

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Paru

2.1.1 Anatomi paru

Sistem respirasi mencakup saluran napas yang menuju paru. Saluran napas adalah tabung atau pipa yang mengangkut udara antara atmosfer dan kantung udara (alveolus). Alveolus merupakan satu-satunya tempat pertukaran gas antara udara dan darah. Saluran napas berawal dari saluran nasal (hidung). Saluran hidung membuka ke dalam faring (tenggorokkan), yang berfungsi sebagai saluran bersama untuk sistem pernapasan dan pencernaan. Udara dari faring diteruskan ke laring atau *voice box* yang terletak di pintu masuk trakhea, trakhea terbagi menjadi dua cabang utama, bronkus kanan dan kiri yang masing masing menjadi cabang yang lebih kecil yang dikenal sebagai bronkiolus. Ujung bronkiolus terminal berkelompok alveolus, kantung- kantung udara halus tempat pertukaran gas antara udara dan darah.¹

Paru merupakan salah satu organ penting tubuh yang berasal dari endoderm. Saat mudigah berusia sekitar 4 minggu, terbentuk diverticulum respiratorium (*lung bud*) sebagai suatu benjolan dari dinding ventral usus depan yang diinduksi oleh factor transkripsi TBX4 dalam pembentukannya. Awalnya, tunas paru mempunyai hubungan terbuka dengan usus depan, namun dengan terbentuknya septum trakeoesofageal keduanya terpisah, membagi usus depan

menjadi tunas paru di sebelah anterior dan esofagus di sebelah posterior. Tunas paru berkembang menjadi dua bronkus utama, yang kanan membentuk tiga bronkus sekunder dan tiga lobus, yang kiri membentuk dua bronkus sekunder dan dua lobus. Gangguan pemisahan usus depan oleh septum trakeoesofageal menyebabkan atresia esofagus dan fistula trakeoesofagus.¹³

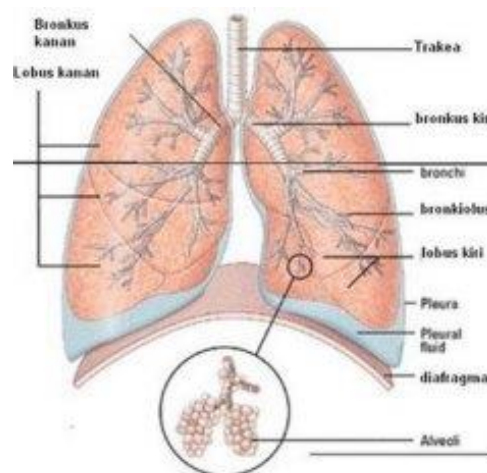
Paru berada dalam rongga thorax yang dilindungi oleh tulang sternum, *costae* dan *cartilago costalis*. Paru dibagi menjadi beberapa lobus oleh fisura yaitu tiga lobus di paru kanan yang dibagi oleh fisura oblique dan fisura horizontalis, dan dua lobus di paru kiri yang dibagi oleh fisura oblique. Tiap paru memiliki apeks yang mencapai ujung sternal kosta pertama dan basis paru terletak di diafragma. Paru dilapisi oleh lapisan pembungkusnya yaitu pleura yang terdiri dari pleura visceral dan pleura parietal.¹⁴

Sistem perdarahan paru terdiri pembuluh darah pulmonalis dan bronkialis. Arteri pulmonalis yang masing – masing arteri pulmonalis kanan dan kiri terbagi menjadi 10 cabang yang biasanya mengikuti apeks posterolateral atau superior dari bronkus segmentalis menuju alveoli untuk mendistribusikan darah yang miskin oksigen. Terjadi pertukaran oksigen dan karbondioksida dalam alveolus. Darah yang sudah kaya akan oksigen meninggalkan kapiler-kapiler alveoli masuk ke cabang-cabang vena pulmonalis. Dua vena pulmonalis akan bermuara ke atrium kiri jantung. Arteri bronkialis memberi darah untuk nutrisi bagi paru. Arteri bronkialis merupakan cabang dari aorta torakalis descendens. Vena bronkialis yang superfisial mengalirkan darah dari bronkus extrapulmonar, pleura

viseralis dan limfonodi pada hilus pulmonal. Sebelah kanan menuju vena azygos, sebelah kiri menuju vena hemiazygos asesorius atau vena intercostalis suprema.¹⁵

Paru mempunyai dua anyaman pembuluh limfe yang terletak superfisial dan profundal. Anyaman superfisial terletak dibawah pleura pulmonalis. Pembuluh-pembuluh yang profundal mengikuti cabang-cabang *vasa pulmonales* dan percabangan bronkus (tidak sampai alveolus). Semua cairan limfe paru mengalir ke trunkus limfatikus bronkomediastinales.¹⁴

Pleksus pulmonalis terdiri dari serabut eferen dan aferen saraf otonom. Pleksus pulmonalis dibentuk oleh cabang-cabang nervus vagus dan ganglia simpatis 1 sampai 5. Serabut aferen dari nervus vagus berfungsi bronkokonstriktor dan sekretomotor. Serabut serabut simpatis aferen berfungsi bronkodilatator. Nervus frenikus merupakan syaraf motoris untuk diafragma, juga merupakan saraf sensible untuk bagian sentral diafragma pleura dan bagian pleura mediastinalis yang berbatasan dengan saraf ini. Nervus interkostalis bersifat sensible untuk pleura kostalis dan pleura diafragmatika.¹⁴



