

*Comparison of Histological Features of Trachea Rattus Norvegicus*

*Inhaled by Mosquito Repellent Spray and One push*

**Perbandingan Gambaran Histologi *Rattus norvegicus***

**yang Diinhalasi Obat Nyamuk *Spray* dan *One Push***

Yuningtyaswari<sup>1</sup>, Irving Burham Sulistya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Histologi FK UMY, <sup>2</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY

**Abstract**

**Background :** The use of mosquitos repellent has increased by society. Now many kind mosquito repellent like *one push*. There are difference between conventional *spray* repellent in active substance. *Spray* repellent contains *sifultrin*, *pralettrin*, and *d-alletrin*, meanwhile, in *one push* repellent it contains *transfultrin*. These active substance are not yet warranted to be safe for respiration system, so that a thorough experiment concerning the effects of using *spray* repellent and *one push* repellent to changes in trakhea histology of *Rattus norvegicus* is needed and observation whih repellent more harmful.

**Aim :** To see different influence and which more damage between *spray* and *one push* on trakhea histology features.

**Methods:** Research method using true experiment by doing post test only control group design method. Subject experiment are 30 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) aged 2 months old divided into 6 on each control group (K), 5 minutes *one push* (P1), 10 minutes *one push* (P2), 5 minutes *spray* (P3), and 10 minutes *spray* (P4). Treatments are done 60 days followed with surgical operation to take samples and running a histology pulmo test

**Results :** Thikness thickness and damaged presentation of trakhea epithel showed significant ( $P < 0,005$ ) between control group (K) with group (P1), (P2), (P3), and (P4).

**Conclusion:** mosquito conventional *spray* repellent repellent give more damage in trakhea histology representation.

**Keyword :** *one push* – mosquito *spray* – histology trakhea

## Abstrak

**Latar Belakang :** Penggunaan obat nyamuk semakin banyak digunakan oleh masyarakat. Saat ini banyak jenis obat nyamuk, contohnya jenis *spray* dan *one push*. Obat nyamuk *spray* dan *one push* memiliki perbedaan dalam kandungan zat aktif. Obat nyamuk *spray* mengandung zat aktif golongan *sifultrin*, *praletrin* dan *d-aletrin*, sedangkan *one push* mengandung zat aktif *transfultrin*. Zat aktif ini belum tentu aman bagi sistem pernapasan, sehingga diperlukan penelitian mengenai pengaruh obat nyamuk *spray* dan obat nyamuk *one push* terhadap perubahan histologi trakhea *Rattus norvegicus* dan mengamati jenis obat nyamuk yang lebih berbahaya.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pengaruh antara obat nyamuk jenis *spray* dan *one push* terhadap gambaran histologi trakhea

**Metode :** Penelitian dilakukan dengan metode eksperimental murni dengan *post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah 30 ekor tikus *Rattus norvegicus* berusia 2 bulan galur *Wistar* terbagi menjadi 6 ekor pada setiap kelompok kontrol (K), *one push* 5 menit (P1), *one push* 10 menit (P2), *spray* 5 menit (P3) dan *spray* 10 menit (P4). Perlakuan dilakukan selama 60 hari yang dilanjutkan pembedahan untuk pembuatan preparat dan uji histologi trakhea.

**Hasil penelitian :** Ketebalan dan prosentase kerusakan epitel trakhea menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok *spray* 5 menit (P1), *one push* 5 menit (P2), *spray* 5 menit (P3), dan *one push* 10 menit (P4).

**Kesimpulan :** Obat nyamuk jenis *spray* lebih besar pengaruhnya merusak epitel trakhea *Rattus norvegicus* dibandingkan jenis *one push*.

**kata kunci :** *one push* - obat nyamuk *spray* – histologi trakhea

## PENDAHULUAN

Iklim Indonesia yang tropis dan memiliki musim penghujan berpengaruh terhadap meningkatnya kejadian penyakit yang disebabkan oleh nyamuk. Hal ini disebabkan karena pada musim penghujan terdapat banyak tempat yang digunakan untuk perindukan dan perkembangbiakan nyamuk<sup>1</sup>.

