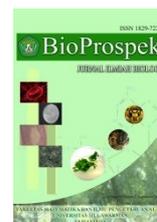




Bioprospek

<https://fmipa.unmul.ac.id/jurnal/index/Bioprospek>



PENGARUH LAMA PEMAPARAN OBAT ANTI NYAMUK KERTAS BERBAHAN AKTIF *TRANSLUTHRIN* TERHADAP STRUKTUR HISTOPATOLOGI PULMO MENCIT (*Mus musculus* L.)

Novia Chamala Sari Dewi¹, Sudiastuti², Rudy Agung Nugroho³

^{1,2,3} Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Mulawarman
Jl. Barong Tongkok No. 4, Gunung Kelua, Samarinda-75123, Kalimantan Timur, Indonesia.

INFO ARTIKEL

Terkirim 12 Juni 2015
Diterima 12 Agustus 2015
Online 20 September 2015

Keywords:
Transfluthrin
Alveolar diameter
Mus musculus

ABSTRACT

This research aims to determine the effects of long exposure (hours/day) of paper-based active anti mosquito-*Transfluthrin* on the level of damage and lung histology of mice. Completely Randomized Design (CRD) was used in this study. Twenty males mice, 3 months old, average body weight 20 g were used and divided into 4 groups, viz: K (control), P1 (exposure to 4 hours/day), P2 (exposure 8 hours/day), and P3 (exposure 12 hours/day). Histological observation of the level of damage had been done through the cell nucleus and the diameter of the alveoli was measured. Data were analyzed by using ANOVA for diameter alveoli followed by Duncan's Multiple Range Test (DMRT). The results showed that there was a significant difference ($P < 0.05$) in the alveolar diameter (P3). Meanwhile, There was also a change in the form of cell undergoing alveolar edema, pyknosis, karyorhesis and kayolisis. This results indicated that the paper-based mosquito repellent active ingredient *transfluthrin* caused several changes in alveolus cells.

1. Pendahuluan

Kalimantan merupakan salah satu pulau besar yang ada di Indonesia, yang banyak terdapat rawa dan merupakan salah satu tempat berkembangbiak nyamuk. Umumnya masyarakat melakukan pemberantasan sarang tempat nyamuk berkembangbiak, selain itu juga penggunaan obat anti nyamuk yang ada di pasaran. Iklan anti nyamuk yang dipasarkan yang dikatakan aman digunakan,

mengandung bahan kimia aktif yang tidak baik untuk kesehatan. Selain bahan kimia aktif juga terdapat zat tambahan tertentu seperti pewarna, pengawet serta pewangi.

Umumnya masyarakat melakukan pemberantasan sarang-sarang tempat nyamuk berkembangbiak, selain itu juga penggunaan obat anti nyamuk yang ada di pasaran. Iklan anti nyamuk yang dipasarkan yang dikatakan aman digunakan, mengandung bahan kimia aktif yang tidak baik untuk kesehatan. Selain bahan kimia aktif juga terdapat zat tambahan tertentu

Korespondensi:
noviachamala@gmail.com
bioprospek@fmipa.unmul.ac.id

seperti pewarna, pengawet serta pewangi. Komposisi dan konsentrasi bahan yang berbeda-beda dari setiap anti nyamuk dapat merugikan jika penggunaannya tidak terkontrol. Perbedaan setiap jenis anti nyamuk pada kemasan tersebut dapat menyebabkan gangguan pada organ tubuh. Bahan aktif dari anti nyamuk akan masuk tubuh melalui pernapasan dan kulit lalu akan beredar dalam darah. Efek pada kulit tergantung pada sensitifitas kulit. Karena anti nyamuk lebih banyak masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan, bahan aktif yang masuk melalui pernapasan dapat menyebabkan gangguan paru seperti iritasi, juga akan menyebabkan hati tidak mampu untuk melakukan detoksifikasi secara sempurna. Zat aktif pada anti nyamuk yang relatif aman adalah *d-allethrin*, *transfluthrin*, *bioallethrin*, *pralethrin*, *d-phenothrin*, *cypenothrin* atau *esbiothrin* yang merupakan turunan *pyrethroid* dengan efek dapat mengiritasi mata yang sensitif dan menyebabkan penyakit asma [7]. Anti nyamuk berbahan *d-allethrin* diketahui dapat mendenaturasi dinding alveoli [1].