Gambar 1. Anatomi Paru

2.1.2 Fisiologi paru

Paru sebagai organ respirasi mempunyai fungsi respiratorik. Respirasi mencakup dua proses yang terpisah tetapi berkaitan, yaitu proses respirasi eksterna dan respirasi interna (respirasi sel). Respirasi eksterna merujuk kepada seluruh rangkaian pertukaran oksigen (O_2) dan karbondioksida (CO_2) antara lingkungan eksternal dan sel tubuh.¹ Respirasi internal atau respirasi sel merujuk kepada proses-proses metabolik intrasel yang dilakukan di dalam mitokondria, yang menggunakan O_2 dan menghasilkan CO_2 .¹ Sistem respirasi atau pernapasan tidak hanya memiliki fungsi respiratorik saja, tetapi juga menjalankan fungsi nonrespiratorik yaitu sebagai rute mengeluarkan air dan panas, meningkatkan aliran balik vena, mempertahankan keseimbangan asam dan basa, sebagai organ penciuman, berbicara, serta merupakan sistem pertahanan terhadap benda asing¹ dan sistem pertahanan imunologi tubuh.¹⁶

Partikel yang masuk sistem respirasi yang lebih besar dari $10\ \mu m$ akan tertahan di rongga hidung dan partikel berukuran 2 sampai $10\ \mu m$ akan tertangkap oleh epitel bersilia yang berlapis mukus. Partikel yang lebih kecil dibersihkan oleh makrofag alveolus.¹⁷ Makrofag akan menelan partikel debu dan mikroorganisme patogen yang masuk ke alveoli paru dan bertindak pula sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC). Sel makrofag akan mensekresikan interleukin, TNF (*Tumor Necrosis Factor*) dan kemokin. Interleukin dan TNF akan mengaktifkan sistem imun sistemik dan kemokin akan menarik sel-sel darah putih ke lokasi inflamasi.¹⁶

Terjadi proses imunologis rumit dalam jaringan limfoid bronkus, terutama di kelenjar getah bening yang mengandung limfosit T dan B yang berinteraksi dengan makrofag paru.¹⁷ *Defensin* dan *cathelicidins* adalah peptida antimikroba yang terdapat di sel epitel dari saluran respirasi. Neutrofil, limfosit, makrofag dan *Natural Killer cell* (sel NK) hadir dalam paru dan bertindak sebagai pertahanan terhadap bakteri dan virus.¹⁶ Komponen penting dari sistem imun disebut BALT (*bronchus-associated lymphatic tissue*).¹⁷

2.1.3 Histologi paru

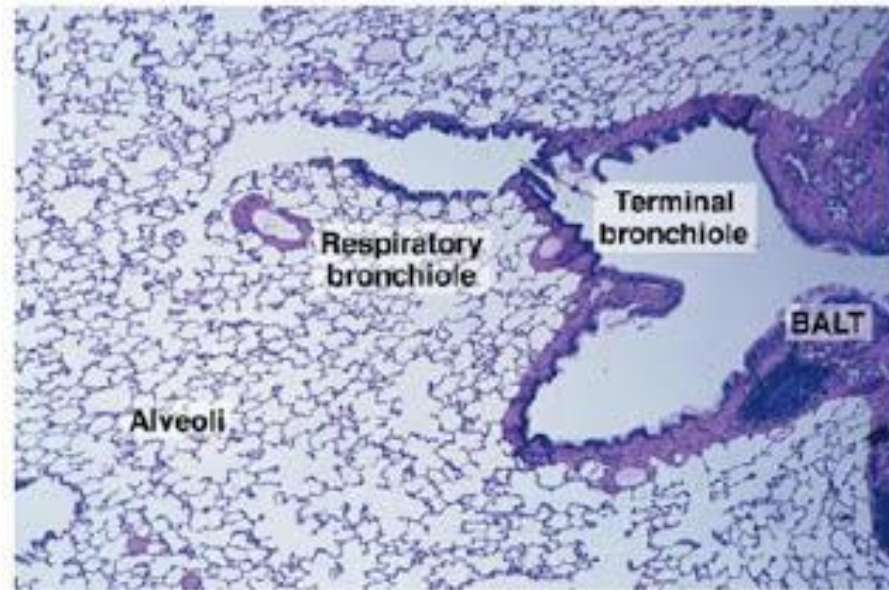
Sistem pernapasan terdiri atas paru dan saluran pernapasan yang terdiri dari bagian konduksi dan bagian respiratorik. Bagian konduksi sistem pernapasan terdiri atas saluran pernapasan ekstrapulmonal maupun intrapulmonal. Saluran pernapasan ekstrapulmonal terdiri dari trakea, bronkus dan bronkiolus besar. Bronkiolus merupakan saluran pernapasan intrapulmonal dan bagian akhir dari saluran konduksi. Bagian respiratorik terdiri dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolus, sakus alveolaris dan alveoli.¹⁸

Histologi bronkus intrapulmonal mirip dengan histologi trakea dan bronkus ekstrapulmonal, akan tetapi bronkus intrapulmonal diidentifikasi oleh adanya lempeng tulang rawan hialin. Bronkus juga dilapisi oleh epitel bertingkat semu silindris bersilia dengan sel goblet. Dinding bronkus intrapulmonal terdiri dari lamina propia yang tipis, lapisan tipis otot polos, submukosa dengan kelenjar bronkialis, lempeng tulang rawan hialin, dan adventisia. Bronkus intrapulmonal bercabang menjadi bronkiolus yang tulang rawan di sekitar bronkus berkurang.¹⁸

