



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

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian akhir
Karya Tulis Ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**DEWA AYU ANGGI PARAMITHA
22010115130196**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2018**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN

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

Disusun oleh:

DEWA AYU ANGGI PARAMITHA

22010115130196

Telah disetujui

Semarang, 18 Oktober 2018

Pembimbing I



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

Ketua Penguji



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

Penguji



Diah Rahayu Wulandari, S.KM., M.Kes.
NIP. 198706292014042001

Mengetahui,
a.n. Dekan

Ketua Program Studi Kedokteran



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

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Mahasiswa : Dewa Ayu Anggi Paramitha
NIM : 22010115130196
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 Hepar Tikus *Wistar* Jantan

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) Karya tulis ilmiah saya ini adalah adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- 2) Karya tulis 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, 2 April 2018

Yang membuat pernyataan,



Dewa Ayu Anggi Paramitha

Dewa Ayu Anggi Paramitha

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Esa, karena atas kasih dan anugerah-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Rektor Universitas Diponegoro Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum yang telah memberikan kesempatan penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu dan keahlian.

- 1) Rektor Universitas Diponegoro Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum yang telah memberikan kesempatan penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu dan keahlian.
- 2) Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., M.Kes yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
- 3) dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes., Sp.PA selaku dosen pembimbing 1 yang telah membimbing dan membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 4) dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., selaku ketua penguji yang telah memberikan saran serta dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
- 5) Diah Rahayu Wulandari, S.KM., M.Kes. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran serta dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
- 6) Kedua orang tua dan keluarga penulis yang selalu mendukung dan memotivasi Penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah.

- 7) Sahabat-sahabat yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang selalu memberi dukungan dan semangat bagi Penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
- 8) Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut serta membantu dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 18 Oktober 2018

Dewa Ayu Anggi Paramitha

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR BAGAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
BAB I.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Masalah Penelitian	4
1.2.1 Masalah Penelitian Umum.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5

1.4	Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1	Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	5
1.4.2	Manfaat untuk masyarakat	6
1.4.3	Manfaat untuk penelitian	6
1.5	Keaslian Penelitian.....	6
BAB II.....		10
2.1	Pupuk Nanosilika	10
2.1.1	Silika	10
2.1.2	Nanopartikel.....	12
2.1.3	Pupuk Nanosilika	21
2.2	Pengaruh Inhalasi Pupuk Nanosilika terhadap Organ Hepar	23
2.2.1	<i>Uptake</i> Nanosilika pada Traktus Respiratorius dan Sistem <i>Clearence</i> 23	
2.2.2	Translokasi Ekstrapulmoner Nanosilika ke Sirkulasi Sistemik	27
2.2.3	<i>Uptake</i> Nanosilika, Sistem <i>Clearence</i> dan Efek Negatif pada Hepar 28	
2.2.4	Pengaruh Nanosilika terhadap Histopatologi Hepar	35
2.3	Kerangka Teori.....	40
2.4	Kerangka Konsep	41
2.5	Hipotesis.....	41

2.5.1	Hipotesis Mayor.....	41
2.5.2	Hipotesis Minor	41
BAB III	42
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	42
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	42
3.2.1	Tempat Penelitian	42
3.2.2	Waktu Penelitian.....	42
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	42
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	44
3.4.1	Populasi Penelitian.....	44
3.4.2	Sampel Penelitian.....	44
3.4.3	Besar Sampel	45
3.4.4	Cara Sampling.....	45
3.5	Variabel Penelitian	45
3.5.1	Variabel Bebas	45
3.5.2	Variabel Terikat	45
3.6	Definisi Operasional.....	45
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	47
3.7.1	Bahan	47
3.7.2	Alat.....	48

