

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP KERUSAKAN STRUKTUR HISTOLOGIS PARU MENCIT (*Mus musculus* L.) JANTAN GALUR Balb/C YANG DIINDUKSI ASAP OBAT NYAMUK BAKAR**

**Skripsi**

**Oleh  
NABILA FATIMAH AZZAHRA**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP KERUSAKAN STRUKTUR HISTOLOGIS PARU MENCIT (*Mus musculus* L.) JANTAN GALUR Balb/C YANG DIINDUKSI ASAP OBAT NYAMUK BAKAR**

Oleh  
**NABILA FATIMAH AZZAHRA**

**Skripsi**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
**SARJANA KEDOKTERAN**

Pada  
**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

## ABSTRACT

### **The Influence Of Administering Mangosteen Skin Extract (*Garcinia mangostana* L.) to Lung Damage Histological Structure of BALB/c Male Mice Induced by Mosquito Coil's Smoking**

By

NABILA FATIMAH AZZAHRA

**Background:** An effort to prevent mosquito bites is by using a coil-containing anti-mosquito that containing a chemical compound in the form of pyrethroid. Exposure in excessive amounts and a relatively long time can lead to changes in airway structure and function also increased free radicals in the body. Xanthones in the skin of mangosteen fruit, which can inhibit the process of cell degeneration and stimulate the regeneration of damaged body cells by binding to free radicals.

**Objective:** To know the effect giving mangosteen leather extract (*Garcinia mangostana* L.) to the histological damage of lung of male mice balbc.

**Method:** The type of this research is pure laboratory experimental design with post test only control group designs. The population was 8-12 weeks old with 25 mice samples divided into 5 experimental groups.

**Result:** The results showed that in group K1 had normal pulmonary histology. At K2 appears severe edema in the alveolus, the intra alveolar septum begins to disappear with severe inflammatory cell infiltration. In P1 the widening of the alveolus is quite heavy and the intra alveolar septum is thinner. P2 appears in alveolar edema but there is a thin intra alveolar septum in some parts accompanied by inflammatory cell powder. In P3 the alveolar edema appears in some parts and the intra alveolar septum diminishes its thickness with little infiltration of inflammatory cells. Data is normally distributed. Mann Whitney test results obtained p value <0.05 in all groups.

**Conclusion:** There is an effect of giving mangosteen leather extract (*Garcinia mangostana* L.) to the histological damage of lung of male mice balb/c.

**Keywords:** exposure to smoke mosquito repellent, extract of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.), histological lung

## ABSTRAK

### **Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Kerusakan Struktur Histologis Paru Mencit Jantan Galur BALB/c yang Diinduksi Asap Obat Nyamuk Bakar**

Oleh

NABILA FATIMAH AZZAHRA

**Latar Belakang:** Upaya pencegahan gigitan nyamuk adalah menggunakan obat nyamuk bakar berbentuk kumparan (*coil*) yang mengandung senyawa kimia berupa *pyrethroid*. Paparan dalam jumlah berlebihan dan waktu yang relatif lama menimbulkan perubahan struktur dan fungsi saluran nafas serta meningkatnya radikal bebas dalam tubuh. *Xanthone* pada kulit buah manggis merupakan senyawa antioksidan dapat menghambat proses degenerasi sel dan merangsang regenerasi sel tubuh yang rusak dengan mengikat radikal bebas.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah desain eksperimental metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post testonlycontrol group designs*. Populasi berupa mencit berjumlah 25 ekor yang berusia 8-12 minggu dibagi kedalam 5 kelompok percobaan.

**Hasil:** Kelompok K1 memiliki histologis paru normal. Pada K2 tampak oedema berat pada alveolus, destruksi septum intra alveolus, infiltrasi sel radang berat. Pada P1 oedema alveolus yang cukup berat dan septum intra alveolus lebih tipis. Pada P2 tampak oedema alveolus namun terdapat septum intra alveolus tipis di beberapa bagian disertai adanya serbuk sel radang. Pada P3 tampak oedema alveolus pada beberapa bagian dan septum intra alveolus disertai sedikit infiltrasi sel radang. Data terdistribusi normal. Hasil uji *Mann Whitney* didapatkan nilai  $p < 0,05$  pada semua kelompok.

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit jantan galur BALB/c yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.