Bronkiolus berdiameter 5mm atau kurang, tidak memiliki tulang rawan atau kelenjar dalam mukosanya, hanya sebaran sel goblet di dalam epitel segmen awal. Bronkiolus dilapisi epitel bertingkat silinder bersilia yang semakin memendek dan sederhana sampai menjadi epitel selapis silinder bersilia atau epitel selapis kuboid pada bronkiolus terminalnya. Epitel bronkiolus terminal mengandung sel Clara yang tidak memiliki silia dan memiliki granula sekretori di dalam apeksnya. Sel Clara diketahui menyekresi protein yang melindungi lapisan bronkiolus terhadap polutan oksidatif dan inflamasi.¹⁷

Bronkiolus terminalis bercabang menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius. Mukosa bronkiolus respiratorius secara struktural identik dengan mukosa bronkiolus terminalis. Bagian bronkiolus respiratorius dilapisi epitel kuboid bersilia dan sel Clara, dindingnya diselingi oleh banyak alveolus yang semakin ke distal jumlahnya semakin banyak. Otot polos dan jaringan ikat elastis terdapat di bawah epitel bronkiolus respiratorius.¹⁷

Duktus alveolaris merupakan kelanjutan dari bronkiolus respiratorius dengan alveoli yang bermuara ke dalamnya. Alveoli merupakan suatu invaginasi kecil yang dilapisi oleh selapis tipis sel alveolus gepeng atau sel pneumosit tipe 1. Alveoli yang berdekatan dipisahkan oleh septum intraalveolaris atau dinding alveolus yang terdiri dari sel alveolus selapis gepeng, serat jaringan ikat halus dan kapiler. Alveoli juga mengandung makrofag alveolaris dan juga ditemukan sel alveolus besar atau pneumosit tipe 2.¹⁸ Struktur pada dinding alveoli dikhususkan untuk difusi antar lingkungan eksterna dan interna, sehingga berlangsung pertukaran oksigen dan karbondioksida antara udara dengan darah.¹⁹



Gambar 2 .Sediaan bronkus terminalis dengan sebagian bronkiolus respiratorius dan alveolus. Pembesaran 100x

2.1.4 Patologi paru

Patologi yang terjadi pada saluran napas, terutama paru dapat disebabkan oleh iritan, inhalasi alergen dan toksik obat-obatan.² Penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) adalah sekelompok penyakit paru yang ditandai oleh peningkatan resistensi saluran napas yang terjadi akibat penyempitan lumen saluran napas bawah.¹ PPOK bersifat progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi dikarenakan bahan yang merugikan atau gas.²⁰ Menurut WHO, saat ini 64 juta orang memiliki PPOK dan 3 juta orang meninggal karena COPD. WHO memprediksi bahwa PPOK akan menjadi penyebab utama ketiga kematian di seluruh dunia pada tahun 2030.²¹ Prevalensi PPOK tertinggi di Indonesia terdapat di Nusa Tenggara Timur (10,0%), diikuti Sulawesi Tengah (8,0%), Sulawesi Barat, dan Sulawesi Selatan masing-masing 6,7 persen. Prevalensi PPOK lebih

tinggi di perdesaan dibanding perkotaan dan cenderung lebih tinggi pada masyarakat dengan pendidikan rendah.³

Faktor risiko utama PPOK adalah paparan iritan kronik seperti asap rokok dan polusi udara yang bila terpapar terus menerus dapat menimbulkan reaksi inflamasi saluran napas.²² Penyakit paru obstruksi kronik mencakup tiga penyakit kronik (jangka panjang), yaitu bronkitis kronik, asma dan emfisema.¹

Bronkitis kronik adalah suatu peradangan saluran napas bawah jangka panjang, umumnya dipicu oleh pajanan berulang asap rokok, polutan udara atau alergen. Sebagai respon terhadap iritasi kronik, saluran napas menyempit karena penebalan edematosa kronik lapisan dalamnya disertai oleh pembentukan berlebihan mucus kental.¹ Beberapa epitel tampak terjadi perubahan sel goblet dan akhirnya menunjukkan hilangnya silia dan perubahan metaplasia. Gambaran hiperplasia kelenjar mukosa merupakan gambaran yang menyolok.²

Asma merupakan keadaan alergi dengan manifestasi bronkospasme, mengakibatkan "*expiratory wheezing*" dengan ekspirium yang diperpanjang. Secara histologi penyakit ini ditandai dengan hipersekresi mukus dan hiperplasi serta hipertrofi sel otot polos bronkus. Terjadi peradangan kronik pada dinding bronkus dengan infiltrat neutrofil, limfosit, makrofag, basofil, dan banyak eosinofil.²³

Emfisema ditandai dengan pembesaran permanen rongga udara yang terletak distal dari bronkiolus terminal disertai destruksi dinding rongga tersebut.²⁴ Emfisema paling sering terjadi karena pelepasan berlebihan enzim perusak

misalnya tripsin dari makrofag alveolus sebagai mekanisme pertahanan terhadap pajanan kronik asap rokok atau iritan lain. Paru dalam keadaan normal dilindungi oleh α 1-antitripsin dari kerusakan enzim-enzim tersebut. Sekresi berlebihan enzim-enzim destruktif sebagai respon terhadap iritasi kronik dapat mengalahkan kemampuan proteksi α 1-antitripsin sehingga enzim-enzim tersebut menghancurkan tidak saja benda asing tetapi juga jaringan paru. Berkurangnya jaringan paru menyebabkan rusaknya dinding alveolus dan kolapsnya saluran napas.¹