Berbagai upaya yang telah dilakukan oleh masyarakat untuk mengatasi masalah yang ditimbulkan oleh nyamuk. Menyemprotkan obat nyamuk adalah cara yang sering digunakan karena praktis dan mudah. Obat nyamuk bakar, elektrik, oles, dan semprot merupakan obat nyamuk yang banyak digunakan oleh masyarakat<sup>2</sup>.

Seiring berkembangnya zaman, obat nyamuk dapat membasmi nyamuk lebih cepat dibandingkan dahulu. Jenis obat nyamuk *one push* merupakan jenis obat nyamuk yang dapat membunuh nyamuk

secara singkat dibandingkan dengan jenis obat nyamuk semprot dan bakar. Cara penggunaan obat nyamuk *one push* hanya memerlukan sekali semprot dan ruangan yang telah diberikan semprotan obat nyamuk jenis ini terbebas dari nyamuk sedangkan penyemprotan pada obat nyamuk jenis *spray* lebih banyak aerosol yang dikeluarkan dan lebih lama penyemprotannya. Obat nyamuk *one push* mengandung zat seperti *transfultrin* (21,3%) Sedangkan dalam obat nyamuk *spray* mengandung zat seperti *prallethrin* (0,1%), *sifultrin* ( 0,05%) dan *d-allethrin* (0,57%) .Senyawa *d-allethrin* sendiri diketahui dapat menyebabkan terjadinya degenerasi pada . *Transfultrin* sendiri memiliki berat molekul sebesar 371.2 g/mol, *allethrin* memiliki berat molekul sebesar 302.414 g/mol, *sifultrin* memiliki berat molekul sebesar 434.288 g/mol, dan *praletrine* memiliki berat molekul sebesar 300.398 g/mol<sup>3</sup>.

Paparan dari obat nyamuk yang diinhalasi akan masuk ke sistem respirasi. Sistem respirasi memiliki dua zona yaitu, zona konduksi yang terdiri dari laring, trakhea, bronkus dan zona respirasi yang terdiri dari bronkiolus dan alveolus. Setidaknya terdapat 50 jenis tipe sel pada sistem respirasi. Apabila udara terpapar bahan *toxic* akan terjadi perubahan gambaran histopatologi<sup>4</sup>. Berbagai macam zat aktif tersebut apabila masuk ke dalam tubuh manusia akan menyebabkan berbagai kerusakan organ, salah satu organ yang terganggu adalah trakhea. Trakhea merupakan organ pernapasan berbentuk tabung yang memiliki panjang 12 cm yang menghubungkan laring dengan bronkus. Trakhea dimulai pada akhir dari laring letaknya setinggi C6 vertebra lalu turun sampai pertengahan leher di depan esophagus. Trakhea berakhir pada posisi vertebral setinggi T4 dan T5. Suplai darah trakhea berasal dari *a.thyroidea inferior*.

Trakhea sendiri diinervasi oleh nervus vagus yang terletak pada medulla dan dorsal, nucleus ambiguous<sup>13</sup>.

Semakin banyak seseorang menghirup zat dari obat nyamuk maka akan semakin beresiko orang tersebut mengalami gangguan pada trakhea. Bahan-bahan toksik tersebut akan langsung memapar epitel dari trakhea. Cepat atau lambat, trakhea yang terpapar bahan toksik tersebut akan mengalami kerusakan<sup>5</sup>.

## **BAHAN DAN CARA**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan *post test only group* yang dilakukan mulai dari Januari 2018 sampai Maret 2018.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus putih *Rattus norvegicus* galur wistar yang sehat, tidak memiliki kelainan anatomi, berusia 2 bulan, dan memiliki berat 200-250 gram. Kriteria eksklusi dari

penelitian ini adalah tikus tidak sehat dan memiliki kelainan anatomi.