**Kata Kunci :** ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*), histologis paru, paparan asap obat nyamuk

Judul Proposal Penelitian : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) TERHADAP KERUSAKAN STRUKTUR HISTOLOGIS PARU MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) GALUR BALB/C YANG DIINDUKSI ASAP OBAT NYAMUK BAKAR**

Nama Mahasiswa : Nabila Fatimah Azzahra

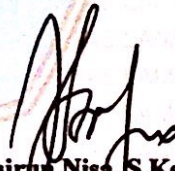
No.Pokok Mahasiswa : 1418011139

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



**Dr. dr. Susianti, S.Ked, M.Sc**  
NIP. 197808052005012003



**Dr. dr. Khairun Nisa, S.Ked., M.Kes., AIFO**  
NIP. 197402262001122002

**MENGETAHUI**

Dean Fakultas Kedokteran

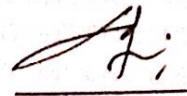


**Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes, Sp.PA**  
NIP. 19701208 200112 1 001

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua : Dr. dr. Susianti, S.Ked, M.Sc**

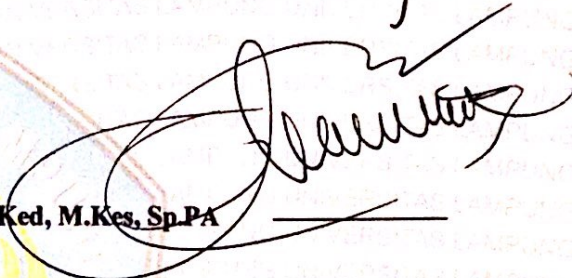


**Sekretaris : Dr. dr. Khairun Nisa, S.Ked., M.Kes., AIFO**

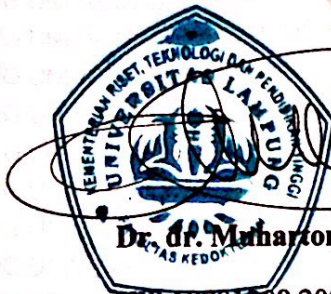


**Penguji**

**Bukan Pembimbing : Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes, Sp.PA**

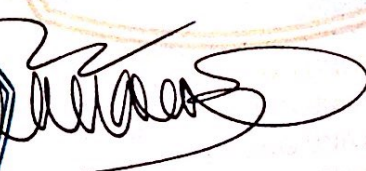


**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes, Sp.PA**

**NIP 19701208 200112 1 001**



**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 Januari 2018**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) TERHADAP KERUSAKAN STRUKTUR HISTOLOGIS PARU MENCIT JANTAN (*Mus musculus*) GALUR BALB/C YANG DIINDUKSI ASAP OBAT NYAMUK BAKAR”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandarlampung, Januari 2018

Pembuat Pernyataan



Nabila Fatimah Azzahra

*Kupersembahkan Skripsi Ini*

*Untuk*

*Papah, Mamah, Kakak dan Adik Tersayang*



## SANWANCANA

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya skripsi ini dapat diselesaikan.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Terhadap Kerusakan Struktur Histologis Paru Mencit Jantan (*Mus musculus*) Galur Balb/c Yang Diinduksi Asap Obat Nyamuk Bakar” ini disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan pendidikan dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka dalam kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.

3. Dr. dr. Susianti, S.Ked, M.Sc selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya untuk meluangkan waktu, membimbing dan memberikan banyak ilmu selama proses pengerjaan skripsi ini.
4. Dr. dr. Khairun Nisa, S.Ked., M.Kes., AIFO selaku Pembimbing Kedua yang telah memberikan waktunya, masukan, bimbingan, nasihat serta motivasi kepada peneliti sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK selaku Pembimbing Akademik, terima kasih atas motivasi dan doanya.
6. Seluruh staf pengajar dan karyawan FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan bagi masa depan dan cita-cita.
7. Teristimewa untuk kedua orang tuaku tercinta, Papahku H. Sam Herman, S.E, M.M dan Mamahku Dr. Hj. Epi Parella, M.M. terimakasih atas semua limpahan kasih sayang yang luar biasa, doa, segala pelajaran hidup yang telah diberikan serta menjadi motivasi saya dalam menyelesaikan skripsi ini, Semoga Allah SWT selalu memberikan perlindungan dan karunia-Nya.
8. Kakak dan Adikku Tersayang; M. Farid Naufal, S.E. M.M dan Ratna Atiqah Salsabila (Mule) yang senantiasa memberikan kasih sayang, dorongan, semangat, dan membantu selama proses pembuatan skripsi ini.
9. Seluruh keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas motivasi dan doa untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Bu Nuriyah dan Mas Bayu yang telah membantu selama penelitian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

