk Elektrik Terhadap Histopatologis Ginjal Mencit (*Mus musculus*) dan Pemanfaatannya Sebagai Karya Ilmiah Populer. Universitas Jember; 2016.
 21. Nurlaela E, Nining S, Ikhsanudin A. Optimasi Komposisi Tween 80 Dan Span 80 Sebagai Emulgator Dalam Repelan Minyak Atsiri Daun Sere (*Cymbopogon citratus* (D.C) *Stapf*) Terhadap Nyamuk Aedes Aegypti Betina Pada Basis Vanishing Cream Dengan Metode Simplex Lattice Design. J Ilm Kefarmasian. 2012;2(1):41–54.
 22. Christijanti W, Utami NR, Iswara A. Efek Pemberian Antioksidan Vitamin C dan E terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allethrin. Biosaintifika. 2010;2(1):18–26.
 23. Rehman H, Aziz AT, Saggu S, Abbas ZK, Mohan A, Ansari AA. Systematic review on pyrethroid toxicity with special reference to deltamethrin. J Entomol Zool Sudies. 2014;2(6):60–70.
 24. Rianti DDE. Mekanisme Paparan Obat Anti Nyamuk Elektrik dan Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Paru Tikus. J Inov. 2017;XIX(2):58–68.
 25. 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.
 26. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Buku Ajar Patologi Dasar Robbins. 10th ed. Ham MF, Saraswati M, editors. Singapore: Elsevier; 2020.
 27. Marlina I, Armalina D. Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Ekstrak Kulit Buah Naga Putih (*Hylocereus Undatus*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Paru Mencit Babl/C Yang Diberi Paparan Asap Obat Nyamuk Bakar. J Kedokt Diponegoro. 2016;5(4):1026–35.
 28. E MH, M NS, NK IS. Pemberian Jus Tomat (*Lycopersicum esculentum*) Per Oral Dapat Menurunkan Jumlah Sel Epitel Bronkhus Utama Tikus Putih yang Dipapar Asap Rokok Sub Kronik. J Kedokt Brawijaya. 2010;26(1):32–6.
 29. Warobi. Pengaruh Paparan Pengharum Ruangan Cair Terhadap Gambaran Histologi Bronkus Mencit (*Mus musculus*) dan Sumbangsihnya Pada Materi Pencemaran Lingkungan Di Kelas X SMA/MA. Universitas Raden Fatah Palembang; 2020.
 30. Paramita DV, Juniati SH. Fisiologi dan Fungsi Mukosiliar Bronkus. J THT-KL. 2016;9(2):64–73.

31. Schunke M, Schuller E, Schumacher U. Atlas Anatomi Manusia Prometheus (Organ Dalam). 3rd ed. Sugiarto L, Suyono YJ, Dinata F, editors. 2013. 134–135 p.
32. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology. 13th ed. Indiana; 2013. 348–351 p.
33. Drake RL, Adam AWW, Mitchell WM. Gray's Basic Anatomy. Spain: Elsevier; 2012. 85–88 p.
34. Guyton AC, Hall JE. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 12th ed. Elsevier; 2011. 493–494 p.
35. Johan AP, In M, Handini M, Pratiwi SE. Gambaran Histopatologi dan Kemampuan Regenerasi Hepar Tikus Wistar Jantan Dewasa Pasca Penghentian Paparan Monosodium Glutamat. J Cerebellum. 2018;4(November):1163–75.
36. Arsyah MR, Utami PD, Dikman I, Kedokteran F, Hang U, Surabaya T. Pengaruh Pemberian Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) Terhadap Level Nekrosis Pada Jaringan Lien Mencit Putih (*Mus Musculus L.*) Jantan Galur Balb/c yang Diinokulasi *Plasmodium berghei* ANKA. Hang Tuah Med J. 2019;16(2):186–95.
37. Ernawati D, Priyanto D. Pola Sebaran Spesies Tikus Habitat Pasar Berdasarkan Jenis Komoditas Di Pasar Kota Banjarnegara. BALABA. 2013;9(02):58–62.
38. Rejeki PS, Putri EAC, Prasetya RE. Ovariectomi pada Tikus dan Mencit. 1st ed. Surabaya: Airlangga University Press; 2018. 1–5 p.
39. Maulina H. Pengaruh Total Katekin Terhadap Kadar Mda (*Malondialdehyde*) Pada Gingiva Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas Gingivalis*. Universitas Brawijaya; 2018.
40. Pan H, Deutsch GH, Wert SE, Subcommittee O. Comprehensive Anatomic Ontologies For Lung Development : A Comparison Of Alveolar Formation And Maturation Within Mouse And Human Lung. J Biomed Semantics. 2019;10(18):1–21.
41. Stevani H. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Praktikum Farmakologi. 1st ed. Patria L, Darmanto BA, Junianto H, editors. Kemenkes RI; 2016. 1–6 p.
42. Bire IR, Oka IBW, Ayu AAAM. Perubahan Histopatologi Hati dan Paru Mencit Pascainduksi dengan Zat *Karsinogenik Benzo (a) piren*. Indones Med Veterinus. 2018;7(6):634–42.
43. Santoso P, Cahyaningsih E, Darmayanti GAPE. Pengaruh Pemberian Ekstrak n-Butanol Buah Dewandaru (*Eugenia uniflora L*) Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit (*Mus musculus*) Jantan yang Terpapar Asap Rokok. J Ilm Medicam. 2020;6(1):23–7.
44. Parwata IMO. Bahan Ajar Uji Bioaktivitas : Antioksidan. Universitas Udayana. Universitas Udayana; 2015. 6–12 p.
45. 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.
46. 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;1–19.
47. Mirah AAA. Patologi Veteriner Sistemik : Sistema Pernafasan. 1st ed. Putra IGAA, editor. Den: Swasta Nulus; 2014. 35–40 p.
 48. Riyadi A, Septiyanti. Hubungan Merokok dan Paparan Polusi dengan Kejadian Bronkitis. *J Media Kesehat*. 2016;9(2):114–203.
 49. Aini AN, Harjana T. Pengaruh Paparan Asap Rokok Elektrik (*Vapour*) Dengan Berbagai Variasi Dosis Terhadap Gambaran Histologi Bronkiolus Mencit (*Mus musculus*). *Prodi Biol*. 2018;7(8):590–7.
 50. Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW. Patologi Veteriner Umum. Kardena IM, editor. Denpasar: Swasta Nulus; 2015. 1–22 p.