Tikus dibagi sebanyak 5 kelompok, dengan masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor. Kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan obat nyamuk spray 5 menit (P1), kelompok perlakuan obat nyamuk one push 5 menit (P2), kelompok perlakuan obat nyamuk spray 10 menit (P3) dan kelompok perlakuan obat nyamuk one push 10 menit (P4). Tikus diberi perlakuan selama 60 hari.

Pada hari ke-61 tikus dibedah dan organ trakhea dibuat preparat dengan pengeatan Hematoksin dan Eosin (HE). Preparat diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 4x10. Diameter epitel diukur dari keliling trakhea yang diukur dari ujung apical dan diari menggunakan rumus lingkaran. Ketebalan epitel diukur dari membrane basalis sampai ujung silia epitel. Prosentase kerusakan epitel diukur dengan membandingkan bagian epitel yang masih baik dengan bagian yang telah rusak.

## HASIL

Data diolah menggunakan SPSS dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Kemudian dilanjutkan dengan uji post Hoc Duncan dan didapatkan hasil pada diameter trakhea kerusakan terparah adalah kelompok P3 dimana obat nyamuk jenis spray lebih besar diameternya dibandingkan dengan jenis one push namun perbedaan diameter ini tidak signifikan. Pada ketebalan epitel kelompok P3 memiliki ketebalan epitel yang paling tipis dibandingkan dengan kelompok lain, hal ini menunjukkan kelompok spray secara signifikan lebih merusak epitel trakhea dibandingkan kelompok one push. Pada prosentase kerusakan didapatkan kelompok P3 adalah kelompok yang memiliki prosentase kerusakan yang paling besar hal ini menunjukkan bahwa kelompok spray lebih merusak dibandingkan dengan one push.



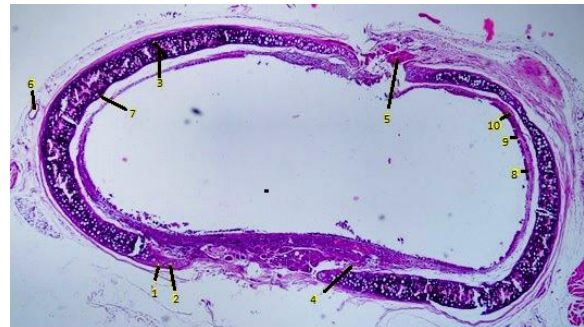
Gambar 1 Histologi trakhea kelompok kontrol (K), pewarnaan HE, perbesaran 4x10



Gambar 4 Histologi trakhea kelompok perlakuan obat nyamuk *spray* 10 menit (P3), pewarnaan HE, perbesaran 4x10.



Gambar 2 Histologi trakhea kelompok perlakuan obat nyamuk *spray* 5 menit (P1), pewarnaan HE, perbesaran 4x10 mikrometer



Gambar 5 Histologi trakhea kelompok perlakuan obat nyamuk *one push* 10 menit (P4), pewarnaan HE, perbesaran 4x10.



Gambar 3 Histologi trakhea kelompok perlakuan obat nyamuk *one push* 5 menit (P2), pewarnaan HE, perbesaran 4x10.

Keterangan:

- 1= Tunika adventisia
- 2= Jaringan adipose
- 3= Tulang rawan hialin
- 4= Submukosa
- 5= Lipatan mukosa
- 6= Otot Trakhealis
- 7= Epitel bertingkat semu silindris bersilia

8= Membrana basalis

9= Silia

10= Lamina Propria

**Tabel 1. Ukuran Diameter Trakea**

Kelompok Perlakuan	Rata-rata ± Standar Deviasi (µm)
Kontrol	316094 ± 32976
Obat Nyamuk One Push 5 menit	323561 ± 10823
Obat Nyamuk spray 5 menit	327528 ± 40187
Obat Nyamuk One Push 10 menit	334791 ± 18069
Obat nyamuk spray 10 menit	344168 ± 25005