11. Sahabat terbaikku Julio Cheppy Maulidi, Rena Roy, Piesta Prima. Terima kasih telah banyak membantu, menemani, memberikan semangat dan canda tawa kepada penulis selama proses perkuliahan dan pengerjaan skripsi ini.
12. Teman-teman SMA terbaikku Nadya Safira, Pina Budiarti Pratiwi, Ade Lifia Mutiara Sari, Marta Sopiya Hamid, Aisyah Aridhanisa, Tyaska Dwi Ariesta Putri, Felicia Andrade, Ecy Ratna Sari, Siti Nurjanah, Nadia Ayu Puspita Puri yang walaupun terpisahkan jarak tetap menguatkan penulis di masa-masa sulit.
13. Teman-teman *pet house* (Keith Shawn, Harry Salomo, Kholifah Nawang, Dwi Jayanti dan lainnya) atas jerih payahnya membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian.
14. Teman-teman belajar bersama ku: Atika Landani, Ayu Wulandari dan Ani Purwati. Terima kasih untuk waktu belajar bersamanya selama ini.
15. Teman-Teman KKN Desa Simbarwaringin, Trimurjo Lampung Tengah: Nova, Kak Chintara, Kak Sani, Kak Rio, Asta, Sony. Teman berbagi suka dan duka selama 40 hari KKN. Terima kasih atas canda tawa, suka duka dan keakraban yang masih terjalin hingga sekarang.
16. Teman-teman kelompok Tutorial dan CSL selama 7 semester ini. Terima kasih telah mewarnai hari-hari masa perkuliahan.
17. Teman-teman seperjuangan angkatan 2014 “CRAN14L” yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Terima kasih atas kebersamaan, keceriaan, kekompakkan dan kebahagiaan selama perkuliahan. Semoga kita bisa jadi dokter-dokter profesional dan amanah.

18. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dan menyumbangkan pemikirannya dalam pembuatan skripsi ini.

Akhir kata, semoga semua bantuan dan doa yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT. Penulis menyadari bahwa skripsi ini banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, Januari 2017

Penulis

Nabila Fatimah Azzahra

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>vii</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>viii</b>
<b>SAN WACANA .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>8</b>
2.1. Anatomi paru .....	8

2.2.	Fisiologi Paru .....	9
2.3.	Histologi Sistem Pernafasan.....	11
2.4.	Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.) .....	16
2.4.1.	Taksonomi .....	16
2.4.2.	Kandungan buah manggis.....	17
2.4.3.	Aktivitas Biologis Manggis .....	19
2.5.	Obat Nyamuk Bakar .....	21
2.5.1.	Bahan aktif obat nyamuk bakar .....	21
2.5.2.	Polutan dalam asap obat nyamuk bakar.....	22
2.5.3.	Pengaruh obat nyamuk bakar terhadap paru.....	24
2.6.	Radikal Bebas.....	25
2.7.	Stres Oksidatif .....	27
2.8.	Antioksidan .....	28
2.9.	Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....	29
2.9.1.	Taksonomi .....	29
2.9.2.	Biologi Mencit .....	29
2.10.	Kerangka Teori.....	30
2.11.	Kerangka Konsep .....	33
2.12.	Hipotesis .....	33
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>34</b>
3.1.	Desain Penelitian .....	34
3.2.	Tempat dan Waktu .....	34
3.3.	Populasi dan Sampel .....	34
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	34
3.3.2.	Sampel Penelitian .....	35
3.4.	Kriteria Penelitian.....	36

3.4.1.	Kriteria Inklusi.....	36
3.4.2.	Kriteria eksklusi.....	36
3.5.	Bahan dan Alat Penelitian.....	<b>37</b>
3.5.1.	Bahan Penelitian.....	37
3.5.2.	Bahan Kimia.....	37
3.5.3.	Alat Penelitian.....	37
3.6.	Variabel penelitian.....	<b>38</b>
3.6.1.	Variabel bebas.....	38
3.6.2.	Variabel terikat.....	38
3.6.3.	Definisi Operasional.....	38
3.7.	Prosedur Penelitian.....	<b>40</b>
3.7.1.	Pembagian Kelompok.....	40
3.7.2.	Prosedur Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Manggis.....	40
3.7.3.	Cara perhitungan dosis ekstrak kulit manggis.....	41
3.7.4.	Paparan asap obat nyamuk bakar.....	42
3.7.5.	Prosedur Pengambilan Bagian Paru.....	43
3.7.6.	Prosedur Operasional Pembuatan Slide.....	44
3.7.7.	Prosedur pengumpulan data.....	49
3.8.	Alur penelitian.....	<b>50</b>
3.9.	Pengolahan dan analisis data.....	<b>51</b>
3.9.1.	Pengolahan data.....	51
3.9.2.	Analisis data.....	51
3.10.	Ethical Clearance.....	<b>52</b>
	<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>53</b>
4.1.	Hasil Penelitian.....	<b>53</b>
4.1.1	Gambaran Umum Penelitian.....	53