2.2 Obat nyamuk bakar

Obat nyamuk bakar merupakan obat anti nyamuk berbentuk *coil* (kumparan) yang setiap kumparannya memiliki berat rata-rata 12 gram dan massa pembakaran selama 7,5 sampai 8 jam. Obat nyamuk mengandung berbagai macam bahan aktif seperti *dochlorvos*, *propoxur*, *pyrethroid* dan *diethyltoluamide* yang merupakan jenis insektisida pembunuh serangga. Zat aktif utama pada sebagian besar obat nyamuk adalah *pyrethrins*, sekitar 0,3-0,4 % dari total obat nyamuk.⁶

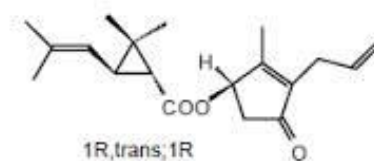
Zat tambahan lain yang sering terkandung dalam obat nyamuk bakar adalah bahan- bahan organik, pewangi, pewarna dan zat tambahan lainnya yang mudah terbakar. Proses pembakaran obat nyamuk bakar dapat menimbulkan partikel submikrometer dan polutan gas dalam jumlah besar yang berperan sebagai radikal bebas. Partikel submikrometer ini dapat mencapai saluran pernapasan bagian bawah beserta dengan senyawa organik *Pollicyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAHs).⁶

2.2.1 Bahan aktif dalam obat nyamuk bakar.

2.2.1.1 Allethrin

Rumus molekul	: C ₁₉ H ₂₆ O ₃
Nama kimia (IUPAC)	:(<i>RS</i>)-3-allyl-2-methyl-4-oxocyclopent-2-enyl (<i>1R</i>)- <i>cis, trans</i> chrysanthemate
BM	:302,42
Organoleptis	: cairan kuning pucat
Berat jenis	:1,00-1,02
Titik nyala	: 113C
Daya larut	: mudah larut dalam air dan di dalam bahan pelarut organik
Stabilitas	: dapat disimpan di atas 2 tahun di dalam kondisi normal, bersifat alkali dan dapat diuraikan oleh radiasi sinar ultra violet.

Struktur formula :



Allethrin termasuk insektisida *pyrethrin* sintetik yang pertama kali di buat. *Allethrin* bersifat lebih stabil apabila terkena sinar matahari, yakni tidak mengalami fotolisis sehingga aktifitas residunya cukup lama. *Allethrin* sering dipurifikasi menjadi *d-trans isomer allethrin (d-allethrin)* daalam meningkatkan efektifitasnya.²⁵

Pyrethrins merupakan senyawa turunan *pyrethroid* yang memiliki daya racun yang lebih rendah dari *propoxur*, *dichlorvor* dan *chlorphirivos*. *Pyrethrins* dikelompokkan pada racun insektisida kelas menengah yang dapat menimbulkan iritasi pada mata maupun kulit yang sensitif dan penyebab penyakit asma.²⁶ *Allethrin* sebagai *pyrethins* dapat menyebabkan kerusakan pada saraf, kejang - kejang dan berakhir dengan kematian. Keracunan *pyrethrin* tingkat berat dapat menimbulkan tremor dengan tanda awal agresivitas, tremor ekstrimitas diikuti tremor seluruh tubuh, suhu tubuh meningkat dan akhirnya terjadi kematian. Keracunan tingkat ringan dapat menimbulkan kejang dan hipersalivasi. Pemberian *pyrethrin* pada tikus secara oral dapat menyebabkan suhu tubuh menurun, tremor seluruh tubuh, kerusakan syaraf pusat, kenaikan kadar gula darah dan memacu kontraksi otot.²⁷

Allethrin dapat masuk dalam tubuh melalui tiga cara, yaitu secara oral, terserap melalui kulit dan inhalasi dalam bentuk gas atau uap. Toksisitas *allethrin* dalam tubuh dapat menyebabkan efek kronik meliputi kanker, dan berefek pula pada sistem reproduksi.²⁸

2.2.2 Polutan dalam asap obat nyamuk bakar

Asap obat nyamuk bakar dikategorikan sebagai salah satu sumber polusi udara di dalam ruangan. Pembakaran obat nyamuk bakar akan menghasilkan produk dari proses pembakaran tak sempurna yang berperan sebagai polutan dan radikal bebas.⁴ Hasil dari pembakaran tersebut yaitu *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *aldehydes*, karbonmonoksida (CO), karbondioksida (CO₂), NO₂, NO, NH₃ dan juga *fine particles* (partikel dengan diameter < 2,5 µm).^{5,6}

2.2.2.1 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)

Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) merupakan kelompok senyawa yang memiliki berat molekul besar, dan memiliki struktur dengan banyak cincin aromatik. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* memiliki kelarutan relatif rendah dalam air, tetapi sangat lipofilik.^{29,30}

Paparan oral PAHs dosis tinggi yang diberikan pada hewan coba, menimbulkan efek hematologis yaitu anemia aplastik, pansitopenia, leukositopenia berat dan depresi sumsum tulang. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* mempunyai sifat karsinogenik dan terbukti menyebabkan tumor pada hewan coba pada beberapa penelitian.²⁹ Penelitian yang dilakukan Jitendra Dubey dkk,³¹ menunjukkan bahwa terdapat PAHs karsinogenik dalam emisi beberapa merek dagang obat anti nyamuk bakar, sehingga untuk mengurangi risiko kanker dianjurkan menghindari penggunaannya.

