

**PENGARUH SPIRULINA TERHADAP PERUBAHAN
HISTOPATOLOGI KOKLEA PADA TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI KANAMISIN**



HASIL PENELITIAN

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh keahlian
dalam bidang Ilmu Kesehatan THT-KL**

**Prima Erlangga Harinto
22040817320006**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN THT – KL FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

**PENGARUH SPIRULINA TERHADAP PERUBAHAN
HISTOPATOLOGI KOKLEA PADA TIKUS WISTAR YANG
DIINDUKSI KANAMISIN**

Oleh:

Prima Erlangga

22040817320006

Disetujui:

Pembimbing Pertama

Pembimbing Kedua

dr.Dian Ayu R, Sp.THT-KL(K), MSi.Med **dr.Dwi Marliyawati, Sp.THT-KL(K), MSi.Med**
NIP.197907092012122001 **NIP.198301202014042001**

Diketahui
Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan THT-KL PPDS I Fakultas Kedokteran Undip

dr. Anna Mailasari KD, Sp.THT-KL(K), MSi.Med
NIP. 198005232010122003

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya akhir dengan judul “PENGARUH SPIRULINA TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI KOKLEA PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI KANAMISIN” adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang saya peroleh berasal dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumber dapat dilihat dari daftar pustaka.

Semarang, Januari 2022

Prima Erlangga Harinto

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Prima Erlangga Harinto

Tempat, tanggal lahir : Bandung, 02 Oktober 1982

Jenis kelamin : Laki-laki

Agama : Islam

Alamat : Jl. Stonen Timur no 36 RT/RW 008/009 Kel.
Lemponsari, Kec. Gajah Mungkur, Semarang, Jawa
Tengah

Nomor telepon : 08122666440

Alamat Email : primaerlangga.thtkl@gmail.com

B. Riwayat pendidikan

1. SD Lowokwaru VIII Malang : Lulus tahun 1996
2. SMP Negeri 1 Pekalongan : Lulus tahun 1998
3. SMU Negeri 24 Bandung : Lulus tahun 2001
4. Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati Bandar Lampung : Lulus tahun 2009
5. PPDS I IKTHT-KL FK UNDIP Semarang : Januari 2018 - sekarang

C. Riwayat pekerjaan

1. Dokter PTT Puskesmas Lailunggi kec pinupahar, Kab.Waingapu, Sumba Timur, NTT
2. Dokter Umum RST tingkat IV Sariningsih, Bandung

D. Riwayat keluarga

1. Nama orang tua :

Ayah Kandung : Ir. Suwito Utomo SE

Ibu Kandung : Sri Surismiati

2. Saudara : Indrajati Panji Hariyanto S.T

: Andhika Adikhrisna hardiyanto S.E

: Aria Enggar Pamungkas S.T

3. Istri : dr. Yusti Triwianti

4. Anak : -

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Spesialis I Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pada kesempatan ini mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
3. Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang
4. Ketua Bagian IKTHT-KL FK UNDIP Semarang
5. Ketua Program Studi IKTHT-KL FK UNDIP Semarang
6. dr. Dian Ayu Ruspita, Sp. THT-KL (K), Msi, Med sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini.
7. dr. Dwi Marliyawati, Sp. THT-KL, (K), MSi. Med sebagai pembimbing kedua dalam penelitian ini
8. Para staf pengajar PPDS 1 IKTHT-KL FK UNDIP Semarang yang telah memberikan ilmu, nasihat dan masukan selama menjalani pendidikan.
9. Seluruh teman sejawat residen KSM IKTHT-KL FK UNDIP Semarang yang ikut membantu dalam penelitian ini
10. Seluruh staff administrasi KSM IKTHT-KL FK UNDIP Semarang

11. Kedua orangtua, mertua, saudara, istri tercinta atas dukungan, semangat, pengertian, kesabaran dan doa yang diberikan.

12. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam studi dan pembuatan karya akhir.

Saya menyadari sepenuhnya tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran sangat saya harapkan demi kesempurnaan dalam penulisan karya akhir ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Aamiin

Semarang, Januari 2022

Prima Erlangga Harinto

DAFTAR ISI

JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bidang Pengetahuan.....	4
1.4.2 Bidang Pelayanan Kesehatan	5
1.4.3 Bidang Penelitian	5
1.5 Orisinalitas Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Anatomi Telinga.....	8
2.2 Anatomi Koklea.....	8
2.3 Fisiologi Koklea	10
2.4 Gambaran umum bentuk Inflamasi pada koklea	11
2.5 Aminoglikosida	12
2.5.1 Efek aminoglikosida Terhadap Pendengaran.....	15
2.5.2 Patofisiologi terjadinya kerusakan koklea	16
2.5.3 Mekanisme perlintasan aminoglikosida dalam koklea	19
2.6 Spirulina	21
2.6.1 Morfologi dan Klasifikasi Spirulina.....	21
2.6.2 Komposisi Nutrisi Spirulina.....	22
2.6.3 Fungsi Spirulina	23
2.6.4 Farmakokinetik dan Efek Antioksidan Spirulina.....	24