**Tabel 2. Ukuran ketebalan epitel**

Kelompok Perlakuan	Rata-rata ± Standar Deviasi (µm)
Kontrol (K)	11.3 ± 5.18 <sup>c</sup>
Obat Nyamuk Spray	6.9 ± 5.06 <sup>abc</sup>

5 menit (P1)	
Obat Nyamuk One Push 5 menit (P2)	8.5 ± 5.05 <sup>bc</sup>
Obat Nyamuk Spray 10 menit (P3)	3.06 ± 0.79 <sup>a</sup>
Obat nyamuk One Push 10 menit (P4)	3.5 ± 0.96 <sup>ab</sup>

Keterangan : angka yang diikuti huruf superscript berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan uji pos Hoc Duncan dengan tingkat kepercayaan 95%.

**Tabel 3. Prosentase kerusakan epitel**

Kelompok Perlakuan	Rata-rata ± Standar Deviasi (%)
Kontrol (K)	26.03 ± 16.81 <sup>a</sup>
Obat Nyamuk Spray 5 menit (P1)	42 ± 21.9 <sup>ab</sup>
Obat Nyamuk One Push 5 menit(P2)	34.5 ± 19.02 <sup>ab</sup>
Obat Nyamuk Spray 10 menit	81 ± 8.76 <sup>c</sup>

(P3)	
Obat nyamuk One Push 10 menit (P4)	53.5 ± 15.22 <sup>b</sup>

Keterangan : angka yang diikuti huruf superscript berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan uji pos Hoc Duncan dengan tingkat kepercayaan 95%.

## DISKUSI

### 1. Ukuran diameter

Urutan ukuran diameter dari yang terkecil adalah kelompok perlakuan obat nyamuk Kontrol (K) < One Push 5 menit (P2) < kelompok perlakuan spray 5 menit (P1) < Kelompok perlakuan obat nyamuk One push 10 menit (P4) < kelompok perlakuan obat nyamuk spray 10 menit (P3).

Proses kerusakan silia diawali dari meningkatnya sel leukosit yang melakukan pertahanan diri di bagian yang terkena paparan zat toksik yang dalam hal ini silia berada di bagian paling ujung serta diikuti jumlah mucus. Mukus yang terkena paparan

zat toksik menjadi bersifat asam dan viskositas tinggi sehingga memacu edema sel dan mengurangi ketebalan dari silia. Menurunnya ketebalan silia ini membuat produk mukus yang melalui mekanisme *muccociliary clearance* tidak terdapat terjadi sehingga tidak dapat dikeluarkan dan memperparah proses inflamasi yang pada akhirnya diikuti penurunan ketebalan epitel<sup>6</sup>.

Pada kelompok percobaan didapatkan ukuran diameter trakhea kelompok percobaan spray baik 5 menit ataupun 10 menit lebih besar dibandingkan dengan kelompok percobaan obat nyamuk one push sehingga menandakan obat nyamuk *spray* yang ber kandungan sifultrin 0.05% dengan berat molekul sebesar 424.288 g/mol, Allethrin 0.57% dengan berat molekul sebesar 302.414 g/mol, dan praletrin 0,10% dengan berat molekul 300.398 g/mol<sup>3</sup> lebih besar pengaruhnya dalam merusak silia.



Selain dari paparan obat nyamuk, ukuran diameter trakhea bawaan turut berperan dalam perbedaan hasil dengan penelitian sebelumnya. Kriteria inklusi dalam penelitian ini tidak memasukkan diameter trakhea yang sama namun hanya berdasarkan berat dari tikus yang diseragamkan.

Prinsip bahan dasar dari obat nyamuk jenis apapun adalah penggunaan zat yang bersifat toksik. Baik obat nyamuk jenis *one push* maupun obat nyamuk jenis *spray* memiliki kadar toksisitas yang berbeda dan jenis zat aktif yang berbeda pula. Zat aktif toksik yang dihasilkan oleh obat nyamuk tersebut tentu berbahaya bagi manusia terutama saluran pernapasan yang terpapar langsung oleh zat toksik tersebut<sup>7</sup>. Pada penelitian ini ukuran diameter pada kelompok obat nyamuk *one push* didapatkan hasil yang lebih besar namun tidak signifikan dibandingkan dengan kelompok

kontrol maupun kelompok perlakuan obat nyamuk *spray*.