Oleh Karena Itu penelitian bertujuan untuk mengetahui diameter ruang alveolus (μm) dan tingkat kerusakan struktur histologi alveoli mencit yang telah terpapar oleh obat anti nyamuk kertas berbahan aktif *transfluthrin* dengan variasi waktu, 4, 8, 12 jam pemaparan selama 30 hari dibandingkan dengan kontrol (tanpa paparan obat anti nyamuk kertas).

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain percobaan Rancangan Acak Lengkap (RAL) terdiri atas 4 kelompok perlakuan dengan 5 kali ulangan masing-masing pada kelompok, hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 20 ekor berumur 3-4 bulan dengan berat ± 20 g terbagi menjadi 3 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol, perlakuan yang digunakan yaitu dengan variasi waktu pemaparan anti nyamuk yang berbeda selama 30 hari sebagai berikut:

K: Kelompok tanpa perlakuan (Kontrol)

P1: Pemaparan anti nyamuk kertas 4 jam perhari

P2: Pemaparan anti nyamuk kertas 8 jam perhari

P3: Pemaparan anti nyamuk kertas 12 jam perhari

Pada hari ke-31 semua mencit dari tiap kelompok dikorbankan. Selanjutnya dibuat preparat organ paru mencit bagian kanan dan selanjutnya digunakan metode parafin dengan pewarnaan Hematoxilin, Eosin.

Data yang diperoleh berupa diameter ruang alveolus disajikan dalam bentuk mean \pm SE (*Standard Error*). Data tersebut diuji normalitas dan homogenitas, data kemudian dianalisis dengan Analisis Varian (ANOVA) untuk mengetahui signifikansi perbedaan pengaruh waktu pemaparan asap obat anti nyamuk kertas terhadap diameter alveolus. Adanya beda nyata, diuji dengan DMRT untuk mengetahui beda nyata antar perlakuan. Taraf uji signifikansi 95% digunakan dalam analisis anova dan lanjut. Perhitungan anova dan DMRT (*Duncan's Mean Range Test*) dilakukan dengan menggunakan SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) 22.0. Sementara, struktur histologi alveoli paru mencit (*Mus musculus L.*) dianalisis secara deskriptif dengan memaparkan tingkat kerusakan sel berupa pyknosis, karyorhesis, karyolisis.

3. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan pemaparan obat anti nyamuk kertas berbahan aktif *transfluthrin* selama 30 hari perlakuan, diperoleh hasil sebagai berikut:

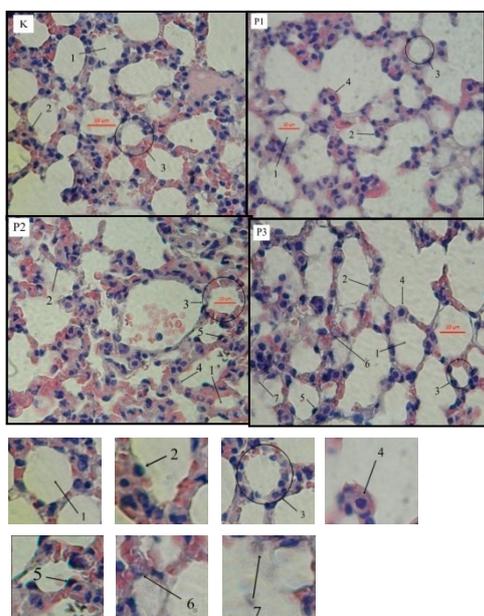
Tabel 1. Tingkat kerusakan alveolus pulmo mencit (*Mus musculus L.*) setelah variasi waktu pemaparan anti nyamuk kertas selama 30 hari.

Kerusakan	Kelompok perlakuan			
	(K)	(P1)	(P2)	(P3)
Edema	-	+	++	++
Pyknosis	-	+	+	++
Karyorhesis	-	+	+	+
Karyolisis	-	+	+	+

Keterangan: K=Kontrol Tanpa perlakuan; P1=Pemaparan anti nyamuk kertas 4 jam perhari; P2=pemaparan anti nyamuk kertas 8 jam perhari; P3=Pemaparan anti nyamuk kertas 12 jam/hari; (-)=Tidak terjadi kerusakan (normal); (+)=Tingkat kerusakan ringan; (++)= Tingkat kerusakan sedang; (+++)= Tingkat kerusakan parah.

