



**PENGARUH PAPARAN INSEKTISIDA PADA TESTIS TIKUS
SPRAGUE DAWLEY: KAJIAN RISIKO KEGANASAN SEL
GERMINAL**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 pendidikan dokter**

**MILZAM AUZAN AZIMAN
22010111140162**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2015**



**PENGARUH PAPARAN INSEKTISIDA PADA TESTIS TIKUS
SPRAGUE DAWLEY: KAJIAN RISIKO KEGANASAN SEL
GERMINAL**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 pendidikan dokter**

**MILZAM AUZAN AZIMAN
22010111140162**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2015**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

PENGARUH PAPARAN INSEKTISIDA PADA TESTIS TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*: KAJIAN RISIKO KEGANASAN SEL GERMINAL

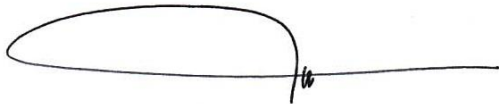
Disusun oleh :

MILZAM AUZAN AZIMAN
22010111140162

Telah disetujui :

Semarang, 30 Juni 2015

Pembimbing I



Dr. dr. Tri Indah Winarni,PA,M.Si.Med
1966051019977022001

Pembimbing II



dr. Ika Pawitra Miranti,M.Kes,Sp.PA
196206171990012001

Ketua Penguji



dr. Raden Mas Soerjo Adji,Sp.B,PAK
195902171987031003

Penguji



Dr. dr. Nyoman Suci Widyastiti,M.Kes,Sp.PK
197010231997022001

Mengetahui,
a.n. Dekan

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Erie B.P.S. Andar, Sp.BS, PAK(K)
195412111981031014

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Milzam Auzan Aziman
NIM : 22010111140162
Program studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Paparan Insektisida pada Testis Tikus *Sprague
Dawley*: Kajian Risiko Keganasan Sel Germinal

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI 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, 29 Juni 2015

Yang membuat pernyataan,



Milzam Auzan Aziman

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar
3. Dr. dr. Tri Indah Winarni, PA, M.Si.Med selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Raden Mas Soerjo Adji, Sp.B, PAK selaku ketua penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Dr. dr. Nyoman Suci Widyastiti, M.Kes, Sp.PK selaku penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Nur Siti Zumarsih dan Akhmad Syaiful Maarif, Amd. selaku laboran Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu dalam peminjaman mikroskop untuk pengambilan data pada penelitian ini.

8. Kepala bagian dan seluruh jajaran staf bagian Ilmu Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah mengizinkan kami mengerjakan dan bimbingan Karya Tulis Ilmiah di ruang dosen Anatomi.
9. Kepala bagian dan seluruh jajaran staf bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah mengizinkan kami untuk meminjam mikroskop dan bimbingan Karya Tulis Ilmiah di ruang diagnostik Patologi Anatomi.
10. Orang tua, Dr. Ir. Syafrudin, CES. MT dan Farida, S.Sos (Alm.), yang senantiasa memberikan semangat, dukungan moral maupun material selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Para sahabat sekelompok skripsi, Anindyo Abshar Andar dan Bagus Indra Cahya, yang menjadi sumber dukungan, inspirasi, penyemangat, dan senantiasa membantu kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
12. Lathifa Putry Fauzia selaku sahabat yang selalu memberi dukungan dan waktunya untuk membantu kami menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
13. Para sahabat yang selalu memberi dukungan, bantuan, dan waktunya selama menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
14. Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