4.1.2.	Gambaran Histopatologis Paru .....	54
4.1.3.	Analisis Mikroskopis Kerusakan Paru Mencit .....	59
4.2.	Pembahasan .....	<b>63</b>
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>70</b>
5.1.	Kesimpulan.....	<b>70</b>
5.2.	Saran .....	<b>70</b>



## **DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Kandungan Nutrisi Kulit Buah Manggis.....	19
2. Definisi Operasional.....	38
3. Rata-rata skoring derajat kerusakan paru .....	60
4. Uji Normalitas Data .....	62
5. Analisis Uji Mann Whitney Derajat Kerusakan Paru .....	63

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Bronkus Segmental Tersier .....	13
2. Buah Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.) .....	17
3. Senyawa kimia xanthone.....	18
4. Kerangka Teori Penelitian.....	32
5. Kerangka Konsep Penelitian .....	33
6. Alur Penelitian .....	50
7. Gambaran Histopatologi Paru Mencit Kelompok K1 .....	55
8. Gambaran Histopatologi Paru Mencit Kelompok K2.....	56
9. Gambaran Histopatologi Paru Mencit Kelompok P1 .....	57
10. Gambaran Histopatologi Paru Mencit Kelompok P2 .....	58
11. Gambaran Histopatologi Paru Mencit Kelompok P3 .....	59

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Pada masa kini pestisida tidak hanya digunakan dalam bidang pertanian melainkan dapat digunakan pula di lingkungan rumah tangga. Pestisida yang terdapat dalam lingkungan rumah tangga bertujuan untuk mengusir berbagai jenis serangga, misalnya nyamuk, kecoa, semut dan binatang kecil lainnya. Jenis yang paling sering digunakan ialah insektisida yang terdapat dalam obat anti nyamuk bakar. Saat kumparan obat nyamuk dibakar, insektisida akan menguap bersamaan dengan asap yang nantinya akan melumpuhkan nyamuk dan mencegahnya memasuki ruangan (Alioes & Rusdan, 2015).

Pada Riskesdas 2013 disajikan data kesehatan lingkungan salah satunya adalah perilaku rumah tangga yang berkaitan dengan pencegahan terhadap penyebaran penyakit tular vektor (DBD, malaria). Proporsi tertinggi rumah tangga dalam upaya pencegahan gigitan nyamuk adalah dengan menggunakan obat anti nyamuk bakar (48,4%), penggunaan kelambu (25,9%), repelen (16,9%), insektisida (12,2%), dan kasa nyamuk (8,0%).

Sedangkan untuk proporsi penggunaan obat anti nyamuk bakar di pedesaan (50,0%) lebih tinggi dibanding di perkotaan (46,9%) (Risksedas, 2013).

Obat nyamuk bakar berbentuk kumparan (*coil*) mengandung senyawa kimia yang berbahaya diantaranya yaitu *dichlorvos*, *propoxur*, *pyrethroid*, *diethyltoluamide* dan *transflutrin*, serta bahan kombinasinya. Senyawa *pyrethroid* merupakan senyawa yang paling berbahaya karena senyawa ini dapat menyebabkan iritasi pada mata dan kulit yang sensitif serta menyebabkan penyakit pernafasan seperti asma oleh karena itu *pyrethroid* digolongkan WHO sebagai racun kelas menengah. Besar dan luasnya kerusakan akibat obat nyamuk bakar tergantung pada konsentrasi zat, jenis zat, lamanya paparan dan ada atau tidaknya kelainan saluran napas sebelumnya (Liu *et al.*, 2003).

Paparan senyawa kimia obat nyamuk bakar dalam jumlah berlebihan dan waktu yang relatif lama dapat menimbulkan dampak berupa perubahan struktur dan fungsi saluran nafas. Partikel-partikel bahan aktif dari senyawa kimia tersebut dapat dengan mudah dan cepat diserap oleh paru-paru menuju peredaran darah (Iswara, 2009). Kerusakan saluran pernapasan akibat obat nyamuk bakar dapat memicu kerusakan sistemik fungsional tubuh yang bersifat permanen (*irreversible*) atau temporer/ sementara (*reversible*). Saluran pernapasan yang terpapar akan mengalami pembesaran sel mukosa (*hypertropy*) dan jumlah kelenjar mukus yang

semakin bertambah banyak (*hyperplasia*) sehingga terjadi penyempitan saluran napas (obstruksi). Kelainan struktural jaringan berupa peningkatan sel goblet, atrofi sel, dan erosi sel epitel atau silia pada trakea dan penebalan septum intraalveolar, pembesaran alveolus, serta thrombosis pada paru. Jangka panjang penggunaan obat nyamuk bakar juga dapat meningkatkan risiko terkena kanker paru (Tampubolon *et al.*, 2016).