Dari hasil pemaparan obat anti nyamuk selama 30 hari. Pada tabel diatas tingkat kerusakan yang terjadi pada alveolus semakin meningkat pada pemaparan terlama. Tingkat kerusakan pada alveolus tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan P3 terlihat dari kerusakan sel ringan adanya edema dan pyknosis, sedangkan untuk tingkat kerusakan terendah terdapat pada kelompok perlakuan kontrol (K) yaitu terlihat dari tidak terjadi kerusakan pada selnya.

Struktur mikroanatomi paru mencit yang berasal dari beberapa kelompok paparan obat anti nyamuk bakar berbahan aktif *transfluthrin* dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 1. Penampang melintang paru mencit (Hand E perbesaran 400x) 10 μ m; K (Kontrol/tanpa perlakuan); P1 (4 jam/hari); P2 (8 jam/hari); P3 (12 jam/hari); 1. Lumen; 2. Inti sel; 3. Alveolus; 4. Edema 5. Pyknosis Karyorhesis; 7. Karyolisis

Pada gambar 1 menunjukkan struktur alveolus tampak tidak normal, terlihat dari adanya kerusakan sel seperti pembengkakan sel (edema), inti sel mengalami pyknosis, karyorhesis dan karyolisis juga dapat dilihat bahwa semakin lama waktu pemaparan, maka tingkat kerusakan alveoli semakin meningkat (Tabel 1). Hal ini terlihat juga pada struktur alveolus yang rapat pada

setiap kelompok perlakuan, namun terdapat beberapa perubahan yang terjadi pada sel yaitu adanya edema, pyknosis, karyorhesis dan karyolisis.

Tabel 2. Rata-rata \pm SE (*Standar Error*) diameter alveoli pulmo mencit (*Mus musculus L.*) setelah variasi waktu pemaparan anti nyamuk kertas selama 30 hari.

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Diameter Alveoli \pm SE (μ m)
K	7,64 \pm 0,17 ^a
P1	8,13 \pm 0,26 ^{ab}
P2	7,97 \pm 0,27 ^a
P3	8,71 \pm 0,23 ^b

Keterangan: K=Kontrol Tanpa perlakuan; P1=4 jam perhari; P2=8 jam perhari; P3=12 jam perhari. Rerata yang diikuti huruf superskrip (a, b) yang sama menunjukkan tidak ada beda nyata signifikan ($P < 0.05$).

Dari hasil pemaparan obat anti nyamuk kertas selama 30 hari menunjukkan adanya beda nyata signifikan ($P < 0.05$) diameter alveolus. Diameter alveolus tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan P3 (8,71 \pm 0,23 μ m), sedangkan nilai terendah terdapat pada kelompok perlakuan kontrol (K) (7.64 \pm 0,17 μ m).

Dari hasil penelitian yang dilakukan, tingkat kerusakan terendah terjadi pada kelompok perlakuan kontrol (K) yaitu dalam kategori normal. Hal ini terlihat dari struktur alveolus yang tampak rapat, sehingga jumlah ruang alveolar sebagai tempat pertukaran gas masih terlihat banyak (Gambar 1). Sel alveolus yang masih rapat menunjukkan bahwa sel alveolus gepeng atau pneumosit pipih (Sel tipe I) yang merupakan tempat pertukaran gas tidak rusak. Pada kelompok perlakuan P1 dan P2 tingkat kerusakan yang terjadi kategori ringan, terlihat sel edema, pyknosis, karyorhesis dan karyolisis yang sedikit, tetapi pada kelompok perlakuan P2 edema lebih banyak terlihat dibandingkan kelompok perlakuan P1. Sedangkan kelompok perlakuan P3 mengalami kerusakan tinggi yaitu adanya edema dan pyknosis kategori sedang. Terlihat adanya sel yang membengkak dan nekrosis yang berupa pyknosis (Gambar 1).

Idowu *et al.* 2013 menyebutkan bahwa, pada paru yang terpapar obat nyamuk bakar berbahan aktif *transfluthrin* dan *d-allethrin* selama 16 minggu terlihat adanya edema, hiperplasia peribronchial lymphoid dan inflamasi interstitial. Edema dihasilkan dari proses inflamasi yang terjadi karena adanya iritasi pada organ yang disebabkan oleh bahan kimia beracun dari asap obat nyamuk bakar (Taiwo *et al.* 2008). Inhalasi dosis tinggi pyrethrum selama 30 menit setiap hari selama 31 hari menyebabkan iritasi paru-paru ringan pada tikus dan anjing. Pyrethrum hanya bertahan sekitar 5 jam diudara, karena sifatnya yang rentan akan cahaya.