2.2.2.2 Karbonmonoksida (CO)

Karbonmonoksida adalah salah satu gas terbanyak yang dihasilkan dari pembakaran anti obat nyamuk bakar. Karbonmonoksida merupakan gas yang tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa dan beracun. Gas ini merupakan hasil pembakaran dibawah tekanan dan temperatur tinggi.³²

Inhalasi gas CO ke dalam paru dapat mengikat hemoglobin darah menggantikan posisi oksigen (O_2), mengakibatkan fungsi vital darah pengangkut oksigen terganggu oleh karena ikatan terhadap Hb lebih kuat 140x dibanding oksigen.³³ Karbonmonoksida menggantikan tempat oksigen di hemoglobin, mengganggu pelepasan O_2 dan mempercepat arterosklerosis. Hal ini mengakibatkan peningkatan viskositas darah sehingga mempermudah penggumpalan darah. Keracunan gas CO mula-mula ditandai keadaan terasa pusing, sakit kepala dan mual, yang selanjutnya dapat menyebabkan penurunan kemampuan gerak tubuh, serangan jantung sampai kematian.³⁴

2.2.2.3 Karbondionoksida (CO_2)

CO_2 merupakan gas yang pasti muncul dalam setiap pembakaran. Jumlah CO_2 yang dihasilkan tergantung pada persediaan O_2 di udara. Pembakaran sempurna akan terjadi bila O_2 di udara cukup dan akan menghasilkan CO_2 yang banyak, tetapi apabila O_2 di udara tidak mencukupi akan menghasilkan CO yang lebih banyak dan toksik dari CO_2 . Gas CO_2 memiliki toksisitas yang rendah dan apabila terjadi peningkatan dapat menyebabkan afiksia, yaitu kekurangan oksigen dalam darah.³⁵

2.2.2.4 NO dan NO₂

Gas NO memiliki sifat tidak berbau dan tidak berwarna dan pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan gangguan pada syaraf sehingga menimbulkan kejang-kejang sampai kelumpuhan. Sedangkan NO₂ empat kali lebih berbahaya dibanding NO. Organ yang paling peka terhadap NO₂ adalah paru, yang apabila terkontaminasi akan membengkak sehingga penderita sulit bernapas hingga menyebabkan kematian.³³

2.2.2.5 Aldehydes dan partikel asap obat anti nyamuk bakar

Aldehydes dapat menyebabkan iritasi pada kulit dan mata, serta iritasi pada saluran napas atas yang menyebabkan sensasi terbakar dan bronkokonstriksi.³⁶ Partikel hasil pembakaran obat anti nyamuk bakar terbagi menjadi partikel kasar (*coarse particles*) yang memiliki diameter > 10µm dan *fine particles* yang berdiameter < 2,5µm dan dipercaya dapat menyebabkan risiko kesehatan yang lebih besar karena partikel-partikel ini dapat masuk ke dalam alveoli.³⁶ Berdasarkan hasil penelitian Liu *et al*,⁶ pembakaran satu kumparan obat nyamuk bakar menghasilkan *fine particles* sama dengan menyalakan 75-135 rokok dan emisi *formaldehydes* dari pembakaran satu kumparan obat anti nyamuk bakar sama dengan membakar 50 batang rokok.

2.3 Pengaruh obat nyamuk bakar terhadap paru

Paparan obat nyamuk bakar dapat menimbulkan kelainan struktur jaringan yang berkaitan erat dengan respon inflamasi. Kelainan struktur yang terjadi dapat

berupa peningkatan sel goblet, atrofi sel dan erosi sel epitel atau silia pada trakhea dan memicu penebalan septum interalveolar, pembesaran alveolus, bahkan terjadi thrombosis pada paru.⁸

Peningkatan rerata sel goblet pada trakea diakibatkan oleh pengeluaran mediator-mediator sel radang yang memicu pengaktifan dan agregasi neutrofil, sehingga terjadi transmigrasi neutrofil dari kapiler menuju jaringan. Selanjutnya, neutrofil tersebut akan membentuk *Transforming Growth Factor Receptor* (TGFR).³⁷ Aktifasi GFR akan mencegah apoptosis dari sel bersilia dan mengirim sinyal pada *interleukin-13* (IL 13) untuk mendiferensiasikan sel- sel bersilia sehingga menjadi sel goblet yang dapat melakukan sintesis mukus.³⁸ Pembentukan berlebihan mucus kental dan penebalan edematosa kronik karena proses inflamasi dapat menyebabkan penyempitan saluran napas sehingga memicu terjadinya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).¹

Aktivitas radikal bebas sebagai hasil dari pembakaran obat anti nyamuk bakar menyebabkan kerusakan sel-sel saluran napas, sehingga akan dijumpai erosi sel sebagai upaya untuk mengganti sel-sel yang rusak tersebut. Erosi ditandai dengan terlepasnya sel epitel dari membran basalis. Erosi sel menyebabkan jumlah sel berkurang, sehingga menyebabkan suatu kondisi yang disebut atrofi.³⁹