Tingkat polusi udara yang tinggi akibat asap obat nyamuk bakar dapat menyebabkan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan elektron di orbital terluarnya sehingga menjadi tidak stabil dan berusaha mengambil elektron dari molekul lain didekatnya yang lebih stabil. Radikal bebas pada konsentrasi tinggi dapat merusak sel, mengganggu produksi normal DNA, merusak lipid membran sel bahkan dapat menyebabkan kematian sel (Khaira, 2010).

Radikal bebas ada dua jenis ada yang berasal dari dalam dan luar tubuh. Radikal bebas yang berasal dari dalam tubuh terjadi akibat proses respirasi sel, proses metabolisme dan proses inflamasi. Sedangkan radikal bebas yang berasal dari luar tubuh dapat disebabkan oleh polutan seperti asap rokok, asap kendaraan bermotor, asap obat nyamuk bakar, radiasi sinar matahari / sinar uv, makanan yang berlemak, kopi, alkohol, obat-obatan, minyak goreng jelantah, bahan racun peptisida dan lain-lain. (Pham-huy *et al.*, 2008).

Secara alami tubuh dapat menghasilkan antioksidan yang berfungsi sebagai penetralisir radikal bebas. Antioksidan berfungsi untuk melindungi sel-sel dari kerusakan yang disebabkan oleh molekul tidak stabil yang sangat reaktif (radikal bebas). Semakin meningkatnya paparan polutan asap obat nyamuk bakar menyebabkan semakin berkurangnya kemampuan tubuh dalam memproduksi antioksidan alami sehingga diperlukan antioksidan yang diperoleh dari luar tubuh. Peningkatan jumlah radikal bebas disertai penurunan produksi antioksidan dalam tubuh dapat menyebabkan suatu keadaan yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan penyebab utama penuaan dini dan timbulnya berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, penyakit jantung, alzheimer. Oleh karena itu diperlukam antioksidan yang cukup dan optimal sehingga dapat menghambat proses terjadinya stres oksidatif (Riady, 2014).

Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki banyak keanekaragaman hayati berupa buah-buahan dan sayur mayur yang kaya akan antioksidan alami yang terkandung di dalamnya. Salah satu buah tersebut adalah buah Manggis (*Garcinia Mangostana*) yang penyebarannya masih terbatas di sekitar garis khatulistiwa. Kulit buah manggis yang selama ini dibuang ternyata banyak mengandung senyawa antioksidan yang berfungsi sebagai penetralisir radikal bebas (Utami *et al.*, 2017).

*Xanthone* merupakan senyawa antioksidan dengan kadar tertinggi yang terkandung pada kulit buah manggis. *Xanthone* dapat menghambat proses degenerasi sel dan merangsang regenerasi (pemulihan) sel tubuh yang rusak dengan mekanisme kerja mengikat oksigen bebas yang tidak stabil (radikal bebas). Senyawa *xanthone* akan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dengan merangsang sel pembunuh alami (*natural killer cell* atau *NK cell*) yang berfungsi membunuh sel kanker yang masuk dalam tubuh. (Miryanti *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian tersebut, diharapkan ekstrak kulit buah manggis mampu dimanfaatkan untuk menetralkan radikal bebas yang berasal dari asap obat nyamuk bakar, sehingga mampu menurunkan jumlah kerusakan jaringan paru-paru kecil yang terpapar asap obat nyamuk bakar.

## **1.2. Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian paparan asap obat nyamuk bakar terhadap kerusakan struktur histologis paru kecil?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kerusakan struktur histologis paru kecil yang diinduksi asap obat nyamuk bakar?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.1.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.

#### **1.1.2. Tujuan Khusus.**

1. Mengetahui pengaruh obat nyamuk bakar terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit
2. Mengetahui pengaruh pemberian dosis bertingkat ekstrak kulit manggis terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.1.1. Manfaat bagi peneliti**

Mendapatkan pengalaman dan pengetahuan mengenai tata cara penulisan karya ilmiah yang baik serta mengetahui pengaruh pemberian dan perubahan gambaran histologi paru mencit pada pemberian ekstrak kulit manggis yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.

#### **1.1.2. Manfaat bagi masyarakat**

Memberikan informasi mengenai pengaruh yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan buah manggis sebagai alternatif pengobatan di masyarakat terhadap paru.



### **1.1.3. Manfaat bagi peneliti lain**

Memberi gambaran untuk melakukan penelitian yang lebih baik dan mendalam mengenai pengaruh penggunaan ekstrak kulit buah manggis terhadap organ lain.