Dari hasil analisis GC/MS (*Gas Chromatography/Mass Spectrometry*) oleh Liu *et al.* (2003) diketahui beberapa VOC (*Volatile Organic Compounds*) obat nyamuk bakar dari beberapa merek Malaysia dan China mengandung benzene, toluene, ethylbenzene, *p,m,o*-xylene dan styrene dengan konsentrasi relatif tinggi. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa sejumlah besar obat nyamuk bakar mengandung senyawa aromatik, alkena dan furan yang dapat membahayakan kesehatan manusia. Penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.* (2003) juga menunjukkan adanya partikel halus dan partikel *ultrafine* dari pembakaran obat nyamuk.

Partikel *ultrafine* menyebabkan fungsi *mucociliary* dan *alveolar clearance* terlampau, sehingga partikel *ultrafine* tersebut tetap bertahan dalam alveolus dan menyebabkan terjadinya reaksi langsung dengan sel epitel dan menyebabkan kerusakan sel pada alveolus. Seperti partikel hasil dari pembakaran jerami padi dan ranting pohon pinu mengandung beberapa senyawa PAHs (*Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*), pada asap obat nyamuk bakar terdapat emisi partikel PAHs antara lain Acenaphthene, Fluorene, Phenanthrene, Anthracene, Fluoranthene, Pyrene, Benzo[*b*]fluoranthene, Benzo[*k*]fluoranthene, Benzo[*a*]pyrened dan Benzo[*ghi*]perylene (Liu *et al.* 1987), Organik Karbon dan unsur Anorganik (Metal) yang dapat menimbulkan

Reactive Oxygen Species (ROS) ketika bereaksi dengan sel (Masuroh *et al.* 2014). Asap yang dihasilkan obat nyamuk bakar dilaporkan melebihi dari standar kualitas udara sehat yang hal ini beresiko terhadap kesehatan baik kronis maupun akut (Joharina dan Alifah, 2012). Namun, total PAHs obat nyamuk bakar secara substansial lebih rendah daripada *Environmental Tobacco Smoke* (ETS) (Liu *et al.* 2003).

Pada penampang mikroanatomi paru dengan perbedaan waktu selama 30 hari semakin lama pemaparan diameter alveoli mengalami pelebaran (Tabel 2) diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Masuroh *et al.* (2014) bahwa pemaparan partikel yang terkonsentrasi di udara dalam jangka pendek dan induksi terjadinya inflamasi pulmo seperti emfisema, yang didefinisikan sebagai suatu pelebaran dari alveoli, duktus alveoli serta hilangnya dinding batas antar alveoli dengan duktus alveoli. Hilangnya batas antara alveoli dan kemudian terjadi pelebaran alveoli dikarenakan kematian sel atau apoptosis sel pada dinding alveoli. Sedangkan destruksi septum alveolar merupakan kerusakan pada dinding alveolus yang mana terjadi kerusakan protein elastin dan kolagen pada membran epitel yang ditandai adanya septum alveolar yang mengalami penipisan, atrofi dan pada beberapa tempat terdapat kerusakan total septum alveolar yang berbentuk bulat.

Kerusakan sel terjadi diakibatkan timbulnya stress oksidatif yang disebabkan oleh reaksi partikel *ultrafine* dengan sel stress oksidatif tersebut dikarenakan ketika ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam sel lebih banyak dari pada senyawa antioksidan alami dalam sel. Ketika senyawa tersebut masuk ke dalam sel akan menghasilkan senyawa radikal bebas berupa O_2 (*Superoxide radical*), OH (*Hydroxyl radical*) dan H_2O (*Hydrogen peroxide*).

Ketika senyawa radikal bebas tersebut bereaksi dengan sel, maka akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid, kerusakan membran protein dan kerusakan DNA. Peroksidasi lipid menyebabkan

adanya sebuah penurunan fluiditas membran dalam fungsi barrier membran, sehingga menyebabkan terjadinya kematian sel (*nekrosis*) atau optosis sel.

