

**PENGARUH PAPARAN CYPERMETHRIN PER ORAL
TERHADAP EKSPRESI BCL-2 PADA SEL
GRANULOSA DAN JUMLAH FOLIKEL ANTRAL
PADA OVARIUM *Rattus norvegicus***

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister**



**OLEH :
INDRAYANTI
156070400111001**

**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
BRAWIJAYA
MALANG
2017**

TESIS

PENGARUH PAPARAN CYPERMETHRIN PER ORAL
TERHADAP EKSPRESI BCL-2 PADA SEL
GRANULOSA DAN JUMLAH FOLIKEL ANTRAL PADA
OVARIVM *Rattus norvegicus*

OLEH :
INDRAYANTI
156070400111001

Dipertahankan di depan penguji
pada tanggal : 23 Agustus 2017
dan dinyatakan memenuhi syarat

KOMISI PEMBIMBING


Dr. dr. Bambang Rahardjo, Sp. OG (K)
NIP 19690204 199903 1 008
Ketua


dr. Hidayat Sujuti, Ph.D, Sp.M
NIP 19670123 199601 1 001
Anggota

Malang, 30 AUG 2017,
Universitas Brawijaya
Fakultas Kedokteran
Dekan



Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes
NIP. 19580414 198701 2 001

TESIS


PENGARUH PAPARAN CYPERMETHRIN PER ORAL
TERHADAP EKSPRESI BCL-2 PADA SEL
GRANULOSA DAN JUMLAH FOLIKEL ANTRAL PADA
OVARIVM TIKUS BETINA *Rattus norvegicus*


Oleh :
INDRAYANTI
156070400111001

Dipertahankan di depan penguji pada tanggal : 23 Agustus 2017
Dan dinyatakan memenuhi syarat

KOMISI PENGUJI


Dr. dr. Bambang Rahardjo, Sp. OG (K)
NIP 19690204 199903 1 008
Ketua


dr. Hidayat Suluti, Ph.D. Sp.M
NIP 19670123 199601 1 001
Anggota Penguji


dr. Eviana Norahmawati, Sp. PA (K)
NIP 19691028 199702 2 001
Anggota Penguji


Dr. dr. Umi Kalsum, M. Kes
NIP 19550512 198701 2 001
Anggota Penguji

IDENTITAS TIM PENGUJI

Dr. dr. Bambang Rahardjo, Sp.OG(K)	Kepala Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
dr. Hidayat Sujuti, Ph.D. Sp.M	Kepala Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
dr. Eviana Norahmawati, Sp.PA(K)	Laboratorium Patologi Anantomi RSUD Syaiful Anwar Malang
Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes	Kepala Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah TESIS ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis di kutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah TESIS ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia tesis ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (MAGISTER) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku. (UU No. 20 Tahun 2003, Pasal 25 Ayat 2 dan pasal 70)

Malang, 23 Agustus 2017

Mahasiswa,



Nama : Indrayanti
NIM : 158070400111001
PS : Magister Kebidanan
Fak : Kedokteran

COPY

RIWAYAT HIDUP

Indrayanti lahir di Tuban pada tanggal 22 Juli 1973 anak dari bapak Umar Said (Alm) dan ibu Pasri (Almh) Tinggal di Desa Mojodeso RT 11 RW 02 Kecamatan Kapas Kabupaten Bojonegoro. Pernah menempuh pendidikan



Sekolah Dasar di SDN Pliwetan lulus tahun 1986, Sekolah menengah pertama di SMPN Palang lulus tahun 1989. Pendidikan Menengah ditempuh di Sekolah Perawat Kesehatan (SPK) Bojonegoro dan lulus tahun 1992. Selanjutnya melanjutkan ke sekolah Program Pendidikan Bidan (P2B) di SPK Bojonegoro dan lulus tahun 1993, Tahun 2003 melanjutkan pendidikan DIII Kebidanan program khusus pada Akademi Kebidanan Pemerintah Kabupaten Bojonegoro lulus tahun 2006. Tahun 2008 melanjutkan ke DIV Bidan Pendidik pada Prodi Kebidanan Soetomo Poltekkes Kemenkes Surabaya lulus tahun 2009. Mengambil S1 jurusan Kewarganegaraan pada IKIP PGRI Bojonegoro lulus tahun 2012. Tahun 2015 melanjutkan studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pernah bekerja sebagai bidan desa di Desa Semenpinggir dan Mojodeso Puskesmas Kapas Kabupaten Bojonegoro sejak tahun 1993 sampai 2007. Pada tahun 2008 – sekarang bekerja sebagai staf pengajar di Akademi Kebidanan Pemerintah Kabupaten Bojonegoro.