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, 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 : 75/KEPK/FKUNIMAL-RSUCM/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
the Research Protocol Proposed by

Peneliti Utama : MAULIA AZDA
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 BRONKUS TIKUS PUTIH (RATTUS
NORVEGICUS) JANTAN GALUR WISTAR

EFFECT OF VARIATIONS IN LENGTH OF EXPOSURE TO SMOKE OF MUSQUITO COILS
ON HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF THE BRONCHI OF MALE WHITE RATS
(RATTUS NORVEGICU) 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 12th, 2023 to July 12th, 2024



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, 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.



Dekan,
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

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

SURAT KETERANGAN
Nomor:10/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	: Maulia Azda
NIM	: 200610027
Instansi/Fakultas	: Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
Judul	: Pengaruh Variasi Lama Pemaparan Asap Obat Anti Nyamuk Bakar Terhadap Gambaran Histopatologi Bronkus Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>) Jantan Galur Wistar
Perihal	: Pemeriksaan Sampel Histopatologi Jaringan Bronkus.

Benar bahwa nama tersebut di atas telah selesai melakukan pemeriksaan sampel histopatologi jaringan bronkus 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



Dr. drh. Siti Aisyah, M.Si
NIP. 197809182006042003







Lampiran 6 Data Penelitian

Tabel Data Derajat Kerusakan Histopatologi Paru Tikus

Degenerasi				
No	N	K1	K2	K3
1	0,3	0,6	0,6	1,6
2	0,6	0,3	0,6	1,3
3	0,3	1	1,3	1,3
4	0,3	0,6	1	1,3
5	0,3	0,6	0,6	1
6	0,3	1	1,3	1,3
Nekrosis				
No	N	K1	K2	K3
1	1	1,6	2,6	2,6
2	0,6	1,3	2,6	3,3
3	0,3	1,6	2,6	2,6
4	0,3	1,3	3	3,3
5	0,6	1,6	2,3	3,6
6	1	1,6	3	3,3

Hasil Uji Shapiro Wilk

	Tests of Normality		
	Statistic	df	Sig.
normal degenerasi	.496	6	<,001
perlakuan 1 degenerasi	.859	6	.184
perlakuan 2 degenerasi	.775	6	.035
perlakuan 3 degenerasi	.827	6	.101
normal nekrosis	.847	6	.150
perlakuan 1 nekrosis	.640	6	.001
perlakuan 2 nekrosis	.859	6	.184
perlakuan 3 nekrosis	.812	6	.074