Walaupun hasil analisa hanya terdapat sedikit perbedaan dapat menyatakan bahwa pada waktu pemaparan yang lebih lama dapat menyebabkan perubahan pada struktur mikroanatomi paru P3 (Gambar 1), namun pada penampang paru ruang alveolus masih terlihat rapat. Menurut Susantiningsih *dkk.* (2014) tipisnya septum alveolar diakibatkan penghambatan aktivitas protease oleh anti protease disebabkan kerja antioksidan dalam tubuh masih mampu melawan protease yang disekresi oleh neutrofil masih terkontrol untuk menjalankan fungsinya sebagai pengendali, sintesis dan perkembangan protein. Pelebaran alveoli ini dikarenakan berbagai macam partikel <1µm yang dilapisi logam berat, allethrin dan berbagai macam uap organik seperti fenol dan o-cresol pada obat nyamuk bakar (Liu *et al.* 1987).

Kerusakan yang terjadi pada alveolus menandakan bahwa paparan anti nyamuk kertas berbahan aktif *transfluthrin* memiliki sifat racun yang diakibatkan oleh adanya radikal bebas yang terkandung dari hasil pembakaran. Sehingga kerusakan yang terjadi tidak hanya terlihat pada struktur alveolus yang mengalami destruksi, tetapi juga menyebabkan degenerasi sel yang berupa, pembengkakan sel (*edema*). Sehingga jika waktu terpapar antinyamuk bakar berbahan aktif *transfluthrin* semakin lama maka akan terjadi pelebaran lumen alveolus dan kematian sel yang parah yang disebabkan menumpuknya residu hasil pembakaran. Seperti hasil penelitian Cheng *et al.* (1992) adanya butiran halus di ruang alveolar pada waktu pemaparan 12 bulan obat nyamuk bakar berbahan aktif *d-allethrin*. Hal ini diduga karena paparan *transfluthrin* yang terkandung di dalam anti nyamuk menimbulkan stress oksidatif, hal tersebut diperkuat dengan Claudia and Alvaro (2004) yang menyatakan salah satu penyebab stress oksidatif adalah paparan pestisida (Insektisida).

Dalam hal ini zat aktif yang menumpuk di dalam darah merangsang timbulnya radikal bebas, sehingga radikal bebas semakin banyak dan antioksidan semakin berkurang. Langkah yang tepat untuk menghadapi serangan radikal bebas tersebut salah satunya adalah dengan mengoptimalkan pertahanan tubuh (Claudia and Alvaro, 2004). Rahmawati (2011) menjelaskan, *transfluthrin* dan *d-allethrin* termasuk dalam racungolongan *pyrethroid* yang dapat merangsang timbulnya radikal bebas. Radikal bebas dapat masuk ke dalam tubuh melalui pernafasan, kondisi lingkungan yang tidak sehat serta makanan berlemak (Kumalaningsih, 2006).

Menurut Damijanov (1998), sel normal dapat mengalami perubahan apabila diberi rangsangan secara terus menerus yang dapat menyebabkan perubahan struktur sel. Pada paru kerusakan sel yang dapat terjadi yaitu berupa onkosis kematian sel karena adanya faktor iskemia (Kekurangan oksigen). Kematian sel tersebut terjadi secara tidak terkontrol yang dapat menyebabkan rusaknya sel. Perubahan pada sel ditandai dengan perubahan inti yaitu pyknosis yaitu inti sel yang mati akan menyusut, menjadi padat dan berwarna gelap, selanjutnya inti sel akan hancur dan meninggalkan pecahan zat kromatin yang tersebar di dalam sel yang disebut karyorhesis dan inti sel yang mati akan menghilang disebut karyolisis. Penyebab terjadinya karyorhesis adalah runtuhnya selubung inti yang merupakan penyaring selektif, yang mengizinkan bahan keluar dari nukleus masuk ke sitoplasma, atau masuk ke inti sel. Inti sel atau nukleus merupakan bagian sel yang berfungsi sebagai pusat pengendali aktifitas sel (Pearce, 2009). Inti sel diperlukan untuk mengontrol reaksi-reaksi kimia, pertumbuhan, dan pembelahan sel. Tanpa inti sel, sel tidak mampu berkembang biak dan memperbaiki diri yang rusak (Sumardjo, 2005) sehingga sel akan mati. Inti sel mengontrol sintesis protein dalam sitoplasma (Masuroh *dkk.* 2014) dengan demikian mengatur kegiatan biokimiawi sel

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa bahan aktif *transfluthrin* yang terkandung di dalam anti nyamuk kertas dapat menyebabkan perubahan pada struktur paru-paru, dengan tingkat kerusakan sel yang sedang dengan diameter alveolus menunjukkan adanya beda nyata signifikan ($P < 0.05$) pada perlakuan P3 (12 jam).