Zat toksik yang terkandung pada obat nyamuk masuk mulai dari rongga hidung sampai alveolus. Saluran pernafasan menjadi organ yang pertama kali yang terkena efek racun sehingga dapat terjadi proses inflamasi, perubahan epitel, kerusakan epitel, dan kerusakan silia yang bisa menyebabkan gagalnya proses *mucociliary clearance* untuk mengeluarkan mucus serta muncul penyakit sistemik apabila tidak segera merubah gaya hidup yang mengganggu saluran pernapasan<sup>12</sup>.

## **2. Ketebalan Epitel**

Ukuran ketebalan epitel dari yang paling tipis adalah kelompok perlakuan obat nyamuk spray 10 menit (P3) < kelompok perlakuan obat nyamuk one push 10 menit (P4) < kelompok perlakuan obat nyamuk spray 5 menit (P1) < kelompok perlakuan obat nyamuk one push 5 menit (P2) <

kelompok control (K). Berdasarkan data di atas terlihat bahwa dari kelompok kontrol (K) dibandingkan dengan kelompok percobaan terdapat perbedaan ketebalan epitel yang semakin menipis. Hal ini ditemukan pada kelompok perlakuan obat nyamuk spray 5 menit (P1), kelompok perlakuan obat nyamuk spray 10 menit (P3), kelompok perlakuan obat nyamuk one push 5 menit (P2), dan kelompok perlakuan obat nyamuk one push 10 menit (P4).

Secara garis besar pada ketebalan epitel tidak terdapat perbedaan signifikan antara P1,P2, dan P4 namun terdapat hasil yang paling berbeda yang membuat adanya perbedaan secara signifikan ketebalan epitel pada kelompok P3. Ini bisa terjadi karena pada organ trakhea yang merupakan salah satu organ awal yang terkena pendedahan zat toksik dari obat nyamuk jenis *spray* secara cepat merusak epitel karena zat aktif yang terkandung pada obat nyamuk jenis ini

memiliki ukuran molekul yang lebih besar<sup>3</sup> sedangkan obat nyamuk jenis *one push* yang memiliki ukuran molekul yang lebih kecil lebih merusak ke bagian organ yang lebih dalam yaitu paru-paru. Secara keseluruhan baik dalam kelompok 5 menit maupun pada kelompok 10 menit, kelompok perlakuan obat nyamuk yang menggunakan jenis spray didapatkan hasil ketebalan yang lebih tipis dibandingkan dengan jenis *one push*. Hal ini merujuk kepada kandungan dari obat nyamuk jenis spray yang memiliki kandungan sifultrin dengan berat molekul sebesar  $424.288 \text{ g/mol}$ <sup>3</sup> sehingga langsung merusak epitel pada trakhea serta memiliki hasil yang berbeda dengan epitel pada paru-paru dimana obat nyamuk jenis *one push* lebih merusak karena memiliki kandungan transfultrin  $371.2 \text{ g/mol}$  sehingga dapat lebih leluasa masuk ke bagian yang lebih dalam<sup>8</sup>. Terdapat perbedaan pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti dengan penelitian

yang dilakukan sebelumnya<sup>9</sup> dengan hasil didapatkan pada perlakuan inhalasi molekul transfultrin sebesar 1,6% selama 72 jam non stop secara signifikan meningkatkan stress oksidatif. Stress oksidatif merupakan langkah pertama dalam proses kerusakan epitel yang pada akhirnya terlihat pada ukuran ketebalan epitel. Penelitian penulis menggunakan obat nyamuk jenis *spray* yang memiliki kandungan transfultrin sebesar 0,1% dan inhalasi diberikan dengan durasi paling lama 10 menit per hari selama 60 hari<sup>9</sup>.