Emisi hasil pembakaran obat anti nyamuk bakar dan zat inhalan lain akan memperkuat peradangan sehingga dapat mengaktifasi makrofag alveolus dan melepaskan mediator peradangan yang merangsang faktor pertumbuhan seperti *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin- 1* (IL-1), *granulocyte monocyte colony*

stimulating factor (GM-CSF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *monocyte stimulating factor* (M-CSF) yang merangsang pembentukan sel leukosit. Proses peradangan yang terjadi pada paru melibatkan sel dan mediator peradangan yang berinteraksi dengan sel struktural dalam saluran napas dan parenkim paru.⁷

Paparan kronis dari polutan dan antioksidan obat anti nyamuk bakar, bukan hal yang tidak mungkin untuk dapat menyebabkan penyakit keganasan seperti kanker paru. Penelitian yang dilakukan oleh Jie Zang *et al*,⁴⁰ membuktikan bahwa terdapat hubungan bermakna terjadinya *small cell carcinoma* (SCC) paru terhadap pegawai pabrik obat anti nyamuk bakar di China dengan rata-rata masa kerja 9,1 tahun. Sebuah studi kasus-kontrol sebelumnya juga telah menyelidiki apakah paparan asap obat nyamuk bakar merupakan faktor risiko untuk perkembangan kanker paru. Hasil penelitian menunjukkan bahwa risiko kanker paru secara signifikan lebih tinggi diantara mereka yang sering menggunakan obat anti nyamuk bakar (lebih dari 3 hari dalam seminggu) dibandingkan dengan yang tidak menggunakannya dan mereka yang jarang menggunakan anti obat nyamuk bakar (kurang dari 3 hari dalam seminggu) juga menunjukkan risiko kanker paru secara signifikan lebih tinggi dibandingkan yang tidak menggunakan sama sekali. Sehingga disimpulkan bahwa paparan obat nyamuk bakar berisiko menyebabkan kanker paru.⁵

2.4 Buah naga

Buah naga merupakan buah tropis yang termasuk dalam famili *Cactaceae*. Pada umumnya terdapat tiga spesies buah naga yang sering dijumpai yaitu buah naga putih (*Hylocereus undatus*), buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dan buah naga super merah (*Hylocereus costaricensis*). Buah naga mempunyai berat rata-rata sekitar 350 g. Kondisi iklim yang baik untuk perkebunan buah naga adalah kering, tropis atau subtropis dengan curah hujan tahunan berkisar 20-50" per tahun. Adapun produksi buah satu tanaman dapat menghasilkan 4-6 siklus panen per tahun.¹⁰

Buah naga merupakan sumber kaya nutrisi dan mineral seperti vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, protein, lemak, karbohidrat, serat, flavonoid, thiamin, niacin, fenolik, betasianin, polifenol, karoten, fosfor, besi dan fitoalbumin.⁴¹ Buah naga mengandung antioksidan yang tinggi meliputi beta-karoten, *lycopene*, vitamin E, vitamin C dan *phenolic* diantaranya asam hidroksisinat (*Hydroxycinnamic acid*), *hydrolysable tannins*, *ellagic acid conjugates* dan *flavone glycosides*.^{42,43} Bagian biji buah naga mengandung 50% asam lemak esensial, yaitu 48 % asam linoleat dan 1,5 % asam linolenat yang penting bagi kesehatan tubuh. Secara umum, kandungan zat gizi dari buah naga adalah sebagai berikut.⁴²

Tabel 2. Komponen gizi buah naga per 100 gram

Komponen Zat Gizi	Jumlah
Air	87,3 gram
Energi	89,43 kcal
Protein	0,16 gram
Lemak	0,23 kcal
Karbohidrat	1,48 gram
Serat	10,1 gram
Kalsium	5,7 mg
Fosfor	23 mg
Magnesium	28,3 μ g
Natrium	50,15 mg
Kalium	56,96 mg
Besi	3,4 mg
Tembaga	0,031 mg
Thiamin	48,9 μ g
Riboflavin	40,75 μ g
Niasin	513,78 μ g
Piridoksin	20,579 μ g
Kobalamin	15,61 μ g
Vitamin C	525,32 μ g
Vitamin A	120,13 μ g
Vitamin E	105,67 μ g
Likopen	14,35 mg

Pigmen warna merah buah naga berasal dari betalains dan antosianin. Buah naga super merah memiliki kandungan betalains yang mengandung struktur fenolik dan non-fenolik yang bertanggung jawab sebagai kapasitas antioksidan.⁴⁴

Kandungan serat pada buah naga sangat tinggi, yaitu 0,7 – 0,9 g per 100g. Serat sangat dibutuhkan di dalam tubuh dan bermanfaat menurunkan kadar kolesterol dan LDL, menurunkan glukosa darah postprandial, meningkatkan insulin dan berkontribusi terhadap pencegahan penyakit metabolik seperti penyakit jantung koroner, diabetes, obesitas dan kanker.⁴⁵

2.5 Kulit buah naga sebagai antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (*electron donor*) atau reduktan yang memiliki berat molekul kecil, namun mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi dengan cara mencegah terbentuknya radikal.⁹ Antioksidan dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu antioksidan primer yang bekerja sebagai pencegah terbentuknya senyawa radikal baru, antioksidan sekunder atau antioksidan eksternal yang berasal dari makanan dan antioksidan tersier yang berfungsi memperbaiki kerusakan sel-sel dan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Semua senyawa antioksidan dapat bertindak sebagai senyawa yang mencegah oksidasi seluler yang disebabkan oleh senyawa oksigen reaktif.⁴⁶

