

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Seiring berkembangnya zaman, perkembangan teknologi semakin maju dan berkembang pesat, yang ditandai dengan diproduksi nanomaterial. Nanomaterial didefinisikan sebagai material yang dirancang dan diproduksi dengan rentang ukuran 1-100 nm.<sup>1</sup> Nanosilika merupakan salah satu aplikasi nanomaterial dalam bentuk nanopartikel (<100 nm) dari silika dioksida (SiO<sub>2</sub>).<sup>2</sup> Nanosilika banyak digunakan dalam berbagai bidang industri seperti kosmetik, pembawa obat, bahan tambahan makanan, pernis, toner printer dan peralatan biomedik.<sup>3</sup> Pada tahun 2012, 1,5 juta ton nanosilika telah dipasarkan secara global dan menjadi salah satu dari tiga nanomaterial yang paling banyak diproduksi pada tahun 2013.<sup>4</sup> Menurut Vence *et. al*, dari 846 produk nanomaterial, diklaim 100 produk diantaranya menggunakan nanosilika.<sup>5</sup>

Pupuk nanosilika merupakan salah satu penerapan dari teknologi nanosilika dibidang pertanian yang dinilai mampu memperbaiki sifat fisika, kimia dan biologi tanah serta mampu meningkatkan produksi dan kualitas produk tanaman uji.<sup>6</sup> Pada penelitian sebelumnya, penggunaan nanosilika dapat meningkatkan kandungan protein, fenol, dan klorofil pada produksi tanaman jagung.<sup>7</sup> Selain itu, nanosilika juga dapat meningkatkan kecepatan perkecambahan biji buah tomat, sehingga pertumbuhan tanaman menjadi lebih cepat dan memperpendek jarak masa panen buah tomat.<sup>8</sup>

Dengan pemanfaatan nanosilika dalam berbagai bidang industri cukup banyak, potensi bahaya yang timbul akibat paparan nanosilika terhadap kesehatan tubuh kian besar. Menurut *National Institute for Occupational Safety and Health*, paparan nanosilika secara aerosol menyebabkan penurunan fungsi paru dan penyakit paru obstruktif pada pekerja.<sup>9</sup> Inhalasi merupakan salah satu rute yang paling banyak mendapat paparan nanosilika ditandai dengan timbulnya respon inflamasi dan kerusakan pada paru serta terbentuknya granuloma dan emfisema.<sup>10-12</sup>

Penggunaan metode *spray* dibidang pertanian khususnya pemakaian pupuk nanosilika, risiko nanosilika untuk masuk ke dalam tubuh melalui inhalasi menjadi meningkat.<sup>13</sup> Dengan metode *spray*, partikel berukuran 13 nm sampai 20  $\mu\text{m}$  dapat terhirup dan terakumulasi di dalam maupun di luar sistem pernapasan yang mengakibatkan respon inflamasi.<sup>14,15</sup>

Ukuran yang sangat kecil menyebabkan nanopartikel dapat masuk ke dalam tubuh melalui beberapa rute seperti peroral, intrakutan, intravena, dan inhalasi sehingga nanosilika berpotensi untuk bersifat toksik pada tubuh<sup>16</sup>. Melalui rute peroral, nanosilika ditemukan berakumulasi pada limpa, paru, ginjal dan hepar secara signifikan.<sup>17</sup> Sedangkan secara intravena, ditemukan akumulasi nanosilika amorf pada hepar (10.24% ID/g), limpa (34.78% ID/g) dan paru (1.96% ID/g).<sup>18</sup> Lebih lanjut, pada paparan inhalasi, akumulasi nanosilika terlihat mengelompok pada pulpa merah limpa.<sup>19</sup> Hal ini menunjukkan nanopartikel dapat terakumulasi pada hepar, limpa, dan paru melalui *Mononuclear Phagocytic System* atau dikenal dengan *Reticuloendotelial System* (RES).<sup>17</sup>

Penelitian nanosilika pada saat ini lebih terfokus pada paru dan hepar, sedangkan penelitian mengenai respon imun yang ditimbulkan oleh nanosilika belum banyak diteliti.<sup>20</sup> Limpa merupakan salah satu organ RES yang berperan penting dalam sistem imun dan sensitif terhadap paparan xenobiotik.<sup>3</sup> Ditemukannya akumulasi nanosilika di limpa menunjukkan nanosilika dapat beredar di dalam sirkulasi darah, dan selanjutnya mencapai organ target yaitu limpa kemudian ditangkap oleh sistem retikuloendotelial yang melibatkan makrofag untuk proses fagositosis sehingga menimbulkan respon inflamasi.<sup>17,21</sup>