3.7.3	Jenis Data	48
3.7.4	Cara Kerja	49
3.8	Alur Penelitian.....	51
3.9	Analisis Data	52
3.9.1	Pengolahan Data	52
3.9.2	Analisis Data.....	52
3.10	Etika Penelitian	53
BAB IV	54
4.1	Analisis Sampel Penelitian.....	54
4.2	Analisis Deskriptif dan Hipotesis.....	55
4.2.1	Jumlah Sel Hepar Degenerasi dan Nekrosis	56
4.2.2	Derajat Infiltrasi Sel Inflamasi Porta	57
BAB V	57
5.1	Pengaruh Inhalasi Pupuk Nanosilika terhadap Jumlah Sel Hepar Degenerasi dan Nekrosis di Daerah Periporta.....	62
5.2	Pengaruh Inhalasi Pupuk Nanosilika terhadap Derajat Infiltrasi Sel Inflamasi di Daerah Porta.....	66
5.3	Keterbatasan Penelitian	70
BAB VI	71
6.1	Simpulan	71

6.1.1	Simpulan Umum	71
6.1.2	Simpulan Khusus	71
6.2.	Saran	72
	DAFTAR PUSTAKA	73
	LAMPIRAN.....	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Silika Jenis Kristalin dan Amorf. ³¹	10
Gambar 2. Perbandingan Ukuran Nanopartikel. ¹⁰	13
Gambar 3 Klasifikasi Silika. ³²	20
Gambar 4. Pencitraan TEM Pupuk Nanosilika. ³	23
Gambar 5. Deposisi partikel yang terhirup di saluran pernapasan sesuai dengan ukurannya. ¹³	24
Gambar 6. Mekanisme toksisitas nanopartikel. ³³	26
Gambar 7. Tahapan terjadinya stress oksidatif. ³⁴	31
Gambar 8. Mekanisme kerusakan DNA oleh nanopartikel. ³⁴	34
Gambar 9. Lobulus hepar dengan zona 1, 2, dan 3. ⁴¹	36
Gambar 10. Lesi fibrosis nodular.....	61
Gambar 11. Mekanisme kerusakan organ hepar oleh nanopartikel. ³⁴	63
Gambar 12. Degenerasi hidropik	65
Gambar 13. Degenerasi albuminosa, hidropik dan apoptosis	66
Gambar 14. Inflamasi Derajat 1	69
Gambar 15. Inflamasi Derajat 2	69
Gambar 16. Inflamasi Derajat 3	69

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional	46
Tabel 3. Hasil Analisis Deskriptif Jumlah Sel Hepar Degenerasi dan Nekrosis ...	56
Tabel 4. Hasil Analisis Mann-Whitney Jumlah Degenerasi/Nekrosis.....	57
Tabel 5. Hasil Distribusi Frekuensi Derajat Infiltrasi Sel Inflamasi Porta	58
Tabel 6. Hasil Analisis Mann-Whitney Derajat Infiltrasi Sel Inflamasi.....	59

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	40
Bagan 2. Kerangka Teori	41
Bagan 3. Desain penelitian.....	43
Bagan 4. Alur Penelitian	51

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1	77
LAMPIRAN 2.....	78
LAMPIRAN 3.....	79
LAMPIRAN 4.....	80
LAMPIRAN 5.....	91
LAMPIRAN 6.....	94
LAMPIRAN 7.....	97

DAFTAR SINGKATAN

NSK	: Nanosilika Koloid
BPS	: Badan Pusat Statistik
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
LPO	: <i>Lipid peroxidation</i>
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
NMR	: <i>Nuclear magnetic resonance</i>
ARFI	: <i>Acoustic radiation force impulse</i>
SiNP	: <i>Silica Nanoparticle</i>
PPE	: <i>Polyphenylene Ether</i>
LDH	: Laktat Dehidrogenase
TEM	: <i>Transmission electron microscope</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
MPS	: <i>mononuclear phagocyte system</i>
RES	: <i>reticuloendotelial system</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinases</i>

NRLP3	: <i>nucleotide-binding domain (NOD)-like receptor protein 3</i>
IL-1 β	: Interleukin 1 beta
Nrf-2	: <i>Nuclear respiratory factor 2</i>
Keap1	: <i>Kelch-like ECH-associated protein 1</i>
ARE	: <i>Antioxidant response element</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
NF- κ B	: <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
ERK	: <i>extracellular-signal-regulated kinase</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
IL-6	: Interleukin 6
IL-18	: Interleukin 18
ASC	: <i>Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD</i>
Bax	: <i>Bcl-2-associated X</i>
Bid	: <i>BH3 interacting-domain</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
HE	: Hematoxilin Eosin
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan

ABSTRAK

Latar belakang: Penggunaan pupuk nanosilika koloid secara luas menyebabkan rumah tangga pertanian Indonesia berisiko terpapar lewat jalur semprot. Pada penelitian sebelumnya, inhalasi nanosilika dapat menyebabkan masalah organ paru dan hepar karena dapat berpindah ke sirkulasi sistemik. Untuk itu, efek toksisitas pupuk nanosilika secara inhalasi penting untuk diuji pada organ hepar pada hewan coba.