### **1.1.4. Manfaat bagi lembaga terkait**

Memberikan informasi mengenai pengaruh yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan ekstrak kulit buah manggis pada masyarakat Bandar Lampung sehingga dapat menjadi pertimbangan bagi lembaga tersebut dalam mengambil kebijakan penggunaan kulit buah manggis sebagai obat tradisional.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Anatomi Paru**

Paru merupakan salah satu organ vital yang memiliki fungsi sebagai alat respirasi dalam tubuh yang memiliki peran untuk terjadinya pertukaran oksigen (O<sub>2</sub>) dengan karbon dioksida (CO<sub>2</sub>). Paru merupakan organ yang berbentuk piramid (kerucut) dengan konsistensi seperti spons dan berisi udara yang terletak di rongga toraks. Paru merupakan jalinan atau susunan bronkus, bronkiolus, bronkiolus respiratorius, alveoli, sirkulasi paru, saraf dan sistem limfatik (Sloane, 2003).

Paru berada dalam rongga thorax yang dilindungi oleh tulang sternum, *costae* dan *cartilago costalis*. Paru terdiri atas 3 lobus dextra dan 2 lobus sinistra. Pada paru kanan terdiri dari lobus superior, lobus medius dan lobus inferior. Sedangkan pada paru kiri hanya terdapat lobus superior dan lobus inferior. Lobus superior paru kiri beranalog dengan lobus medius paru kanan yang disebut sebagai lingula pulmonis. Di antara lobus paru kanan terdapat dua fissura, yakni fissura horizontalis dan fissura obliq, sedangkan diantara lobus superior dan lobus inferior paru kiri

terdapat *fissura obliqua*. Tiap paru memiliki apeks yang mencapai ujung sternal kosta pertama dan juga memiliki basis paru yang terletak di diafragma. Paru memiliki hilus yang dibentuk oleh arteri pulmonalis, vena pulmonalis, bronkus, arteri bronkialis, vena bronkialis, pembuluh limfe, persarafan, dan kelenjar limfe (Moore *et al.*, 2009).

Paru dibungkus oleh membran serosa yang disebut pleura. Pleura yang melapisi rongga dada disebut pleura parietalis sedangkan pleura yang menyelubungi paru disebut pleura visceralis. Di antara pleura parietalis dan pleura visceralis terdapat suatu lapisan tipis cairan pleura yang berfungsi untuk memudahkan permukaan bergerak selama pernapasan dan untuk mencegah pemisahan thoraks dan paru (Price and Wilson, 1995).

## **2.2. Fisiologi Paru**

Udara didistribusikan ke dalam paru melalui trakea, bronkus, dan bronkiolus. Fungsi saluran pernapasan adalah menjaga saluran tetap terbuka agar udara dapat keluar dan masuk alveoli dengan mudah. Untuk mempertahankan trakea agar tidak kolaps, terdapat cincin kartilago multipel yang mengelilingi trakea pada kira-kira lima perenam panjang trakea. Pada dinding bronkus, terdapat lempeng kartilago yang kecil dan melengkung, yang mempertahankan rigiditas namun tetap memungkinkan pergerakan yang cukup agar paru dapat mengembang dan mengempis. Bronkiolus dicegah agar tidak kolaps bukan melalui rigiditas dindingnya.

Namun, bronkiolus akan dilebarkan oleh tekanan transpulmonal yang sama yang mengembangkan alveoli. Dengan demikian, bila alveoli melebar, bronkiolus juga melebar tetapi tidak selebar alveoli (Guyton and Hall, 2007).

Fungsi utama paru yaitu sebagai tempat pertukaran gas antara udara atmosfer dan darah. Paru diibaratkan sebagai sebuah pompa mekanik yang memiliki fungsi ganda, yaitu menghisap udara atmosfer ke dalam paru yang disebut sebagai mekanisme inspirasi dan mengeluarkan udara alveolus dari dalam tubuh atau disebut juga dengan mekanisme ekspirasi (Guyton and Hall, 2007).