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

Semarang, 29 Juni 2015

Milzam Auzan Aziman

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI..... | vi |
| DAFTAR TABEL..... | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiii |
| ABSTRAK | xv |
| <i>ABSTRACT</i> | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Permasalahan Penelitian..... | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 4 |
| 1.5 Keaslian Penelitian..... | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| 2.1 Testis | 6 |
| 2.1.1 Embriologi Testis..... | 6 |
| 2.1.2 Anatomi dan Histologi Testis | 7 |
| 2.1.2.1 Tubulus Seminiferus | 8 |
| 2.1.2.2 Sel Sertoli..... | 9 |
| 2.1.2.3 Sel Leydig | 10 |
| 2.1.3 Fisiologi Testis sebagai Organ Reproduksi | 11 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 2.2 | Pengaruh Hormonal terhadap Testis | 13 |
| 2.2.1 | Aksis Hipotalamus-Hipofisis-Testis | 13 |
| 2.2.2 | Peran Testosteron pada Sistem Reproduksi Pria..... | 16 |
| 2.2.3 | Peran Estrogen pada Sistem Reproduksi Pria | 17 |
| 2.3 | Pengaruh Lingkungan terhadap Sistem Reproduksi Pria | 19 |
| 2.3.1 | <i>Endocrine Disrupting Chemicals</i> | 19 |
| 2.3.2 | Pengaruh <i>Endocrine Disrupting Chemicals</i> (EDCs) pada Sistem Reproduksi Pria | 22 |
| 2.4 | Keganasan Sel Germinal Testis (<i>Testicular Germ Cell Tumors</i>)..... | 24 |
| 2.4.1 | Angka Kejadian dan Klasifikasi..... | 24 |
| 2.4.2 | Faktor Risiko | 26 |
| 2.4.2.1 | Kriptorkismus | 26 |
| 2.4.2.2 | Pengaruh Hormon Endogen Ibu | 26 |
| 2.4.2.3 | Pengaruh Hormon Eksogen Ibu..... | 26 |
| 2.4.2.4 | <i>Endocrine Disrupting Chemicals</i> (EDCs)..... | 27 |
| 2.5 | Insektisida | 27 |
| 2.5.1 | Pengertian Insektisida | 27 |
| 2.5.2 | Transflutrin..... | 29 |
| 2.5.3 | Propoxur | 31 |
| 2.5.4 | Pengaruh Insektisida terhadap Keganasan Sel Germinal Testis | 33 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS | | 35 |
| 3.1 | Kerangka Teori..... | 35 |
| 3.2 | Kerangka Konsep | 36 |
| 3.3 | Hipotesis..... | 36 |
| 3.3.1 | Hipotesis Mayor | 36 |
| 3.3.2 | Hipotesis Minor..... | 36 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | | 37 |
| 4.1 | Ruang Lingkup Penelitian..... | 37 |
| 4.2 | Tempat dan Waktu Penelitian | 37 |
| 4.3 | Jenis dan Rancangan Penelitian | 37 |
| 4.4 | Populasi dan Sampel | 38 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 4.4.1 | Populasi Penelitian | 38 |
| 4.4.2 | Sampel Penelitian | 38 |
| | 4.4.2.1 Kriteria Inklusi..... | 39 |
| | 4.4.2.2 Kriteria Eksklusi..... | 39 |
| | 4.4.2.3 Kriteria Drop Out | 39 |
| 4.4.3 | Cara Sampling | 39 |
| 4.4.4 | Besar Sampel..... | 39 |
| 4.5 | Variabel Penelitian | 40 |
| | 4.5.1 Variabel Bebas | 40 |
| | 4.5.2 Variabel Terikat..... | 40 |
| 4.6 | Definisi Operasional..... | 40 |
| 4.7 | Materi/Bahan dan Alat Penelitian | 41 |
| | 4.7.1 Materi/Bahan | 41 |
| | 4.7.2 Alat | 42 |
| | 4.7.3 Jenis Data | 43 |
| | 4.7.4 Cara Kerja | 43 |
| | 4.7.5 Pemeriksaan Gambaran Histologi Sel Germinal..... | 45 |
| 4.8 | Alur Penelitian | 46 |
| 4.9 | Analisis Data | 47 |
| 4.10 | Etika Penelitian | 47 |
| 4.11 | Jadwal Penelitian..... | 48 |
| BAB V HASIL PENELITIAN | | 49 |
| 5.1 | Karakteristik Sampel | 49 |
| 5.2 | Pemeriksaan Jumlah Sel Germinal yang Mengarah Keganasan | 49 |
| 5.3 | Reliabilitas Data | 50 |
| 5.4 | Efek Paparan Insektisida terhadap Jumlah Sel Germinal yang Mengarah Keganasan | 51 |
| BAB VI PEMBAHASAN..... | | 57 |
| BAB VII SIMPULAN DAN SARAN | | 62 |
| 7.1 | Simpulan..... | 62 |
| 7.2 | Saran..... | 62 |