Pupuk nanosilika dalam penelitian ini berbahan dasar nanosilika jenis koloid. Penelitian *in vitro* oleh Lee *et.al*, pada tahun 2011 menunjukkan bahwa nanosilika koloid bersifat sangat toksik terhadap makrofag dan menyebabkan apoptosis sel dibanding nanosilika mesoporus. Selain itu, terjadi peningkatan sitokin proinflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 yang berperan penting dalam proses inflamasi.<sup>24</sup> Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-12, IL-6 merupakan sinyal kedua yang dibutuhkan untuk stimulasi diferensiasi sel T *naive* dalam mekanisme respon imun adaptif.<sup>25</sup> Sebaliknya, pemberian nanosilika koloid secara *in vivo* dengan injeksi intraperitoneal oleh Lee *et.al*, pada tahun 2014, gambaran pulpa putih cenderung berdifusi satu sama lain, tidak terdapat adanya pelebaran pulpa merah dan peningkatan makrofag tidak cukup jelas meskipun terjadi sedikit peningkatan jumlah populasi limfosit B dan limfosit T. Hasil penelitian *in vivo* ini menunjukkan ketidaksesuaian dengan uji *in vitro* sebelumnya, yang menyatakan nanosilika koloid lebih bersifat sitotoksik dan lebih menimbulkan respon inflamasi pada makrofag.<sup>3,24</sup>

Meskipun terdapat perbedaan, perlu dipertimbangkan bahwa sulit membandingkan data secara *in vitro* dan *in vivo* mengingat perbedaan rute pemberian, jumlah dosis, serta jenis sel yang digunakan dapat mempengaruhi hasil penelitian.<sup>3</sup>

Dengan pemanfaatan nanopartikel yang cukup banyak dalam bidang industri khususnya pertanian dan berpotensi untuk digunakan secara masif, namun sampai saat ini belum terdapat penelitian yang membahas mengenai efek paparan pupuk nanosilika terhadap kesehatan dan pengaruhnya pada organ limpa sebagai salah satu organ RES, sehingga penting melakukan penelitian mengenai efek paparan inhalasi pada organ limpa yang terfokus pada gambaran histopatologi limpa tikus *Wistar* jantan meliputi pengukuran pada diameter pulpa putih dan jarak zona marginalis limpa. Pelebaran pulpa putih menunjukkan adanya aktifitas sistem imun dan proliferasi sel pulpa putih sebagai akibat antigen asing yang masuk dan pelebaran jarak zona marginalis menunjukkan antigen merangsang sel – sel fagosit untuk berinteraksi dengan antigen sehingga dapat menyebabkan pembesaran limpa.<sup>26,27</sup> Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat pentingnya uji keamanan suatu produk pupuk dan efek yang ditimbulkan pada kesehatan khususnya petani yang berpotensi besar terpapar pupuk nanosilika dalam kehidupan sehari – hari.

## **1.2 Permasalahan Penelitian**

### **1.2.1. Permasalahan Penelitian Umum**

Apakah terdapat pengaruh paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologi organ limpa tikus *Wistar* jantan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

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

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur pelebaran diameter pulpa putih tikus *Wistar* jantan pada paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat dengan dosis 7ml/L, 35 ml/L, dan 175ml/L.
2. Mengukur pelebaran jarak zona marginalis tikus *Wistar* jantan pada paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat dengan dosis 7ml/L, 35 ml/L, dan 175ml/L.
3. Menganalisis perbedaan pelebaran diameter pulpa putih dan jarak zona marginalis tikus *Wistar* jantan pada paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat dengan dosis 7ml/L, 35ml/L, dan 175 ml/L.
4. Menganalisis dosis yang berpotensi besar menimbulkan perubahan pada paparan inhalasi pupuk nanosilika dosis bertingkat dengan dosis 7ml/L,

35ml/L, dan 175 ml/L terhadap gambaran histopatologi organ limpa tikus *Wistar* jantan.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh paparan inhalasi pupuk nanosilika terhadap gambaran histopatologi organ limpa tikus *Wistar* jantan.

##### **1.4.2. Manfaat untuk masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat keamanan penggunaan pupuk nanosilika dan sebagai bahan pertimbangan pentingnya suatu produk untuk diuji keamanannya.

##### **1.4.3. Manfaat untuk penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya yang terkait dengan pengaruh paparan inhalasi pupuk nanosilika.

