



**PENGARUH PAPARAN OBAT NYAMUK TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEL LEYDIG
TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagai persyaratan guna mencapai gelar sarjana
strata-1 kedokteran umum**

**FARIZ EKA SETIAWAN
22010110120091**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2014**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PAPARAN OBAT NYAMUK TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI SEL LEYDIG TIKUS *SPRAGUE DAWLEY***

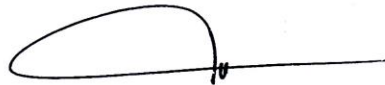
Disusun oleh:

Fariz Eka Setiawan
22010110120091

Telah disetujui

Semarang, 18 Juli 2014

Pembimbing 1



Dr. dr. Tri Indah Winarni, PA, M.Si, Med.

19660510 199702 2 001

Pembimbing 2



dr. Ika Pawitra M., M.kes., Sp.PA

19620617 199001 2 001

Ketua Penguji



dr. M. Thohar Arifin, Ph.D, PA, Sp.BS(K)

197404141999031013

Penguji



dr. Soerjo Adji, PA, Sp.B

19590217 198703 1 003



Mengetahui,

an. Dekan

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Eric BPS Andar, Sp.BS,PAK(K)

NIP. 195412111981031014

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Fariz Eka Setiawan
NIM : 22010110120091
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Paparan Obat Nyamuk terhadap Gambaran
Histopatologi Sel Leydig Tikus *Sprague Dawley*

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) Karya tulis ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) Karya tulis ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 17 Juli 2014

Yang membuat pernyataan,



Fariz Eka Setiawan

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat Allah SWT penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah yang berjudul Pengaruh Paparan Obat Nyamuk terhadap Gambaran Histopatologi Sel Leydig Tikus Sprague Dawley.. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari Karya Tulis belum sempurna, sehingga penulis berharap adanya kritik ataupun saran demi kesempurnaan Karya Tulis ini. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih serta penghargaan kepada:

1. Dr. dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med, PA dan dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. dr. M. Thohar Arifin, Ph.D., PA., Sp.BS(K) selaku ketua penguji dan dr. Soerjo Adji, PAK Sp.B selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. dr. Erie B.P.S Andar Sp.BS(K), PAK yang telah membantu selama proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Bahrudin, M.Si.Med., Ph.D yang telah membantu dalam perijinan *Ethical Clearance* Karya Tulis Ilmiah ini

5. Kedua Orang tua saya (Bp. Edy Priyono dan Ibu Siti Kunjaini) untuk semua doa, semangat, kasih sayang dan segala dukungan hingga selesainya Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Nadira Putri Arlanbi, M. Ali Akbar, Azka Tajussyarof El Muzakka, Putra Anugrah Sadewa dan Bianda Axanditya serta sahabat lainnya yang telah membantu memberikan semangat dalam penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Serta semua pihak yang tidak mungkin saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis berharap Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 10 Juli 2014

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN KEASLIAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian	3
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	4
1.5 Keaslian penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Testis	
2.1.1 Embriologi	6

2.1.2 Anatomi testis	7
2.1.3 Fungsi testis	7
2.1.3.1 Tubulus seminiferus	9
2.1.3.2 Sel Sertoli	9
2.1.3.3 Sel Leydig	9
2.2 Sistem endokrin	
2.2.1 Aksis Hipotalamus-hipofisis-testis	13
2.2.2 Steroidogenesis	15
2.2.3 Peran Androgen pada pria	16
2.2.4 Testosteron	18
2.2.5 Peran Estrogen pada sistem reproduksi pria	19
2.2.6 Peran Estrogen pada Sel Leydig	20
2.3 Endocrine disrupting chemicals	21
2.4 Pengaruh Endocrine Disrupting Chemicals pada sistem reproduksi pria	22
2.4.1 Transfluthrin	23
2.4.2 Propoxur	24
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka teori	26
3.2 Kerangka konsep	27
3.3 Hipotesis	27
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Ruang lingkup penelitian	28
4.2 Tempat dan waktu penelitian	28