Konsumsi buah naga hanya memanfaatkan buahnya saja, sedangkan limbah kulitnya yang berjumlah 30-35 % berat buah kurang dimanfaatkan, padahal menurut Herawati terdapat kandungan betasianin sebesar 186, 90 mg/100g berat kering dan aktivitas antioksidan sebesar 53,71%.⁴⁷ Komponen utama dari ekstrak kulit *H. polyrhizus* adalah β -Amirin (15,87%), α -amirin (13,90%), octacosane (12,2%), γ -sitosterol (9,35%), octadecane (6,27%), 1-tetracosanol (5,19%), stigmast-4-en-3-satu (4,65%), dan campesterol (4,16%), sedangkan *H. undatus* adalah β -Amirin (23,39%), γ -sitosterol (19,32%), dan octadecane (9,25%), heptacosane (5,52%), campesterol (5,27%), nonacosane (5,02%), dan asam trikloroasetat, heksadesil ester (5,21%). Komponen tersebut merupakan komponen dari triterpenoids dan steroids.⁴⁸

Steroid dan pentasiklik terpenoids menunjukkan aktivitas sebagai anti kanker dan anti-HIV,¹¹ oleh karena itu ekstrak kulit buah naga juga mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker. Secara keseluruhan, kulit buah naga merah mempunyai aktifitas sitotoksik terhadap sel kanker lebih besar dari kulit buah naga putih, akan tetapi kulit buah naga putih mempunyai kandungan β -Amirin yang lebih besar yang mana juga berfungsi sebagai sitotoksik terhadap sel kanker.⁴⁸

Antioksidan yang terkandung dalam kulit buah naga, diantaranya :

Phenolic

Antioksidan yang paling banyak dijumpai pada buah daerah tropis adalah karotenoid, fenolat, dan betalains. Salah satu senyawa fenolat adalah polifenol yang mempunyai peran utama dalam berkontribusi sebagai antioksidan. Polifenol seperti flavonoid dapat ditemukan terutama di daging, kulit dan biji pada buah.⁴⁹

Senyawa fenolik merupakan salah satu senyawa yang paling umum ditemukan pada tumbuhan. Fenolik mempunyai aktivitas sebagai anti-mutagenesis, anti-karsinogenik, antiaging dan juga sebagai antioksidan. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan sangat berkorelasi dengan kandungan total senyawa fenolik.^{50,51}

Senyawa fenolik mampu mencegah oksidasi LDL 20 kali lebih kuat dibanding dengan vitamin E. Sebagai antioksidan, flavonoid dapat menghambat penggumpalan keeping-keeping sel darah merah, merangsang produksi nitrit oksida yang dapat melebarkan pembuluh darah dan juga menghambat pertumbuhan sel

kanker. Senyawa flavonoid memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap ion Fe (Fe diketahui dapat mengatalisis beberapa proses yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas). Aktivitas antiperoksidatif flavonoid ditunjukkan melalui potensinya sebagai pengkelat Fe.⁹

Kulit buah naga kaya akan polifenol sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan yang terdapat kulit buah naga lebih tinggi dibandingkan pada daging buahnya. Kulit buah naga dalam 1mg/ml mampu menghambat sebesar 83,48 radikal bebas, sedangkan pada daging buahnya untuk 1 mg/ml hanya mampu menghambat radikal bebas sebesar 27,45. Kandungan fenolik sebagai antioksidan dalam daging buah *H. undatus* jauh lebih rendah daripada daging buah *H. polyrhizus*, sedangkan fenolik dalam kulit *H. undatus* adalah lebih tinggi dari *H. polyrhizus*.¹⁰

Antocyanin

Antosianin merupakan bagian dari golongan flavonoid yang banyak dijumpai di alam dan merupakan senyawa yang larut dalam air.⁵² Antosianin mempunyai aktivitas sebagai anti-inflamatory, antioksidan, anti-karsinogenik, neuroprotective, antimikroba, mengurangi risiko penyakit jantung koroner dengan menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan penglihatan.⁵³

Antosianin juga telah banyak digunakan sebagai pewarna alami pada berbagai produk pangan dan berbagai aplikasi lainnya. Warna diberikan oleh antosianin berkat susunan ikatan rangkap terkonjugasinya yang panjang, sehingga mampu menyerap cahaya pada rentang cahaya tampak. Sistem ikatan rangkap

terkonjugasi ini juga yang mampu menjadikan antosianin sebagai antioksidan dengan mekanisme penangkapan radikal.⁵³ Aktivitas antioksidan antosianin, adalah dengan menurunkan konsentrasi oksigen local, memangsa ROS/RNS sehingga mencegah terjadinya *chain initiation*, memangsa radikal-radikal intermediet untuk mencegah *chain breaking*, mengurangi peroksida lipid dan mengurai peroksidan dengan mengubah menjadi produk non radikal seperti alkohol.⁵⁴

