



**PENGARUH PAPARAN INHALASI PUPUK NANOSILIKA
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI ORGAN LIMPA TIKUS WISTAR JANTAN**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar
Sarjana Kedokteran**

**AMALIA RIZKY WIDOWATI
22010115120049**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPOONEGORO
TAHUN 2018**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PAPARAN INHALASI PUPUK NANOSILIKA
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
ORGAN LIMPA TIKUS WISTAR JANTAN**

Disusun oleh

Amalia Rizky Widowati

22010115120049

Telah disetujui

Semarang, 24 Oktober 2018

Pembimbing 1



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

Ketua penguji



dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med
NIP 198412142010121002

Penguji



dr. Bahrudin, M.Si. Med, Ph.D
NIP. 197603152006041001

Mengetahui,
a.n Dekan

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si
NIP 196301281989022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Amalia Rizky Widowati

NIM : 22010115120049

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Pengaruh Paparan Inhalasi Pupuk Nanosilika Dosis
Bertingkat terhadap Gambaran Histopatologi Organ
Limpa Tikus Wistar Jantan

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, 24 Oktober 2018

Yang membuat pernyataan,

Amalia Rizky Widowati

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga laporan hasil penelitian karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Penelitian ini dilakukan sebagai syarat kelulusan S1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
 2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
 3. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
 4. 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.
 5. dr. Hermawan Istiadi, MSi.Med dan dr. Bahrudin MSi.Med, Ph.D selaku tim penguji atas saran dan kritiknya sehingga penulis dapat menyusun karya tulis ilmiah ini dengan baik.
 6. Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL dan Dr. dr. Udadi Sadhana M.Kes, Sp.PA yang telah turut membimbing, menyediakan waktu serta dukungan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
 7. Orang tua saya, M.S. Suparjono dan Sri Widayati, beserta kedua kakak saya, Fadhillah Rahmawati dan Ulfah Retno Musdaniati yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material kepada penulis.
 8. Teman seperjuangan, Dewa Ayu Anggi Paramitha yang senantiasa mendukung, bersama – sama memberikan sumbangsih pikiran dan tenaga dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
 9. Teman seperjuangan Karya Tulis Ilmiah dalam bidang Patologi Anatomi yang senantiasa selalu memberikan dukungan kepada penulis.
 10. Para sahabat, Arin Wulansari, Jihan Muthi Farhana, Dinda Monica Ayu Setiani, Raras Putri Pertiwi, Aprita Hanung, Ainun Nida, BBDM 4, KKN Desa Tanjung dan seluruh pihak yang tidak mungkin disebutkan satu – persatu atas bantuan dan dukungannya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.
- Akhir kata, kami berharap Allah SWT berkenan membalas seluruh kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu.

Semoga apa yang tertulis dalam karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat dan menambah pengetahuan bagi pembaca pada umumnya dan almamater pada khususnya.

Semarang, 24 Oktober 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR.	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR BAGAN.	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK.	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Permasalahan penelitian	5
1.3 Tujuan penelitian	5
1.4 Manfaat penelitian	6
1.5 Keaslian penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Pupuk Nanosilika	10
2.1.1 Silika.....	10

2.1.2 Nanopartikel	12
2.1.3 Nanosilika	16
2.1.4 Pemanfaatan nanosilika sebagai pupuk	16
2.2 Limpa	18
2.2.1 Organ limpa	18
2.2.2 Histologi limpa	18
2.2.3 Mekanisme sistem imun pada limpa.....	21
2.3 Pengaruh Paparan Inhalasi Nanosilika Terhadap Limpa	23
2.3.1 Mekanisme nanosilika masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi.....	23
2.3.2 Translokasi nanosilika dari paru ke sistemik dan akumulasi nanosilika pada limpa.....	26
2.3.3 Mekanisme respon imun yang ditimbulkan oleh nanosilika	31
2.3.4 Efek nanosilika terhadap limpa.....	33
2.4 Kerangka teori.....	35
2.5 Kerangka konsep.....	36
2.6 Hipotesis penelitian.....	36
BAB III METODE PENELITIAN.....	37
3.1 Ruang lingkup penelitian.....	37
3.2 Tempat dan waktu penelitian.....	37
3.3 Jenis dan rancangan penelitian	37
3.4 Populasi dan sampel penelitian.....	39
3.4.1 Populasi penelitian.....	39
3.4.2 Sampel penelitian.....	39