Hasil Uji Rata-rata Derajat Kerusakan Bronkus

	Descriptive Statistics		
	N	Mean	Std. Deviation
normal degenerasi	6	.350	.1225
perlakuan 1 degenerasi	6	.683	.2714
perlakuan 2 degenerasi	6	.900	.3464
perlakuan 3 degenerasi	6	1.300	.1897
normal nekrosis	6	.633	.3141

perlakuan 1 nekrosis	6	1.500	.1549
perlakuan 2 nekrosis	6	2.683	.2714
perlakuan 3 nekrosis	6	3.117	.4167
Valid N (listwise)	6		

Hasil Uji Kruskal – Wallis

Degenerasi

Ranks			
	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank
Skor Kerusakan Bronkus	Normal	6	4.58
	Kelompok perlakuan 1	6	10.75
	Kelompok perlakuan 2	6	14.42
	Kelompok perlakuan 3	6	20.25
	Total	24	

Test Statistics^{a,b}

Skor Kerusakan
Bronkus

Kruskal-Wallis H	16.513
df	3
Asymp. Sig.	<,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Nekrosis

Ranks			
	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank
Skor Kerusakan Bronkus	Normal	6	3.50
	Kelompok perlakuan 1	6	9.50
	Kelompok perlakuan 2	6	16.67
	Kelompok perlakuan 3	6	20.33
	Total	24	

Test Statistics^{a,b}

Skor Kerusakan
Bronkus

Kruskal-Wallis H	20.596
df	3
Asymp. Sig.	<,001

- a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

Hasil Uji Post hoc Mann - Whitney

Degenerasi

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kerusakan Bronkus	Normal	6	4.33	26.00
	Kelompok perlakuan 1	6	8.67	52.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	26.000
Z	-2.272
Asymp. Sig. (2-tailed)	.023
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.041 ^b

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

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kerusakan Bronkus	Normal	6	3.75	22.50
	Kelompok perlakuan 2	6	9.25	55.50
	Total	12		

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	22.500
Z	-2.798
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

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

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.047
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kerusakan Bronkus	Kelompok perlakuan 1	6	5.42	32.50
	Kelompok perlakuan 2	6	7.58	45.50
	Total	12		

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	11.500
Wilcoxon W	32.500
Z	-1.122
Asymp. Sig. (2-tailed)	.262
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kerusakan Bronkus	Kelompok perlakuan 1	6	3.67	22.00
	Kelompok perlakuan 3	6	9.33	56.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	22.000
Z	-2.812
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kerusakan Bronkus	Kelompok perlakuan 2	6	4.58	27.50
	Kelompok perlakuan 3	6	8.42	50.50
	Total	12		

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	6.500
Wilcoxon W	27.500
Z	-1.986
Asymp. Sig. (2-tailed)	.047
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.065 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Nekrosis

Ranks

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

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.956
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

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

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.923
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

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

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.923
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

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

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.966
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

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

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.966
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	Kelompok perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kerusakan Bronkus	Kelompok perlakuan 2	6	4.67	28.00
	Kelompok perlakuan 3	6	8.33	50.00
	Total	12		

Test Statistics^a

Skor Kerusakan
Bronkus

Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-1.844
Asymp. Sig. (2-tailed)	.065
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.093 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian



Aklimatisasi tikus selama 7 hari



Pemeriksaan berat badan tikus

	<p>Pemberian makan tikus</p>
	<p>Proses pemaparan asap obat anti nyamuk bakar</p>
	<p>Tikus di dalam kandang pemaparan</p>

Lampiran 8 Daftar Riwayat Hidup

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Maulia Azda
 NIM : 200610027
 Tempat Tanggal Lahir : Tembilahan, 12 Juni 2001
 Jenis Kelamin : Perempuan
 Anak ke : 2 dari 2 bersaudara
 Agama : Islam
 Alamat : Jl. Utama No.14, Kelurahan Kempas Jaya,
 Kec. Kempas, Kab. Indragiri Hilir, Prov.
 Riau
 No. Hp : 082299757978
 E-mail : maulia.200610027@mhs.unimal.ac.id
 Nama Orang Tua
 a. Ayah : Azmir, SKM
 b. Ibu : Resda Elinda, S.Pd
 Riwayat Pendidikan
 a. Tahun 2006-2007 : TK Ar-Rahman Ar-Rahim
 b. Tahun 2007 – 2008 : SDN 10 Surau Gadang
 c. Tahun 2008 – 2013 : SDN 001 Kempas Jaya
 d. Tahun 2013 – 2016 : SMPN 3 Kempas
 e. Tahun 2016 – 2019 : MAN 2 Model Pekanbaru
 f. Tahun 2020 -
 sekarang : Fakultas Kedokteran Universitas
 Malikussaleh