Paru-paru dapat dikembang-kempiskan melalui dua cara, yaitu dengan gerakan naik turunnya diafragma untuk memperbesar atau memperkecil rongga dada, dan dengan mengangkat dan menekan tulang iga untuk memperbesar atau memperkecil diameter anteroposterior rongga dada. Selama inspirasi, kontraksi diafragma menarik permukaan bawah paru ke arah bawah. Kemudian selama ekspirasi, diafragma berelaksasi, dan sifat rekoil elastik paru (*elastic recoil*), dinding dada, dan struktur abdomen akan menekan paru-paru dan mengeluarkan udara. Metode kedua untuk mengembangkan paru adalah dengan mengangkat rangka iga. Pengembangan paru dapat terjadi karena pada posisi istirahat, iga akan miring ke bawah dengan demikian sternum turun ke belakang ke arah kolumna vertebralis. Namun, bila rangka iga diangkat, tulang iga

langsung maju sehingga sternum juga bergerak ke depan menjauhi spinal, membuat jarak anteroposterior dada diperbesar kira-kira 20% selama inspirasi maksimum dibandingkan selama ekspirasi. Otot yang berfungsi mengangkat rangka iga adalah otot *interkostalis eksterna*, dan otot-otot yang membantunya yaitu *sternokleidomastoideus* yang berfungsi mengangkat sternum keatas dan serratus anterior yang mengangkat sebagian besar iga serta *skalenus* yang mengangkat dua iga pertama. Otot-otot yang menarik rangka iga ke bawah selama ekspirasi adalah *interkostalis internus* dan *rektus abdominis* yang mempunyai fungsi menarik iga-iga bagian bawah ke arah bawah dan sekaligus bersama dengan otot-otot abdomen lainnya menekan isi abdomen ke atas kearah diafragma (Guyton and Hall, 2007).

### **2.3. Histologi Sistem Pernafasan**

Sistem pernapasan dibagi menjadi struktur saluran napas atas dan bawah. Secara fungsional, struktur-struktur tersebut membentuk bagian konduksi sistem, yang terdiri atas rongga hidung, nasofaring, laring, trakea, bronki, bronkiolus, dan bronkiolus terminalis sedangkan bagian respiratorik (tempat berlangsungnya pertukaran gas), yang terdiri atas bronkiolus respiratorius, ductus alveolaris, dan alveoli. Bagian konduksi memiliki dua fungsi utama: yaitu menyediakan sarana bagi udara yang keluar masuk paru dan mengondisikan udara yang dihirup tersebut (Junquiera, 2012).

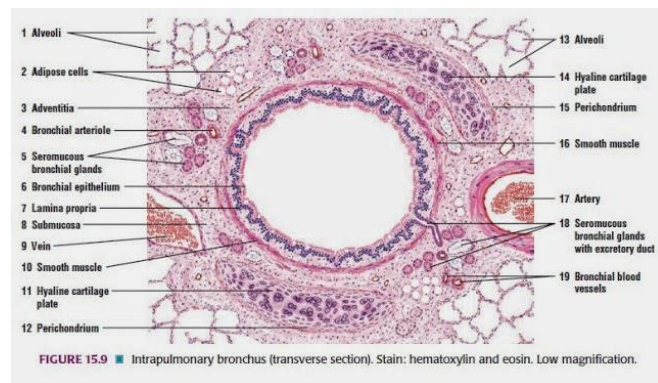
### **2.3.1. Struktur Histologis Paru**

Trakea terbagi menjadi dua bronkus primer beserta arteri, vena, dan pembuluh limfe yang memasuki paru di hilus. Setelah memasuki paru, bronkus primer menyusur ke bawah dan luar membentuk tiga bronkus sekunder (lobaris) di paru kanan dan dua buah di paru kiri yang masing-masing memasok sebuah lobus paru. Bronkus lobaris bercabang membentuk bronkus tersier (segmental). Bronkus tersier membentuk bronkus yang paling kecil disebut bronkiolus dengan cabang terminalnya. Setiap bronkiolus membentuk lima sampai tujuh bronkiolus terminalis. Lobulus paru berbentuk piramida dengan apeks yang berhadapan dengan hilus paru. Setiap lobulus paru dibatasi oleh septa jaringan ikat (Junquiera, 2012).

#### **2.3.1.1. Bronkus**

Mukosa bronkus secara struktural mirip dengan mukosa trakea, tetapi berbeda dengan susunan kartilago dan otot polosnya. Seiring dengan mengecilnya diameter bronkus maka cincin kartilago yang mengelilingi lumen bronkus digantikan dengan lempeng kartilago hialin. Pada lamina propia bronkus terdapat berkas menyilang otot polos yang tersusun spiral. Lamina propia ini mengandung serat elastin dan mempunyai banyak kelenjar serosa dan mukosa, dan ditemukannya limfosit di dalam lamina propia dan di antara sel-sel epitel. Seiring dengan

mengcilnya bronkus dan berkurangnya kartilago dan jaringan ikat lainnya maka serat elastin, otot polos, dan MALT relatif bertambah banyak.