### 3. Prosentase kerusakan

Urutan prosentase kerusakan epitel dari yang paling parah adalah kelompok perlakuan obat nyamuk spray 10 menit (P3)>kelompok perlakuan obat nyamuk one push 10 menit (P4)>kelompok perlakuan obat nyamuk spray 5 menit (P1)>kelompok perlakuan obat nyamuk one push 5 menit (P2)> kelompok control (K). Berdasarkan data diatas terlihat bahwa dari kelompok

kontrol (K) dibandingkan dengan kelompok percobaan terdapat perbedaan prosentase kerusakan epitel yang semakin besar. Hal ini ditemukan pada kelompok perlakuan obat nyamuk spray 5 menit (P1), kelompok perlakuan obat nyamuk spray 10 menit (P3), kelompok perlakuan obat nyamuk one push 5 menit (P2), dan kelompok perlakuan obat nyamuk one push 10 menit (P4).

Data yang didapatkan secara keseluruhan baik pada perlakuan 5 menit maupun 10 menit. Kelompok perlakuan obat nyamuk spray memiliki angka prosentase kerusakan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan obat nyamuk one push. Hal ini dikarenakan semakin besar ukuran molekul zat toksik maka semakin besar pula tingkat kerusakan epitel pada sistem respirasi<sup>10</sup>.

Proses kerusakan epitel akibat zat toksik dimulai dari masuknya zat toksik dari obat nyamuk yang menempel di epitel sehingga tubuh akan merespon ada zat yang

tidak biasa dan terjadi proses inflamasi. Proses inflamasi tersebut akan merusak epitel, sedang sel goblet akan terus menerus memproduksi mucus dengan tujuan kompensasi untuk mengeluarkan zat toksik melalui proses *mucociliary clearance*, proses ini membutuhkan gerakan silia untuk mengeluarkan mucus, sedangkan silia ikut rusak pada proses inflamasi saat zat toksin masuk ke saluran pernapasan<sup>11</sup>.

Prosentase kerusakan epitel diukur dengan cara membandingkan daerah yang tidak terdapat epitel maupun epitel yang rusak dengan ukuran diameter trakhea total sehingga didapatkan prosentase kerusakan epitel masing-masing kelompok.

Pada pengamatan kelompok spray 10 menit (P3) merupakan kelompok yang memiliki prosentase kerusakan epitel paling besar yang mencapai 81%. Prosentase kerusakan epitel ini masih berhubungan dengan pembahasan tentang ketebalan epitel dimana obat nyamuk spray baik dalam

kategori 5 maupun 10 menit memiliki efek yang lebih merusak pada epitel trakhea dibandingkan dengan obat nyamuk jenis one push. Kandungan molekul dari obat nyamuk jenis spray yaitu sifultrin, aletrin, dan praletrin memiliki bentuk yang lebih besar dibandingkan dengan obat nyamuk jenis one push<sup>3</sup>. Hal ini juga berkaitan erat dengan ukuran dari trakhea yang lebih besar dibandingkan parenkim paru-paru sehingga pada penelitian sebelumnya didapatkan obat nyamuk jenis one push memiliki daya merusak pada organ yang lebih dalam karena memiliki ukuran yang lebih kecil yakni 371.2 gram/mol<sup>3</sup>. Ukuran partikel yang dapat masuk ke jaringan paru adalah kurang dari 1 mikrometer sedangkan ukuran partikel yang dapat masuk ke trakhea lebih besar yaitu >8 mikrometer<sup>8</sup>. Dalam hal ini zat-zat yang terkandung dalam obat nyamuk spray memiliki ukuran yang lebih besar dan memberikan gambaran kerusakan pada trakhea<sup>3</sup>.

## SIMPULAN

1. Terdapat perbedaan pengaruh antara obat nyamuk *spray* dan *one push* terhadap gambaran histologi trakhea *Rattus norvegicus*.
2. Obat nyamuk jenis *spray* memiliki efek yang lebih merusak dibandingkan dengan obat nyamuk jenis *one push* pada gambaran histologi trakhea melalui pengamatan ketebalan epitel dan prosentase kerusakan epitel trakhea *Rattus norvegicus*.