Karya ilmiah ini aku persembahkan untuk
Suamiku yang telah banyak memberikan dukungan, pengertian dan doanya
Anak - anaku Nadia Faustina Quentin dan Fania Ananta Romadhoni
Keluarga besar Umar Said

ABSTRAK

Latar Belakang : Infertilitas merupakan kegagalan memperoleh kehamilan setelah 12 bulan atau lebih melakukan hubungan seksual secara teratur 2- 3 kali seminggu tanpa menggunakan alat kontrasepsi. Penyebab dari pihak istri karena tuba, menstruasi, uterus, ovarium, kelainan seksual dan tidak diketahui penyebabnya. Cypermethrin merupakan bentuk sintesis alami yang berasal dari insektisida jenis piretrin. Penggunaan cypermethrin dapat menyebabkan penurunan jumlah folikel pada ovarium. Cypermethrin juga dapat menginduksi stres oksidatif yang mengganggu sitokrom c kemudian menginduksi apoptosis. Bcl-2 adalah protein anti apoptosis dengan mekanisme kerja mengatur pelepasan sitokrom c dari mitokondria.

Tujuan : Untuk mengetahui pengaruh paparan cypermethrin per oral terhadap penurunan ekspresi Bcl-2 pada sel granulosa dan jumlah folikel antral pada ovarium *Rattus norvegicus*

Metode : Desain penelitian yang digunakan *true experimental* (eksperimental sesungguhnya) dengan dipilih pendekatan *post test only control group design*. Menggunakan 24 ekor *Rattus norvegicus* yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan (P1) dipapar cypermethrin 10 mg/kg BB, kelompok perlakuan (P2) dipapar cypermethrin 15 mg/kg BB dan kelompok perlakuan (P3) dipapar dengan cypermethrin 20 mg/kg BB. Kelompok perlakuan dipapar dengan cypermethrin selama 28 hari. Kemudian dilakukan pembedahan pada saat fase proestrus dan diambil organ ovarium. Dilakukan pemeriksaan ekspresi Bcl-2 dengan metode imunohistokimia dan jumlah folikel antral dengan pewarnaan *Hematoksin Eosin* (HE)

Hasil : : Dalam penelitian ini menunjukkan ada penurunan ekspresi Bcl-2 pada kelompok yang dipapar cypermethrin dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ada penurunan jumlah folikel antral pada kelompok yang dipapar cypermethrin dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kesimpulan : Cypermethrin dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 dan jumlah folikel antral pada ovarium *Rattus norvegicus*

Kata Kunci : Bcl-2, folikel antral, cypermethrin

ABSTRACT

Background: Infertility is a failure to get pregnant after 12 months or more regular sexual intercourse 2- 3 times a week without using contraceptives. Causes of the wife due to tubes, menstruation, uterus, ovaries, sexual disorders and unknown cause. Cypermethrin is a natural synthesis form derived from pyrethrin type insecticides. The use of cypermethrin can cause a decrease in the number of follicles in the ovaries. Cypermethrin can also induce oxidative stress that interferes with cytochrome c and then induces apoptosis. Bcl-2 is an anti apoptotic protein with a working mechanism regulating cytochrome c release from mitochondria.

Goal: To determine the effect of oral cypermethrin exposure on decreased Bcl-2 expression in granulosa cells and the number of antral follicles in the ovaries *Rattus norvegicus*

Method: The research design used true experimental (experimental real) with selected approach of post-test only control group design. Using 24 *Rattus norvegicus* divided into 4 groups, control group, treatment group (P1) exposed to cypermethrin 10 mg / kg BW, treatment group (P2) exposed to cypermethrin 15 mg / kg BW and treatment group (P3) exposed to cypermethrin 20 mg / Kg BW. The treatment group was exposed to cypermethrin for 28 days. Then performed surgery during the proestrus phase and taken ovarian organs. Examination of Bcl-2 expression with immunohistochemical method and number of antral follicles with staining of Hematoxylin Eosin (HE).

Results: In this study showed a decrease in Bcl-2 expression in the cypermethrin-exposed group compared with the control group. There was a decrease in the number of antral follicles in the cypermethrin-exposed group compared with the control group.