Tujuan: Mengamati pengaruh paparan inhalasi pupuk nanosilika koloid terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus *Wistar* jantan.

Metode: Penelitian menggunakan desain *Post Test Only Control Group* dengan sampel 24 tikus *Wistar* yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu K diberi inhalasi aquades, kelompok perlakuan diberi inhalasi pupuk nanosilika dengan dosis P1 7 ml/L, P2 35 ml/L, dan P3 175 ml/L. Semua kelompok diberi inhalasi 2 kali sehari selama 14 hari. Preparat organ hepar diamati dibawah mikroskop cahaya, jumlah hepatosit degenerasi/nekrosis (sel/LP) dan derajat infiltrasi sel inflamasi porta dinyatakan dengan *modified Knodell score*.¹ Data dianalisis dengan uji *Kruskall-Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann-Whitney*.

Hasil: Jumlah hepatosit degenerasi/nekrosis memiliki perbedaan bermakna ($p=0,017$) antara K [0,00(0,00-0,00)] dengan P1 [3,90(0,00-20,20)] dan P2 [1,70(0,80-8,20)], namun tidak bermakna pada P3 [1,30(0,00-5,60)] dan antar kelompok lainnya. Derajat infiltrasi sel inflamasi memiliki perbedaan bermakna ($p=0,000$). Derajat inflamasi terberat terdapat pada kelompok P2 (23.3% berat) dan teringan pada kelompok kontrol (100% ringan)

Kesimpulan: Paparan inhalasi pupuk nanosilika pada tikus *Wistar* jantan dapat menyebabkan degenerasi/nekrosis pada hepatosit dan infiltrasi sel inflamasi periporta yang signifikan secara statistik.

Kata kunci: Nanosilika, Inhalasi, Hepar, Tikus *Wistar*, Histopatologi, Dosis, Konsentrasi

ABSTRACT

Background: The use of colloidal nanosilica fertilizers causes Indonesian agricultural households at risk of being exposed through spray routes. In previous studies, nanosilica inhalation can cause lung and hepatic organ problems by moving to the systemic circulation. For this reason, the toxic effect of nanosilica fertilizers by inhalation is important to be tested on liver in experimental animals.

Objective: Observing the effect of inhaled colloidal nanosilica fertilizer to liver histopathology on male Wistar rats

Methods: This study used a Post Test Only Control Group design with a sample of 24 Wistar rats divided into 4 groups, control was given inhaled aquades, the treatment group was given inhaled nanosilica fertilizer with a dose of T1 7ml/L, T2 3 ml/L, and T3 175ml /L. All groups were given the inhalation twice a day for 14 days. Liver were taken, then the number of degeneration/necrosis of the periportal hepatocytes (cell/field) and the degree of portal inflammatory cell infiltration (modified Knodell score) was observed under the microscope. Data were analyzed by Kruskal-Wallis test and continued with Mann-Whitney test.

Results: The number of hepatocyte degeneration/necrosis has a significant difference($p=0.017$) between control[0.00(0.00-0.00)] with T1[3.90(0.00-20.20)] and T2[1.70(0.80-8.20)], but not significant at T3[1.30(0.00-5.60)] and between other groups. The degree of inflammatory cell infiltration has a significant difference($p = 0,000$). The heaviest degree of inflammation was in the T2 group(23.3% severe) and the mildest in the control group(100% mild)

Conclusion: Nanosilica fertilizer inhalation exposure in male Wistar rats can cause hepatocyte degeneration/necrosis and periportal inflammatory cell infiltration.

Keywords: Nanosilica, Inhalation, Liver, Wistar Rat, Histopathology, Dose, Concentration