## 1.5 Keaslian Penelitian

**Tabel 1. Keaslian Penelitian**

Peneliti dan Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Shin JH, Jeon K, Kim JK, <i>et al.</i> (2018) <i>Subacute inhalation toxicity study of synthetic amorphous silica nanoparticles in Sprague-Dawley rats.</i> <sup>28</sup>	<b>Sampel :</b> Tikus <i>Sprague dawley</i> <b>Variabel bebas:</b> Paparasi nanosilika jenis <i>Synthetic amorphous</i> <b>Variabel terikat:</b> Gambaran histopatologi dan marker inflamasi di BAL.	Dalam penelitian menunjukkan inhalasi dari nanosilika secara subakut tidak mempunyai efek toksik pada paru tikus dengan konsentrasi : 1. Rendah (0,407 ± 0,066 mg/m <sup>3</sup> ), 2. Sedang (1,439 ± 0,177 mg/ m <sup>3</sup> ), 3. Tinggi (5,386 ± 0,729 mg/ m <sup>3</sup> ). Selama 4 minggu (28 hari) dan diamati setelah periode recovery pada hari pertama, 7 hari dan 28 hari setelah terminasi.
Soyoung Lee, Mi-Sun Kim, Dakeun Lee, Taeg Kyu Kwon, Dongwoo Khang, Hui-Suk Yun, Sang-Hyun Kim.(2013) <i>The Comparative Immunotoxicity Of Mesoporous Silica Nanoparticles and</i>	<b>Sampel :</b> Tikus <i>BALB/c</i> <b>Variabel bebas:</b> Paparasi nanosilika jenis mesoporus dan koloid <b>Variabel terikat:</b> Populasi limfosit, level serum IgG/IgM, gambaran histopatologi limpa.	Dalam penelitian menunjukkan pemberian secara injeksi intraperitoneal nanosilika mesoporus dan nanosilika koloid selama 4 minggu dengan dosis 2, 20, 50 mg/kgBB/hari. Pada pemberian nanosilika mesoporus terdapat peningkatan populasi limfosit B dan limfosit T secara signifikan, adanya penurunan pulpa putih dan teramati

*Colloidal Silica Nanoparticles In Mice.*<sup>3</sup>

peningkatan kepadatan populasi sel, ekspansi pulpa merah dan peningkatan jumlah makrofag sedangkan pemberian nanosilika koloid, gambaran pulpa putih cenderung berdifusi satu sama lain, tidak terdapat adanya pelebaran pulpa merah dan peningkatan makrofag tidak cukup jelas meskipun terjadi sedikit peningkatan jumlah populasi limfosit B dan limfosit T. dan tidak mengubah level serum IgG dan IgM.

---

<p>Budi Irawan, Awal Prasetyo, Noor Yazid AD. (2006) <i>Gambaran Histopatologik Limpa Tikus Wistar yang Diinduksi Karsinogenesis Kolon dan Induksi Karsinogenesis Kolon plus Diet Amorphophallus onchopyllus.</i><sup>26</sup></p>	<p><b>Sampel :</b> Tikus <i>Wistar</i></p> <p><b>Variabel bebas:</b> Induksi karsinogenesis kolon dan induksi karsinogenesis kolon plus diet <i>Amorphophallus onchopyllus.</i></p> <p><b>Variabel terikat:</b> Gambaran makroskopis dan histopatologi limpa</p>	<p>Penelitian menggunakan pengukuran jarak zona marginalis, diameter sentrum germinativum, diameter folikel limfoid dan hitung jenis sel limfosit, makrofag dan sel plasma.</p> <p>Pada kelompok induksi karsinogenesis kolon 1 mg/KgBB jarak zona marginalis lebih besar, namun pada gambaran diameter sentrum germinativum, diameter folikel limfoid, jumlah limfosit, sel plasma dan makrofag tidak terdapat peningkatan. Pada kelompok perlakuan dengan pemberian</p>
--	--	---



*Amorphophallus onchophyllus* 0,378gr/KgBB menunjukkan hasil yang sama seperti kelompok induksi namun terlihat mengalami perbaikan. *Amorphophallus onchophyllus*, diduga dapat mengontrol reaksi inflamasi pada proses karsinogenesis kolon, sehingga efeknya ke limpa dapat berkurang.

---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu terdapat perbedaan pada tikus yang digunakan, perlakuan dan variabel terikat. Pada penelitian ini, tikus yang digunakan adalah tikus *Wistar* jantan, dengan perlakuan yaitu paparan inhalasi pupuk nanosilika jenis koloid dan variabel terikat adalah gambaran histopatologi organ limpa ditinjau dari diameter pulpa putih dan jarak zona marginalis. Metode penelitian yang digunakan adalah *True Experimental* dengan pendekatan *Post Test Only Control Grup Design*.