Conclusion: Cypermethrin may decrease Bcl-2 expression and number of antral follicles in *Rattus norvegicus* ovaries

Key Words : Bcl-2, Follicle antral, Cypermethrin

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah kehadiran Allah SWT, atas segala limpahan rahmat dan hidayahNya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Paparan Cypermethrin Per Oral terhadap Ekspresi Bcl-2 pada Sel Granulosa dan Jumlah Folikel Antral pada Ovarium *Rattus norvegicus*”

Pada penyusunan tesis ini penulis mendapatkan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penullis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Mohammad Bisri , MS selaku Rektor Universitas Brawijaya Malang beserta segenap jajarannya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh pendidikan di Program Studi Magister Kebidanan Universitas Brawijaya Malang.
2. Dr. dr. Sri Andarini. M.Kes Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, atas izin yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan di Program Studi Magister Kebidanan Universitas Brawijaya Malang.
3. Dr. dr. Bambang Rahardjo, Sp.OG(K) Selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Universitas Brawijaya Malang dan juga selaku Pembimbing I yang telah memberikan dukungan selama menempuh pendidikan dan memberikan arahan, bimbingan dan masukan selama proses penyusunan tesis .
4. dr. Hidayat Sujuti, Ph.D, Sp.M selaku Pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan dan masukan selama proses penyusunan tesis ini.
5. dr. Eviana Norahmawati, Sp.PA (K) selaku penguji I yang telah memberikan arahan dan masukan agar tesis ini menjadi lebih baik.
6. Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes selaku penguji II yang telah memberikan arahan dan masukan agar tesis ini menjadi lebih baik

7. Dr. Dra. Ettie Rugmigarsari, M.Kes selaku konsultan statistik yang telah memberikan arahan agar tesis ini menjadi lebih baik
8. Seluruh keluarga dan teman teman magister kebidanan angkatan 2015 yang telah memberikan bantuan dan dukungan penuh demi selesainya tesis ini

Sangat disadari bahwa dalam pembuatan tesis ini masih banyak kekurangan dan keterbatasan. Untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun agar tulisan ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Malang, Agustus 2017

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
.....	
PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS.....	iv
HALAMAN PERUNTUKAN.....	v
RINGKASAN.....	vi
<i>SUMMARY</i>	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.2.1 Rumusan Masalah Umum	4
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Akademik	5
1.4.2 Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Infertilitas	6
2.1.1 Insiden.....	6
2.1.2 Patofisiologi	7
2.2 Ovarium	7
2.2.1 Oogenesis	7
2.2.2 Folikulogenesis.....	7
2.2.3 Jumlah Folikel Antral	13
2.3 Apoptosis	13
2.3.1 Fungsi Apoptosis	14
2.3.2 Mekanisme Apoptosis	15

2.3.3 Bcl-2	17
2.3.4 Apoptosis pada Ovarium	19
2.4 Pestisida	20
2.4.1 Penggolongan Pestisida	21
2.4.2 Cara Paparan Pestisida	23
2.4.3 Dampak Paparan Pestisida	24
2.4.5 Cypermethrin	26
2.4.6 Uji Toksisitas	30
2.4.7 Hubungan Paparan Cypermethrin dengan Apoptosis pada Ovarium	30
2.5 <i>Rattus norvegicus</i>	31
2.5.1 Sistem Organ <i>Rattus norvegicus</i>	33
2.5.2 Sistem Reproduksi <i>Rattus norvegicus</i> Betina	33
 BAB 3 KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS.....	37
3.1 Kerangka Teori	37
3.2 Kerangka Konsep	39
3.3 Hipotesis	40
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....	41
4.1 Desain Penelitian	41
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	42
4.2.1 Tempat Penelitian	42
4.2.2 Waktu Penelitian	42
4.3 Sampel Penelitian	42
4.3.1 Kriteria Sampel	42
4.3.2 Besar Sampel	42
4.3.3 Pembagian Kelompok	43
4.4 Variabel Penelitian	44
4.4.1 Variabel Independen	44
4.4.2 Variabel Dependen	44
4.5 Definisi Operasional	44
4.6 Bahan dan Alat Penelitian	45
4.6.1 Bahan Penelitian	45
4.6.2 Alat Penelitian	46
4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	47
4.7.1 Aklimatisasi Hewan Coba	47
4.7.2 Pemeliharaan Hewan Coba	47
4.7.3 Penimbangan Berat Badan Tikus	47
4.7.4 Pemberian Cypermethrin	48
4.7.5 Pembuatan Larutan Cypermethrin dan Penentuan Dosis	48
4.7.6 Penentuan Siklus Estrus dengan Prosedur SwabVagina	50
4.7.7 Pelaksanaan Penelitian.....	51
4.7.8 Pembedahan Hewan Coba	52
4.7.9 Prosedur Pembuatan Preparat Histologi Ovarium.....	53
4.7.10 Prosedur Pewarnaan Hematoksillin Eosin.....	54
4.7.11 Prosedur Pemeriksaan Ekspresi Bcl-2	54
4.7.12 Pembacaan Jumlah Folikel	57
4.7.13 Pengamatan Ekspresi Bcl-2	57
4.8 Teknik Analisa Data	58
4.9 Alur Penelitian	60