| | |
|----------------------|----|
| DAFTAR PUSTAKA | 64 |
| LAMPIRAN..... | 71 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Keaslian penelitian..... | 4 |
| Tabel 2. Informasi transflutrin | 30 |
| Tabel 3. Informasi propoxur | 32 |
| Tabel 4. Definisi operasional | 40 |
| Tabel 5. Jadwal penelitian..... | 48 |
| Tabel 6. Uji reliabilitas data..... | 50 |
| Tabel 7. Uji normalitas data..... | 51 |
| Tabel 8. Uji nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i> | 51 |
| Tabel 9. Perbedaan jumlah sel germinal yang mengarah keganasan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan | 52 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Anatomi Testis, duktus efferens, epididimis, dan duktus deferens | 8 |
| Gambar 2. Gambaran histologi Testis..... | 10 |
| Gambar 3. Skema spermatogenesis..... | 13 |
| Gambar 4. Aksis hipotalamus-hipofisis-testis | 15 |
| Gambar 5. Mekanisme aksi dari reseptor estrogen | 21 |
| Gambar 6. <i>Intratubular Germ Cell Neoplasia</i> | 25 |
| Gambar 7. Struktur formula transferrin | 31 |
| Gambar 8. Struktur formula propoxur | 32 |
| Gambar 9. Skema konsep hubungan faktor lingkungan dan genetik terhadap TDS | 34 |
| Gambar 10. Kerangka teori | 35 |
| Gambar 11. Kerangka konsep | 36 |
| Gambar 12. Rancangan penelitian | 37 |
| Gambar 13. Alur penelitian..... | 46 |
| Gambar 14. Diagram boxplot perbedaan jumlah sel germinal yang mengarah keganasan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan | 52 |
| Gambar 15. Gambar histopatologi testis kelompok kontrol | 53 |
| Gambar 16. Gambar histopatologi testis kelompok perlakuan 1 | 54 |
| Gambar 17. Gambar histopatologi testis kelompok perlakuan 2 | 55 |
| Gambar 18. Gambar histopatologi testis kelompok perlakuan 3 | 55 |
| Gambar 19. Gambar histopatologi testis kelompok perlakuan 4 | 56 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|----|
| Lampiran 1. <i>Ethical Clearence</i> | 71 |
| Lampiran 2. Cara kerja sediaan histopatologi..... | 72 |
| Lampiran 3. Hasil Pengamatan sel germinal yang mengarah keganasan | 73 |
| Lampiran 4. Hasil analisis data dengan SPSS..... | 74 |
| Lampiran 5. Dokumentasi penelitian | 90 |
| Lampiran 6. Lembar pengambilan data penelitian..... | 91 |
| Lampiran 7. <i>Curriculum vitae</i> | 93 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------|---|
| µg | : Mikrogram |
| 8-OxodG | : <i>7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine</i> |
| ABP | : <i>Androgen Binding Protein</i> |
| AMH | : <i>Anti-Mullerian Hormone</i> |
| AP1 | : <i>Activator protein 1</i> |
| ArKO | : <i>Aromatase Knockout / Aromatase Deficient</i> |
| BPA | : <i>Bisphenol A</i> |
| cAMP | : <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i> |
| CIS | : <i>Carcinoma in situ</i> |
| DDE | : <i>Dichlorodipenyldicholoroethylene</i> |
| DDT | : <i>Dichlorodiphenyltrichloroethane</i> |
| DES | : <i>Diethylstilbestrol</i> |
| DHT | : <i>Dehidrotestosteron</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| EDCs | : <i>Endocrine Disrupting Chemicals</i> |
| EE | : <i>Ethinyl estradiol</i> |
| ERE | : <i>Estrogen Response Element</i> |
| ER-α | : <i>Estrogen Receptor-α</i> |
| ERαKO | : <i>Estrogen Receptor-α Knock Out</i> |
| ER-β | : <i>Estrogen Receptor-β</i> |
| FSH | : <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> |
| GnRH | : <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> |
| hCG | : <i>human Chorionic Gonadotropin</i> |
| HE | : <i>Hematoksilin dan Eosin</i> |
| ITGCNU | : <i>Intratubular germ cell neoplasia unclassified type</i> |
| LH | : <i>Luteinizing Hormone</i> |
| MAPK | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> |
| mg | : Miligram |

| | |
|--------|--|
| ml | : Mililiter |
| p | : Probabilitas |
| PBBs | : <i>Polybrominated biphenyls</i> |
| PCBs | : <i>Polychlorinated biphenyls</i> |
| PGC | : <i>Primordial Germ Cells</i> |
| PI3K | : <i>Phosphoinositide 3-kinase</i> |
| PIN | : <i>Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i> |
| SD | : <i>Sprague Dawley</i> |
| SHBG | : <i>Sex-Hormone-Binding Globulin</i> |
| Sp1 | : <i>Stimulating protein 1</i> |
| SPSS | : <i>Statistical Product and Service Solution</i> |
| SRY | : <i>Sex determining region on Y</i> |
| TDS | : <i>Testicular Dysgenesis Syndrome</i> |
| TGCT | : <i>Testicular Germ Cell Tumor</i> |
| UPHP | : Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan |
| US EPA | : <i>United States Environmental Protection Agency</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |