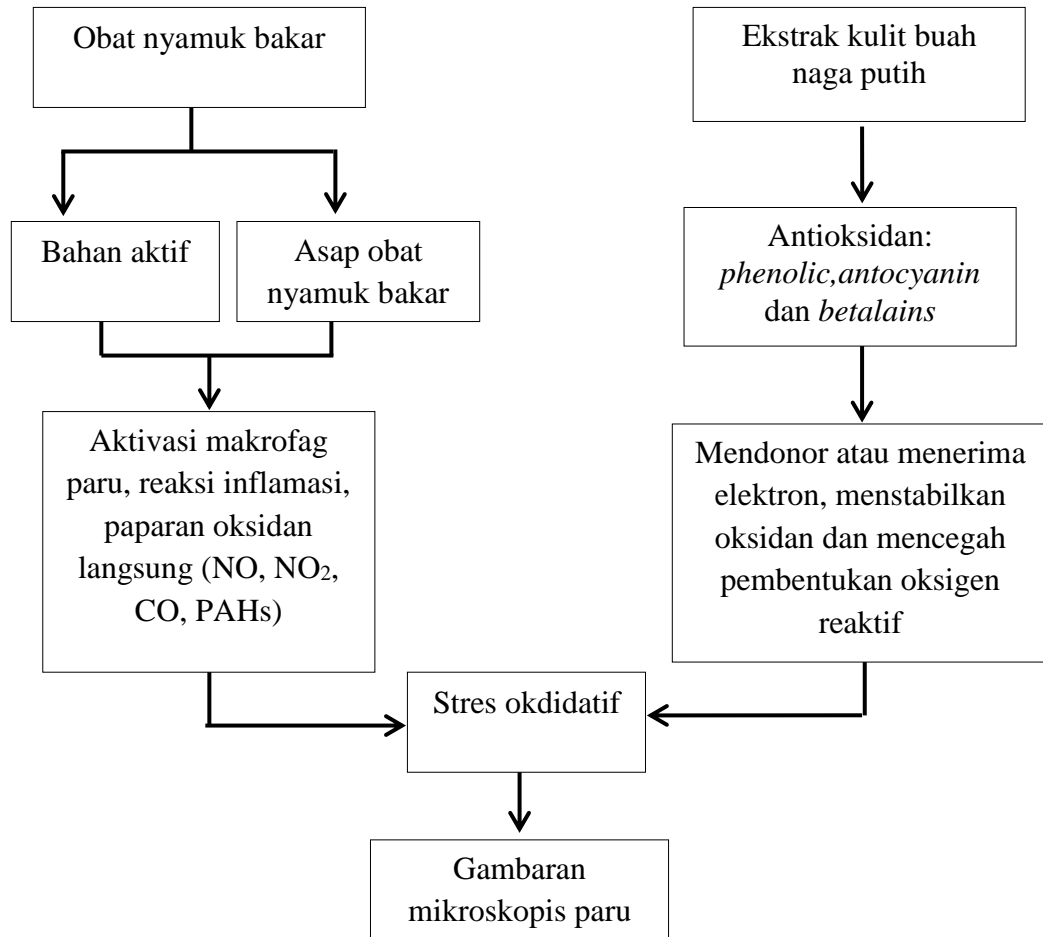
Betalains

Betalain merupakan pigmen berwarna merah-violet dan kuning-oranye yang banyak terdapat pada buah, bunga, dan jaringan vegetatif.⁵⁵ Betalain adalah pigmen kelompok alkaloid yang larut air, pigmen bernitrogen, dan merupakan pengganti anthocyanin pada sebagian besar family tanaman ordo *Caryophyllales*, dan bersifat mutual eksklusif dengan pigmen antosianin.⁵⁶

Betalains bersama dengan antosianin (turunan flavonoid) berperan sebagai antioksidan dan berperan pula sebagai pemberi pigmen warna kemerahan pada sebagian besar tanaman. Secara struktural dan kimiawi, betalains mempunyai kemiripan dengan antosianin, akan tetapi pada betalains mengandung senyawa nitrogen sedangkan antosianin tidak.¹⁰ Betalains merupakan pemberi warna dan antioksidan utama pada buah naga super merah, sehingga ada kemungkinan bahwa kulit buahnya memiliki memiliki kurang lebih sifat anti oksidan yang sama karena warnanya.¹⁰

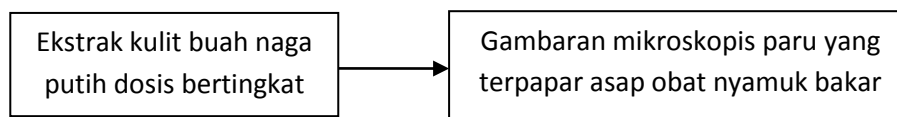
Hasil penelitian Sopandi dan Wardah,⁵⁷ menyatakan bahwa ekstrak kulit buah naga dapat menghambat aktivitas oksidasi pada sosis daging sapi. Penelitian oleh Ade Saputra,¹² menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah naga super merah dapat mencegah kenaikan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan kerusakan pada gambaran histologi paru yang terpapar asap rokok.

2.6 Kerangka teori



Gambar 3 . Kerangka teori

2.7 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis mayor

Pemberian dosis bertingkat ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis paru pada mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar.

2.8.2 Hipotesis minor

1. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis paru pada mencit Balb/c jantan yang diberi paparan obat nyamuk bakar dan tidak diberi ekstrak kulit buah naga putih dengan mencit yang tidak diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan tidak diberi ekstrak kulit buah naga putih.
2. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis paru pada mencit Balb/c jantan yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan diberi ekstrak kulit buah naga putih dosis 7,5 mg/mL dengan mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan tidak diberi ekstrak kulit buah naga putih.
3. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis paru pada mencit Balb/c jantan yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan diberi ekstrak kulit buah naga putih dosis 15 mg/mL dengan mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan tidak diberi ekstrak kulit buah naga putih.
4. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis paru pada mencit Balb/c jantan yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan diberi ekstrak

kulit buah naga putih dosis 30 mg/mL dengan mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan tidak diberi ekstrak kulit buah naga putih.

5. Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis paru mencit antar kelompok perlakuan.