2.7	Perbandingan Histologi Koklea Manusia Dan Tikus.....	26
2.8	Gambaran Umum Hewan Coba.....	27
2.8.1	Anatomi Telinga Tikus	27
BAB 3	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP & HIPOTESIS	32
3.1	Kerangka Teori.....	32
3.2	Kerangka Konsep	32
3.3	Hipotesis	33
3.3.1	Hipotesis Mayor	33
3.3.2	Hipotesis Minor.....	33
BAB 4	METODE PENELITIAN	34
4.1	Ruang Lingkup Penelitian	34
4.1.1	Tempat dan Waktu Penelitian	34
4.1.2	Jenis dan Rancangan Penelitian	34
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
4.2.1	Populasi Penelitian.....	35
4.2.2	Sampel Penelitian.....	35
4.2.3	Cara Sampling.....	36
4.2.4	Besar Sampel.....	37
4.3	Variabel Penelitian	37
4.3.1	Variabel Bebas	37
4.3.2	Variabel Terikat/tergantung	37
4.4	Definisi Operasional.....	37
4.5	Cara Pengumpulan Data.....	38
4.5.1	Bahan.....	38
4.5.2	Alat.....	39
4.5.3	Jenis Data	39
4.5.4	Cara Kerja	40
4.6	Alur Penelitian.....	46
4.7	Analisis Data	47
4.8	Etika Penelitian.....	47
BAB 5	HASIL PENELITIAN	48
5.1	Gambaran umum penelitian	48
5.2	Hasil uji kesesuaian gambaran Histopatologi.....	49
5.3	Analisis histopatologi sel rambut	51
5.4	Analisis histopatologi sel makrofag	52
5.5	Analisis histopatologi dilatasi vaskular	54
BAB 6	PEMBAHASAN.....	56

6.1	Pengaruh Kanamisin Terhadap Perubahan Histopatologi Koklea	56
6.2	Pengaruh Spirulina pada penilaian histopatologi koklea tikus.....	57
6.3	Keterbatasan Penelitian.	62
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	63
7.1	Kesimpulan.....	63
7.2	Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Telinga	8
Gambar 2. Penampang melintang dari saluran koklea.....	10
Gambar 3. Diagram bagian koklea.....	12
Gambar 4. Mekanisme kematian sel yang diinduksi oleh aminoglikosida.....	19
Gambar 5. Diagram skematik saluran koklea	21
Gambar 6. Morfologi dari SP.....	22
Gambar 7. Histologi Koklea marmot dan koklea manusia	27
Gambar 8. Anatomi telinga luar tikus dan manusia	27
Gambar 9. Kerangka Patofisiologi.....	31
Gambar 10. Kerangka Teori.....	32
Gambar 11. Kerangka Konsep	32
Gambar 12. Skema Penelitian.....	34
Gambar 13. Alur Penelitian.....	46
Gambar 14. gambaran histopatologi normal.....	49
Gambar 15. Grafik batang jumlah kerusakan sel rambut.....	51
Gambar 16. Grafik batang Jumlah kerusakan sel makrofag	53
Gambar 17. Grafik batang Jumlah dilatasi vaskular	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian ini:	5
Tabel 2. Nilai gizi dan senyawa fungsional SP.....	23
Tabel 3. Hasil uji kesesuaian penilaian histopatologi kerusakan sel rambut	50
Tabel 4. Hasil uji kesesuaian penilaian histopatologi sel makrofag	50
Tabel 5. Hasil uji kesesuaian penilaian histopatologi dilatasi vaskular	50
Tabel 6. Karakteristik histopatologi jumlah kerusakan sel rambut.....	51
Tabel 7. Analisis histopatologi jumlah kerusakan sel rambut.....	52
Tabel 8. Karakteristik histopatologi jumlah kerusakan sel makrofag.....	52
Tabel 9. Analisis histopatologi jumlah sel makrofag.....	53
Tabel 10. Karakteristik histopatologi jumlah jumlah dilatasi vaskular.....	54
Tabel 11. Analisis histopatologi jumlah dilatasi vaskular	55

DAFTAR SINGKATAN

AA: Asam Arakidonat
BAX: Bcl-2-associated X protein
BHA: Butylated Hydroxy Anisole
BHT: Butylated Hydroxy Toluene
CAT: Catalase
CLIMP-63: Cytoskeleton-linking membrane protein 63
Cyt C: Sitokrom C
DAMP-PRR: Danger – associated molecular pattern
DNA: Deoxyribonucleic acid
ER: endoplasmic reticulum
JNK: c-Jun N-terminal kinase
KN: Kontrol Negatif
KP: Kontrol Positif
MET: mechano-electrical transduction
P1: Perlakuan 1
P2: Perlakuan 2
PE: potensial endo koklear
PG: Propil Galat
RNA: Ribonucleic acid
ROS: reactive oxygen species
SC: subkutan
SLD: sawar labirin darah
SM: Skala media
SP: Spirulina
SSP: susunan saraf pusat
ST: skala timpani
SV: skala vestibuli
TBHQ: Tertiary Butylhydroquinone