PENGARUH PAPARAN INSEKTISIDA PADA TESTIS TIKUS *SPRAGUE DAWLEY*: KAJIAN RISIKO KEGANASAN SEL GERMINAL

Milzam Auzan Aziman¹, Tri Indah Winarni², Ika Pawitra Miranti³

ABSTRAK

Latar belakang : Insektisida seperti obat nyamuk memiliki kandungan senyawa yang digolongkan sebagai *Endocrine Disrupting Chemicals* (EDCs). EDCs berperan sebagai *estrogen like hormones*. Senyawa ini dapat berikatan dengan reseptor estrogen yang berada di sel germinal testis yang dapat memediasi karsinogenesis melalui kerusakan oksidatif DNA.

Tujuan : Membuktikan pengaruh paparan insektisida terhadap gambaran histologi sel germinal testis

Metode : Penelitian *true experimental* dengan rancangan *parallel post test only control group design* ini menggunakan tikus strain *Sprague Dawley* jantan usia 3 hari post natal (n=25) yang secara random dibagi menjadi 5 kelompok (kelompok kontrol (n=5), 25 µg β estradiol 3-benzoat (n=5), obat nyamuk bakar lingkaran (n=5), 3 ml obat nyamuk cair (n=5), dan 4 ml obat nyamuk cair (n=5)). Pada usia ke 100 hari, testis diambil dan diperiksa histopatologi keganasan sel germinal menggunakan pengecatan HE. Uji statistik yang digunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan.

Hasil : Pada penelitian ini didapatkan peningkatan jumlah sel germinal testis yang mengarah keganasan pada masing-masing kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan 25 µg β estradiol 3-benzoat (p=0,008), obat nyamuk bakar (p=0,019), dan obat nyamuk cair 4 ml (p=0,025) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Akan tetapi tidak terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok perlakuan obat nyamuk cair 3 ml (p=0,589) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Simpulan : Paparan insektisida dapat mengakibatkan perubahan yang bermakna gambaran histologi sel germinal testis yang mengarah keganasan.

Kata Kunci : Insektisida, keganasan sel germinal testis, *Endocrine Disrupting Chemicals*.

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**THE EFFECT OF INSECTICIDE EXPOSURE TO TESTICULAR OF
SPRAGUE DAWLEY RAT: RISK ASSESSMENT OF GERM CELL
MALIGNANCY**

Milzam Auzan Aziman¹, Tri Indah Winarni², Ika Pawitra Miranti³

ABSTRACT

Background: *Insecticides, such as insecticide repellents, contain compounds that are classified as Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). EDCs act as estrogen-like hormones. These compounds can bind to estrogen receptors located in testicular germ cells and mediate carcinogenesis through DNA oxidative damage.*

Objective: *To determine the effect of insecticides exposure on testicular germ cell*

Methods: *This true experiment research design with parallel post test only control group design using Sprague Dawley rat strain 3 days post-natal age (n=25) which were randomly divided into 5 groups (control group (n=5), 25 mg β estradiol 3-benzoate (n=5), burn mosquito repellent (n=5), 3 ml of liquid mosquito repellent (n=5), and 4 ml of liquid mosquito repellent (n=5)). After 100 days, testicular was taken and examined its germ cell malignancies histopathologically using HE staining. Kruskal-Wallis and continued using Mann-Whitney statistical analysis were done to seek the difference between control and treatment groups.*

Results: *There was an enhancement in the number of testicular germ cells that lead to malignancy in each treatment group compared to those of control group. There were significant differences between treatment groups 25 mg β estradiol 3-benzoate (p=0.008), burning mosquito repellent (p=0.019), and liquid repellent 4 ml (p=0.025) compared to those of control group. However, the difference was found not significant between 3 ml liquid repellent (p=0,589) compared to those of control group.*

Conclusions: *Exposure to insecticides may result in significant changes in testicular germ cell histology that leads to malignancy.*

Keywords: *Insecticides, testicular germ cell malignancy, Endocrine Disrupting Chemicals.*

¹ Undergraduate Student, Faculty of Medicine Diponegoro University

² Staff of Anatomy Department, Faculty of Medicine Diponegoro University

³ Staff of Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine Diponegoro University