4.3 Jenis dan rancangan penelitian	28
4.4 Populasi dan sampel	
4.4.1 Populasi	29
4.4.2 Sampel	29
4.4.2.1 Kriteria inklusi	30
4.4.2.2 Kriteria eksklusi	30
4.4.2.3 Dropout	30
4.4.3 Cara sampling	30
4.4.4 Besar sampel	30
4.5 Variabel penelitian	
4.5.1 Variabel bebas	31
4.5.2 Variabel terikat	31
4.6 Definisi operasional	31
4.7 Cara pengumpulan data	
4.7.1 Bahan	32
4.7.2 Alat	33
4.7.3 Jenis data	33
4.7.4 Cara kerja	34
4.8 Alur penelitian	37
4.9 Metode pengukuran	
4.9.1 Pengukuran jumlah sel Leydig	37
4.10 Analisis data	38
4.11 Etika penelitian	38

4.12 Jadwal penelitian	39	
BAB V HASIL PENELITIAN		
5.1 Karakteristik sampel	40	
5.2 Data pemeriksaan jumlah sel leydig	40	
5.3 Analisis data	41	
5.4 Gambaran histologi testis	44	
BAB VI PEMBAHASAN		46
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		
7.1 Kesimpulan	50	
7.2 Saran	50	
DAFTAR PUSTAKA	51	
LAMPIRAN	56	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	5
Tabel 2. Rancangan penelitian	28
Tabel 3. Definisi operasional	31
Tabel 4. Alur penelitian	37
Tabel 5. Jadwal penelitian	38
Tabel 6. Uji reabilitas	41
Tabel 7. Normalitas data	42
Tabel 8. One Way ANOVA	42
Tabel 9. Post Hoc Test	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Testis, duktus efferens, epididimis dan duktus deferens	7
Gambar 2. Kompartemen intersisial	10
Gambar 3. Tahapan proliferasi dan differensiasi sel Leydig	12
Gambar 4. Sel Leydig	13
Gambar 5. Karakteristik transfluthrin	24
Gambar 6. Karakteristik propoxur	25
Gambar 7. Kerangka teori	26
Gambar 8. Kerangka konsep	27
Gambar 9. Ruang intersisial yang diamati	41
Gambar 10. Box plot kelompok perlakuan	44
Gambar 11. Sel leydig gambar A dan B	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.Ethical Clearance	56
Lampiran 2. Cara kerja sediaan histopatologi	57
Lampiran 3.Hasil analisis data	59
Lampiran 4. Curriculum Vitae	67
Lampiran 5. From penilaian	68

DAFTAR SINGKATAN

ABP	: <i>Androgen Binding Protein</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotropin hormone</i>
ALC	: <i>Adult Leydig Cells</i>
AMH	: <i>Anti Mullerian Hormone</i>
ArKO	: <i>Aromatase Knocked out</i>
BPA	: Bisphenol A
DDT	: <i>Dichlorodiphenyltrichloroethane</i>
DES	: <i>Diethylstilbestrol</i>
DHEA	: Dehydroepiandrosterone
DHT	: Dehidrotestosteron
E2	: 17 β -estradiol
EDC	: <i>Endocrine disrupting chemicals</i>
ER	: <i>Estrogen receptor</i>
ERKO	: <i>Estrogen receptor knocked out</i>
ER α	: <i>Estrogen receptor α</i>
ER β	: <i>Estrogen receptor β</i>
FLC	: Fetal Leydig cells
FSH	: <i>Foliclle Stimulating Hormone</i>
g/L	: Gram per liter
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing hormone</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>

KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LH	: Luteinizing Hormone
ml	: Mililiter
µg	: <i>Micrograms</i>
PBBs	: <i>Polybrominated biphenyls</i>
PCBs	: <i>Polychlorinated biphenyls</i>
P450arom	: Enzim aromatase
P450scc	: Rantai samping sitokrom P450
RS	: Rumah sakit
SD	: Sprague Dawley
SRY	: <i>Sex determining chromosome Y</i>
TBBPA	: Tetrabromobisphenol A
TDS	: <i>Testicular Dysgenesis Syndrome</i>
UPHP	: Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan

ABSTRAK

Fariz Eka Setiawan ^{a)}, Ika Pawitra Miranti^{b)}, Tri Indah Winarni ^{c)}

Latar belakang: Diferensiasi sel Leydig pada masa neonatus merupakan periode yang kritis dan membutuhkan keseimbangan estrogen-testosteron yang diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis-testis. Senyawa lingkungan yang dikenal sebagai *Endocrine disrupting chemicals* (EDC's) diketahui dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan diyakini akan mengganggu keseimbangan aksis hipotalamus-hipofisis-testis sehingga menyebabkan gangguan diferensiasi sel Leydig. Obat nyamuk merupakan salah satu senyawa EDC's.