BAB 5 HASIL PENELITIAN	61
5.1 Hasil Uji Prasyarat Parametrik	61
5.2 Hasil Uji Perbandingan Ekspresi Bcl -2 pada Kelompok yang Dipapar Cypermethrin dan Kelompok yang Tidak Dipapar	62
5.3 Hasil Uji Perbandingan Folikel Antral pada Kelompok yang Dipapar Cypermethrin dan Kelompok yang Tidak Dipapar.....	65
5.4 Hasil Uji Korelasi Ekspresi Bsl-2 dengan Jumlah Folikel Antral	70
 BAB 6 PEMBAHASAN	 71
6.1 Perbedaan Ekspresi BCL-2 pada Kelompok yang Dipapar Cypermethrin Dibandingkan dengan yang Tidak Dipapar	71
6.2 Perbedaan Jumlah Folikel Antral pada Ovarium Rattus norvegicus pada Kelompok yang Dipapar Cypermethrin Dibandingkan dengan Kelompok yang Tidak Dipapar	73
6.3 Hubungan Ekspresi Bcl-2 dengan Jumlah Folikel Antral	75
6.4 Keterbatasan Penelitian	76
 BAB 7 PENUTUP	 77
7.1 Kesimpulan	77
7.2 Saran	77
 DAFTAR PUSTAKA	 78
 LAMPIRAN	 84
 DAFTAR RIWAYAT HIDUP	 98

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Data Biologi <i>Rattus norvegicus</i>	32
Tabel 2.2	Histologi Vagina, Uterus dan Ovarium	34
Tabel 4.1	Definisi Operasional	44
Tabel 5.1	Hasil Uji Normalitas Data	61
Tabel 5.2	Perbandingan Pengaruh Cypermethrin terhadap Ekspresi Bcl 2	63
Tabel 5.3	Perbandingan Pengaruh Cypermethrin terhadap Jumlah Folikel Antral	67
Tabel 5.4	Hasil Uji Korelasi	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Kronologi Follikulogenesis di Ovarium Manusia	10
Gambar 2.2	Tahapan Perkembangan Follikel di Ovarium.....	12
Gambar 2.3	Skema Terjadinya Apoptosis.....	17
Gambar 2.4	Model Ratio Bcl-2 dan Bax dalam Menyebabkan Apoptosis	18
Gambar 2.5	Struktur Kimia Cypermethrin.....	27
Gambar 2.6	Fase Diestrus dan Gambaran pada Vagina, Uterus dan Ovarium	34
Gambar 2.7	Fase Proestrus dan Gambaran pada Vagina, Uterus dan Ovarium	35
Gambar 2.8	Fase estrus dan Gambaran pada Vagina, Uterus dan Ovarium	35
Gambar 2.9	Fase metestrus dan Gambaran pada Vagina, Uterus dan Ovarium	36
Gambar 2.10	Sitologi vagina tikus	36
Gambar 3.1	Kerangka Teori	37
Gambar 3.2	Kerangka Konsep	39
Gambar 4.1	Fase proestrus <i>Rattus norvegicus</i>	51
Gambar 4.2	Alur Penelitian	61
Gambar 5.1	Ekspresi Bcl-2 pada Sel Granulosa	62
Gambar 5.2	Histogram Rerata Ekspresi Bcl-2	65
Gambar 5.3	Folikel Antral pada Ovarium	66
Gambar 5.4	Histogram Rerata Jumlah Folikel Antral	69