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada THL Laboratorium Patologi Anatomi RSUD AWS (Abdul Wahab Syahrani) yang telah banyak membantu dalam penelitian ini. Disampaikan pula terimakasih kepada laboran-laboran Laboratorium Biologi FMIPA Biologi Universitas Mulawarman dan seluruh pihak yang telah memberikan bantuannya selama penelitian.

Daftar Pustaka

- Bolen, A. I. A. 2011. Pengaruh Paparan Asap Obat Anti Nyamuk Elektrik yang Berbahan Aktif *D-Allethrin* Terhadap Struktur Mikroanatomi Paru-paru Mencit (*Mus musculus* L.). *Skripsi: Program Studi Biologi FMIPA Universitas Mulawarman*. Samarinda.
- Campbell, N. A., Reece, J. B. and Mitchell, L. G. 2003. *Biologi Edisi Kelima Jilid I*. Jakarta: Erlangga.
- Cheng V, Lee H. R, and Chen C.S. 1992. Morphological changes in the respiratory system of mice after inhalation of mosquito-coil smoke. *Toxicology Letters*. 62(2-3):163-77.
- Claudia, D. S. and Alvaro, R.O. 2004. Oxygen Free Radicals and Exercise. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 10(4):314-318.
- Damjanov, I. 1998. *Buku Teks dan Atlas Berwarna Histopatologi*. Jakarta: Erlangga.
- Idowu, E.T, O. J. Aimufua., Y.O Ejoywoke, and B. Akinsanya. and O. A. Otubanjo 2013. "Toxicological effects of prolonged and intense use of mosquito coil emission in rats and its implications on malaria control." *Revista de Biología Tropical (Journal of Tropical Biology)*. 61(3):1463-1473.
- Iswara, A. 2009. Pengaruh Pemberian Antioksidan Vitamin C dan E Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allathrin. *Skripsi: Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri*. Semarang
- Joharina, A. S. and Alfiah, S. 2012. Analisis Deskriptif Insektisida Rumah Tangga Yang Beredar Di Masyarakat. *Jurnal Vektora*. 4(1):23-32.
- Kumalaningsih, S. 2006. *Antioksidan Alami Penangkal Radikal Bebas*. Surabaya: Trubus Agrisana.
- Liu, W.K., Wong M.H. and Mui Y.L. 1987. Toxic effects of mosquito coil (a mosquito repellent) smoke on rats. I. Properties of the mosquito coil and its smoke. *Toxicology Letters*. 39(2-3):223-30.
- Liu, W., Zhang, J., Hashim, J. H., Jalaludin, J., Hashin, Z and Goldstein, B. D. 2003. Mosquito coil Emissions and Health Implications. *Research Article Environmental Health Perspective*. 111(12):1454-1460.
- Masrurroh, L., Juswono, U.P., and Wardoyo, A.Y.P. 2014. Pengaruh Emisi Partikel Ultrafine Asap Pembakaran Biomassa Terhadap Organ Paru-paru Mencit (*Mus musculus*) Berdasarkan Gambaran Mikroskopisnya. *Physics Student Journal*. 2 (1):623-626
- Pearce, E. C. 2009. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama
- Rahmawati, S. 2011. Pengaruh Pemakaian Obat Anti Nyamuk Elektrik Berbahan Aktif *D-allethrin* Terhadap Sel Darah Mencit (*Mus musculus* L.). *Skripsi: Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman*. Samarinda.
- Sumardjo, D. 2006. *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksata*. Jakarta: EGC

- Susantiningih T, Pertiwi A.S., Fiana, D.N. and Carolia, N. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Paru Tikus Putih Betina yang Diinduksi Karsinogen 7,12 Dimethylbenz[α]anthracene (DMBA). *Medical Journal Of Lampung University*. 3(3):9-17
- Taiwo,V.O., N.D Nwagbara, R. Suleiman, J.E. Angbashim. and M.J. Zarma. 2008. Clinical signs and organ pathology in rats exposed to graded dose of pyrethroids containing mosquito smoke and aerosolized insecticidal spray. *African Journal Biomedical Research*. 11: 97-104.