## SARAN

1. Keahlian membedah dan pembuatan preparat yang lebih baik lagi agar hasil yang didapatkan dapat lebih akurat.
2. Penggunaan ruang uji yang lebih baik, dalam hal ini diharapkan ruang uji lebih kedap udara.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Duarsa, A. B. (2008). *Dampak Pemanasan Global Terhadap Terjadinya Resiko Malaria*, Jakarta: Universitas Yarsi. Diakses pada 25 Mei 2017, dari <https://www.scribd.com/document/339202631/Dampak-Pemanasan-Global-Terhadap-Risiko-Terjadinya-Malaria-pdf>
2. Wahyono, T. Y., & Oktarinda. (2016). Penggunaan Obat Nyamuk dan Pencegahan Demam Berdarah di DKI Jakarta dan Depok. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 1 (1) 35-39.
3. European Parliament and of the Council, 2008, [No 1272/2008](#). *Classification, labelling and packaging of substances and mixtures*.
4. Berube, K., Pryterch, Z., Job, C., & Hughes, T. (2010). Human Primary Bronchial Lung Cell Construct: The New Respiratory Model. *Toxicology*. 278 (3), 311-318. Diakses pada 23 Mei 2017, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403407>
5. Cheng, Lee, & Chen. (1992). Morphological changes in the respiratory system of mice after inhalation of mosquito-coil smoke [Abstrak]. *Toxicolo Lett*, 62 (2-3), 163-77. Diakses pada 10 Mei 2017, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1412502>
6. Trindade, Seriani, Lorenzi, Junior, Sennes, Saldiva, Mahione . (2018). Effects of organic and inorganic compounds of diesel exhaust particles on the mucociliary

- epithelium: An experimental study on the frog palate preparation. *Ecotoxicol Environ Safety* 148 (2018) 608–614. Diakses pada 19 Mei 2018, dari
7. Sweeney, Zhang, hung, Ryan, *et al* . (2015). Silver nanowire interactions with primary human alveolar type-II epithelial cell secretions: contrasting bioreactivity with human alveolar type-I and type-II epithelial cells. *Nanoscale* 7(23): 10398–10409. Diakses pada 19 Mei 2018 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4765325/>
  8. Richard James Thomas. (2013). Particle Size and Pathogenicity in the Respiratory Tract. *Virulence* 4 (8). Diakses pada 19 Mei 2018, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925716/>
  9. Al Damegh, Mona A. (2013). Toxicological Impact of Inhaled Mosquito-Repellent Liquid on The Rat: A Hematological, Cytokine Indications, Oxydative Stress and Tumor Markers. *Inhal Toxicol.* 25 (5), 292-297. Diakses pada 23 Mei 2017, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614730>
  10. Rissler, Gudmundsson, Nicklasson, Swirtlicki, Wollmer, Londahl, *et al*. (2017). Deposition Efficiency of Inhaled Particles (15-5000nm) Related to Breathing Pattern and Lung Function : An Experimental Study in Healthy Children and Adults. *Part Fibre Toxicol*, 14 (1), 10. Diakses pada 25 Mei 2017, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2838896>
  11. WHO. (2018). Global Strategy For Disgnodid, Management, Aand Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
  12. Lagos, Perez, Mendez, Vargas (2014). Dinámica y Patología del Barrido Mucociliar omo Mecanismo Defensivo del Pulmón y Alternativasfarmacológicas de Tratamiento. *Rev Med Chile* 2014; 142: 606-615. Diakses pada 19 Mei 2018, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427018>
  13. Mukudai, Matsuda, Ichi, Bando, Takanami. (2016). Expression of Sex Steroid Hormone Receptors in Vagal Motor Neurons Innervating the and Esophagus in Mouse. [\*Acta Histochem Cytochem\*](#), 49 (1), 37-46. Diakses pada 20 Mei 2017, dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006520>