3.4.2.1	Kriteria inklusi	39
3.4.3.2	Kriteria eksklusi	39
3.4.3.3	Kriteria <i>drop out</i>	39
3.4.3	Besar sampel	40
3.4.4	Cara sampling	40
3.5	Variabel penelitian	40
3.5.1	Variabel bebas	40
3.5.2	Variabel terikat	40
3.6	Definisi operasional	41
3.7	Cara pengumpulan data	41
3.7.1	Bahan	41
3.7.2	Alat	42
3.7.3	Jenis data	43
3.7.4	Cara Kerja	43
3.8	Alur penelitian	45
3.9	Pengolahan data dan analisis data	46
3.9.1	Pengolahan data	46
3.9.2	Analisis data	46
3.10	Etika penelitian	47
3.11	Jadwal penelitian	47
BAB IV HASIL PENELITIAN		48
4.1	Analisis Sampel Penelitian	48
4.2	Analisis Deskriptif dan Uji Hipotesis	49

4.2.1	Pelebaran Diameter Pulpa Putih.....	49
4.2.2	Pelebaran Jarak Zona Marginalis.....	52
4.3	Hasil Pemeriksaan Histopatologi Organ Limpa Tikus <i>Wistar</i> Jantan.....	54
BAB V PEMBAHASAN.....		54
5.1	Pengaruh Paparan Inhalasi Pupuk Nanosilika terhadap Pelebaran Diameter Pulpa Putih dan Jarak Zona Marginalis Organ Limpa Tikus <i>Wistar</i> Jantan.....	55
5.2	Pengaruh Konsentrasi 7, 35, 175 ml/L terhadap Pelebaran Jarak Zona Marginalis Organ Limpa Tikus <i>Wistar</i> jantan.....	58
5.3	Pengaruh Konsentrasi 7, 35, 175 ml/L terhadap Pelebaran Diameter Pulpa Putih Organ Limpa Tikus <i>Wistar</i> jantan.....	59
5.4	Keterbatasan Penelitian.....	61
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....		62
6.1	Simpulan.....	62
6.1.1	Simpulan Umum.....	62
6.1.2	Simpulan Khusus.....	62
6.2	Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA.....		64
LAMPIRAN.....		69

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Keaslian penelitian	7
Tabel 2 Distribusi nanosilika secara oral pada organ tubuh.....	29
Tabel 3 Definisi operasional variabel.....	41
Tabel 4 Jadwal penelitian	47
Tabel 5 Hasil Analisis Deskriptif Pelebaran Diameter Pulpa Putih.....	50
Tabel 6 Hasil Analisis Deskriptif Pelebaran Jarak Zona Marginalis.	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Klasifikasi silika	11
Gambar 2 Struktur silika kristalin dan silika amorf	11
Gambar 3 Perbandingan ukuran nanopartikel dengan bakteri dan virus.....	13
Gambar 4 Pembentukan protein corona pada permukaan nanopartikel	15
Gambar 5 Citra pupuk nanosilika dengan mikroskop elektron (TEM).....	18
Gambar 6 Histologi Limpa.....	20
Gambar 7 Deposisi nanopartikel pada sistem respirasi.....	24
Gambar 8 Aliran darah dalam limpa.....	27
Gambar 9 Diagram akumulasi nanosilika secara intravena pada organ tubuh....	29
Gambar 10 Nanosilika dalam makrofag limpa secara intravena dosis 177,5mg/kgBB (TEM)	30
Gambar 11 Akumulasi nanosilika secara inhalasi pada limpa	30
Gambar 12 Histopatologi limpa setelah paparan nanosilika secara intraperitoneal	34
Gambar 13. Diagram Batang Pelebaran Diameter Pulpa Putih.....	51
Gambar 14. Diagram Batang Pelebaran Jarak Zona Marginalis.....	53
Gambar 15. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Organ Limpa Tikus <i>Wistar</i> Jantan	55

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori.....	35
Bagan 2 Kerangka Konsep	36
Bagan 3 Rancangan Penelitian	38
Bagan 4 Alur penelitian	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Metode Baku Pemeriksaan Jaringan.....	69
Lampiran 2 <i>Ethical Clearance</i>	71
Lampiran 3 Surat Keterangan Penelitian.	72
Lampiran 4 Data Penelitian.....	73
Lampiran 5 Data SPSS	75
Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian.....	86
Lampiran 7 Gambaran Histopatologi Organ Limpa Tikus <i>Wistar</i> Jantan.....	88
Lampiran 8 Biodata Mahasiswa.....	89

DAFTAR SINGKATAN

SiO ₂	: <i>Silikon dioksida</i>
RES	: <i>Reticuloendotelial system</i>
SAS	: <i>Synthetic Amorphous Silica</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscope</i>
PALS	: <i>Periarteriolar Lymphoid Sheaths</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
MZM	: <i>Marginalis Zone Macrophage</i>
MZB cell	: <i>Marginalis Zone B cell</i>
SIGNR1	: <i>Specific ICAM-3 Grabbing Nonintegrin-Related 1</i>
MARCO	: <i>Macrophage Receptor with Collagenous Structure</i>
SIGLEC1	: <i>Sialic-Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin 1</i>
MHC Class II	: <i>Major Histocompatibility Complex Class II</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
CXCR5	: <i>Chemokine Receptor Type 5</i>
CCR7	: <i>C-C Chemokine Receptor Type 7</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>

IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
TNF – α	: <i>Tumor Necrosis Factor- α</i>
TiO ₂	: <i>Titanium dioksida</i>
Th1	: <i>T helper-1 cells</i>
Th2	: <i>T helper-2 cells</i>
Th17	: <i>T helper-17 cells</i>
M1	: <i>Classically activated/Inflammatory Macrophages</i>
HE	: <i>Hematoksin-Eosin</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
KEPK	: <i>Komisi Etik Penelitian</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Pupuk nanosilika yang terinhalasi dapat beredar di dalam sirkulasi darah kemudian terakumulasi pada organ limpa melalui proses fagositosis, dan memicu respon inflamasi yang ditandai dengan pelebaran diameter pulpa putih dan jarak zona marginalis.

Tujuan : Membuktikan adanya pengaruh paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologi organ limpa tikus *Wistar* jantan.

Metode penelitian : Penelitian menggunakan *Post Test Only Control Group Design*. Objek penelitian yaitu tikus *Wistar* jantan yang diberikan paparan inhalasi dengan aquades untuk kelompok kontrol, dan pupuk nanosilika pada kelompok 1 (7ml/L), kelompok 2 (35ml/L), kelompok 3 (175 ml/L) untuk kelompok perlakuan sebanyak dua kali sehari selama 14 hari. Pemeriksaan histopatologi dengan pengukuran diameter pulpa putih dan jarak zona marginalis menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 100 kali dan *micrometer*, diukur 5 folikel kemudian dirata-rata.

Hasil : Rerata pelebaran diameter pulpa putih terbesar pada kelompok 1 ($32,79 \pm 3,63 \mu\text{m}$) , diikuti kelompok 3 ($31,48 \pm 2,90 \mu\text{m}$), kelompok kontrol ($30,30 \pm 3,71 \mu\text{m}$) serta kelompok 2 ($28,76 \pm 3,92 \mu\text{m}$), Rerata pelebaran jarak zona marginalis terbesar pada kelompok 3 ($11,72 \pm 0,88 \mu\text{m}$) diikuti kelompok 1 ($10,90 \pm 1,93 \mu\text{m}$), kontrol ($9,12 \pm 2,64$) serta kelompok 2 sebesar ($8,96 \pm 1,59 \mu\text{m}$).

Uji One Way Anova didapatkan perbedaan tidak bermakna pada pelebaran diameter pulpa putih antar kelompok ($p = 0,356$) dan pada pelebaran zona marginalis antar kelompok ($p=0,087$)

Kesimpulan : Paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat tidak berpengaruh terhadap pelebaran diameter pulpa putih dan jarak zona marginalis limpa tikus *Wistar* jantan

Kata Kunci: Nanosilika, Diameter Pulpa Putih, Jarak Zona Marginalis

ABSTRACT

Background: Inhalation can cause nanosilic fertilizers circulate in the blood circulation and then accumulate in the spleen by involving phagocytosis, thus triggering an inflammatory response is characterized by widening the white pulp diameter and distance of the marginal zone.

Objective: To prove the effect of inhaled nanosilica fertilizer multilevel doses on spleen histopathology of male Wistar Rat

Methods: This study used a Post Test Only Control Group design. The object of this research is a male Wistar rat was given inhaled aquades for control group and was given inhaled nanosilica fertilizer for group 1 (7ml/L), group 2 (35ml/L), group 3 (175 ml/L) for treatment group, twice a day for 14 days. Histopathological examination by measuring white pulp diameter and distance of the marginal zone using a light microscope with a magnification of 100x and micrometer, measured 5 follicles then averaged.

Results: The averaged widening of the largest white pulp diameter in group 1 (7ml / L) is 32.79 ± 3.63 , followed by group 3 (175ml / L) is 31.48 ± 2.90 μm , control group is 30.30 ± 3.71 μm and group 2 (35ml / L) is 28.76 ± 3.92 μm , the averaged widening distance of the largest marginal zone in group 3 (175ml / L) is 11.72 ± 0.88 μm . followed by group 1 (7ml / L) is 10.90 ± 1.93 μm , control is 9.12 ± 2.64 μm and group 2 (35ml / L) is 8.96 ± 1.59 μm .

One Way ANOVA test found no significant difference in the widening of the white pulp diameter between groups ($p = 0.356$) and in the widening of the marginal zone between groups ($p = 0.087$)

Conclusion: There is no effect of multilevel doses of nanosilic fertilizer inhalation on the white pulp diameter and the distance of the marginal zone of the male Wistar rat's spleen.

Keywords: Nanosilica, White pulp diameter, Marginal zone