Tujuan: Mengetahui pengaruh obat nyamuk jumlah Sel Leydig tikus Sprague Dawley secara histopatologi.

Metode: Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan *post test only control group design*. Menggunakan sampel 25 testis Tikus Sprague Dawley yang dipapar obat nyamuk sejak baru lahir (usia 3 hari) selama 20 hari. Semua tikus dibagi menjadi 5 kelompok : kelompok kontrol (grup 1) dan 4 kelompok perlakuan (grup 2 : grup estradiol, grup 3 : obat nyamuk lingkar, grup 4 : obat nyamuk cair 3 ml, grup 5 : obat nyamuk cair 4 ml). Grup 2 diinjeksi 25 µg β estradiol 3-benzoat secara subkutan 2 hari sekali, grup 3 dipapar obat nyamuk bakar selama 8 jam sehari dan setiap hari obat nyamuk cair disemprotkan dengan nebulizer setiap 2 menit sekali pada grup 4 dan 5. Uji statistik menggunakan *One Way ANOVA* dan *Post Hoc test*.

Hasil: Jumlah rata-rata sel leydig kelompok kontrol adalah terendah (513,2±59,793) dibandingkan kelompok perlakuan estradiol (648,6±28,919), obat nyamuk bakar (578,6±26,350), nyamuk cair 3 ml (542,8±16,724), obat nyamuk cair 4 ml (571,6±32,516). Didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan (grup 2 (p=0,000), grup 3 (p=0,009) dan grup 4 (p=0,018) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kesimpulan: Paparan obat nyamuk pada masa neonatus meningkatkan jumlah sel leydig, yang dikenal sebagai hiperplasia sel leydig.

Kata kunci: Sel Leydig, obat nyamuk, gambaran histopatologi, *Endocrine Disrupting Chemicals*

^{a)} Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

^{b)} Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

^{c)} Staf Pengajar Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

ABSTRACT

Fariz Eka Setiawan^{a)}, Ika Pawitra Miranti^{b)}, Tri Indah Winarni^{c)}

Background : *Leydig cell differentiation during neonatal period is a very critical, and testosteron-estrogen balance is necessary and maintained by hipothalamic-pituitary-gonadal axis. Environment substances called Endocrine distrupting chemicals (EDC's) can bind to estrogen receptor, it may disrupt the hipothalamic-pituitary-gonadal axis. Mosquito repellent one of EDC's.*

Objective: *to seek the effect of mosquito repellent on leydig cells Sprague Dawley Rat testes using histopathological section.*

Methods: *this was a true experimental study with post only control group design. Twenty five neonatal SD rats were exposed to mosquito repellent since neonatal (day 3) for 20 days. All rats are divided into 5 groups : control group (group 1) and 4 treatment groups (group 2: estradiol group, group 3: mosquito repellent coil, group 4: 3 ml liquid mosquito repellent, group 5: 4 ml mosquito repellent). Group 2 was administered with 25 µg β estradiol 3-benzoats.c injection on alternate days, group 3 was exposed to smoke of burned mosquito repellent coil for 8 hours a day, and everyday liquid mosquito repellent was exposed to rat using nebulizer every 2 minutes (group 4 and 5). One Way ANOVA dan Post Hoc test were used to analyze the data.*

Results: *the control group had the lowest mean on total leydig cells number (513,2±59,793), compared to estradiol group (648,6±28,919), burned mosquito repellent coil (578,6±26,350), 3 ml liquid mosquito repellent (542,8±16,724) and 4 ml liquid mosquito repellent (571,6±32,516). There was a significant different between treated groups (group 2 (p =0,000), group 3 (p=0,009) and group 5 (p=0,018)) compared to the control group.*

Conclusion: *mosquito repellent exposure on neonatal period increases the leydig cell number, called hyperplasia.*

Keywords: *leydig cell, mosquito repellent, histopathology section, Endocrine Distrupting Chemicals*

^{a)} *Student of Medical Faculty Diponegoro University*

^{b)} *Lecture of Departement of Anatomical Pathology, Medical Faculty Diponegoro University*

^{c)} *Lecture of Departement of Anatomy, Medical Faculty Diponegoro University*