ABSTRAK

Latar belakang: Obat Streptomisin dan kanamisin adalah golongan aminoglikosida yang toksik terhadap koklea dan vestibular menyebabkan penurunan pendengaran. Antibiotik ini juga digunakan untuk terapi tuberkulosis dan efek ototoksitasnya terjadi pada sekitar 20% penderita tuberkulosis. *Spirulina* adalah Spesies sianobakteria berserabut yang digunakan sebagai suplemen makanan. Spirulina mengandung senyawa fikosianin yang berfungsi sebagai antioksidan dan berefek antiinflamasi.

Tujuan: Mengetahui pengaruh spirulina terhadap perubahan histopatologi koklea pada tikus Wistar setelah diinduksi kanamisin.

Metode: Penelitian ini merupakan bentuk penelitian eksperimental (*posttest only Controlled group design*) dengan menggunakan tikus wistar penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Islam Sultan Agung periode November – Desember 2021. Sampel sebanyak 24 ekor terbagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif mendapat injeksi kanamisin 800 mg/kg bb, kelompok perlakuan 1 mendapat kanamisin dan spirulina 400 mg/kg bb dan kelompok perlakuan 2 mendapat kanamisin dan spirulina 1000 mg/kg bb. Pengamatan penelitian berlangsung selama 1 bulan yaitu November-Desember 2021. Pengukuran dengan pengamatan histopatologi pada sel rambut, sel makrofag dan dilatasi vaskular koklea. Analisis data menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan *post-hoc Mann-Whitney*.

Hasil: Terdapat lebih banyak jumlah kerusakan sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler yang bermakna pada kelompok kanamisin dibandingkan dengan kelompok tanpa kanamisin dengan nilai ketiganya $p=0,001$. Terdapat lebih sedikit jumlah kerusakan sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler yang tidak bermakna pada kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 400 mg dibandingkan dengan kelompok kanamisin dengan nilai masing masing $p=0,093$; $p=0,103$; $p=0,103$. Terdapat lebih sedikit jumlah kerusakan sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler yang bermakna pada kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 1000 mg dibandingkan dengan kelompok kanamisin dengan nilai $p=0,001$; $p=0,004$; $p=0,008$. Terdapat lebih sedikit jumlah kerusakan sel rambut yang bermakna pada kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 1000 mg dibandingkan dengan kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 400 mg $p=0,045$

Kesimpulan: Terdapat pengaruh yang signifikan pada pemberian spirulina terhadap perubahan histopatologi koklea tikus.

Kata kunci: *histopatologi, kanamisin, ototoksik, spirulina*

ABSTRACT

Background: Streptomycin and kanamycin are aminoglycosides that are toxic to the cochlea and vestibule causing hearing loss. This antibiotic is also used for the treatment of tuberculosis and its ototoxicity occurs in to 20% of tuberculosis patients. Spirulina is a filamentous species of cyanobacterial that is using as a dietary supplement. Spirulina contains phycocyanin compounds that function as antioxidants and have anti-inflammatory effects.

Aim: To determine the effect of spirulina on histopathological changes in the cochlea in Wistar rats after kanamycin induction.

Methods: This researches is a form of experimental research (post-test only Controlled group design) using Wistar rats. The research was conducting at the Biology Laboratory of the Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Sultan Agung Islamic University for the period November - December 2021. A sample of 24 animals was dividing into 4 groups , that's been the negative control group , the positive control group received an injection of kanamycin 800 mg/kg BW , treatment groups 1 received kanamycin and spirulina 400 mg/kg BW and treatment group 2 received kanamycin and spirulina 1000 mg/kg BW . Observations of the study lasted for 1 month, period November-December 2021. Measurements of histopathological observations on hair cells, macrophages, and vascular dilatation were analyzing using the Kruskal-Wallis non-parametric test and post-hoc Mann-Whitney test.

Results: There was a higher number of hair cell damage, the number of macrophage cells and significant vascular dilatation in the kanamycin group compared to the kanamycin group with all three values $p=0.001$. There were less number of hair cell damage, number of macrophage cells and insignificant vascular dilatation in the kanamycin group with spirulina dose of 400 mg compared to the kanamycin group with $p=0.093$; $p=0,103$; $p= p=0,103$. There were less hair cell damage, macrophage cell count and significant vascular dilatation in the kanamycin group with spirulina dose of 1000 mg compared to the kanamycin group with p value = 0.001 ; $p=0.004$; $p=0.008$. There was significantly less number of hair cell damage in the kanamycin group with spirulina at a dose of 1000 mg compared to the kanamycin group with spirulina at a dose of 400 mg $p=0.045$

Conclusion: There was a significant effect on the administration of spirulina on histopathological changes in the cochlea of rats.

Keywords: histopathology, kanamycin, ototoxicity, spirulina.