**Gambar 1.** Bronkus (Segmental) Tersier

### 2.3.1.2. Bronkiolus

Bronkiolus adalah jalan nafas intralobular berdiameter 5mm atau kurang tetapi tidak memiliki kartilago dan kelenjar dalam mukosanya. Semakin memendek dan sederhana bronkiolus akan terjadi perubahan epitel dari epitel bertingkat silindris bersilia (pada bronkiolus ukuran besar) menjadi epitel selapis silindris bersilia atau selapis kuboid di bronchiolus terminalis yang lebih kecil. Terdapat pula sel neuroendokrin yang menghasilkan serotonin dan peptida lain untuk mengatur tonus otot polos. Lamina propria bronkiolus terdiri atas otot polos dan serat elastin (Junqueira, 2012).

### **2.3.1.3. Bronkiolus Terminalis**

Bronkiolus bercabang menjadi bronkiolus terminalis yang lebih kecil dengan diameter 1 mm atau kurang. Bronkiolus terminalis adalah saluran terkecil untuk menghantarkan udara. Bronkiolus terminalis dilapisi oleh epitel selapis silindris. Bronkiolus terminalis tidak mengandung lempeng tulang rawan , kelenjar bronkialis dan sel goblet. Adanya kontraksi otot polos menyebabkan lipatan mukosa bronkiolus terminalis lebih menonjol (diFiore, 2010).

### **2.3.1.4. Bronkiolus respiratorius**

Bronkiolus terminalis akan bercabang menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius yang berfungsi sebagai daerah peralihan antara bagian konduksi dan bagian respiratorik sistem pernafasan. Mukosa bronkiolus respiratorius secara struktural mirip dengan mukosa bronkiolus terminalis kecuali dindingnya yang diselingi oleh banyak alveolus tempat terjadinya pertukaran gas. Bronkiolus respiratorius dilapisi oleh epitel kuboid bersilia dan sel Clara (Junqueira, 2012).

### **2.3.1.5. Ductus Alveolaris**

Bronkiolus respiratorius bercabang menjadi saluran yang disebut ductus alveolaris. Ductus alveolaris dan alveolus



dilapisi oleh sel alveolus gepeng. Duktus alveolaris bermuara ke dalam atrium di dua saccus alveolaris atau lebih. Serat elastin dan retikular mengelilingi muara atrium, saccus alveolaris, dan alveoli. Serat-serat elastin tersebut akan mengembang saat inspirasi dan berkontraksi secara pasif selama ekspirasi. Serat retikular berfungsi sebagai penunjang mencegah pengembangan berlebih dari kerusakan kapiler-kapiler halus dan septa alveolar yang tipis (Junqueira, 2012).

#### **2.3.1.6. Alveolus**

Alveolus merupakan evaginasi mirip kantong (berdiameter 200  $\mu\text{m}$ ) di bronchiolus respiratorius, ductus alveolaris, dan saccus alveolaris. Alveoli dilapisi oleh selapis tipis sel alveolus gepeng atau sel pneumosit tipe I. Alveoli yang berdekatan akan dipisahkan oleh septum interalveolare atau dinding alveolus. Septum interalveolare terdiri dari sel alveolus selapis gepeng, serat jaringan ikat halus dan fibroblas. Di alveoli juga ditemui sel alveolus besar atau pneumosit tipe II. Sel alveolus besar ini terletak diantara sel alveolus selapis gepeng di alveoli (diFiore, 2010)

## 2.4. Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

### 2.4.1. Taksonomi

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Sub Kelas	: <i>Dilleniidae</i>
Ordo	: <i>Guttiferales</i>
Famili	: <i>Guttiferae</i>
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> L.

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tanaman anggota famili *Clusiaceae* (*Guttiferae*) yang memiliki sekitar 35 genus dan lebih dari 800 spesies yang tersebar di daerah tropika. Tanaman ini berasal dari hutan tropis di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Malaysia atau Indonesia lalu menyebar ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Srilanka, Malagasi, Karibia, Hawaii dan Australia Utara. Tanaman manggis disebut sebagai “Ratu Buah” (*Queen of Fruits*) (Nugroho, 2007).

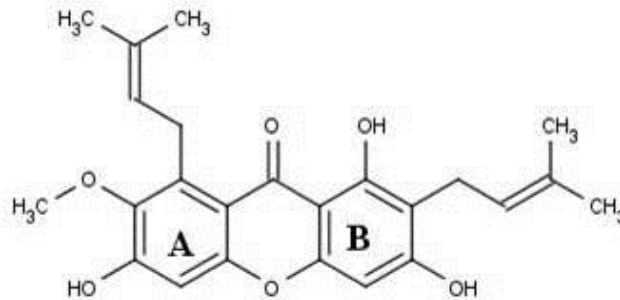


**Gambar 2.** Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.)

#### **2.4.2. Kandungan buah manggis**

Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan buah yang memiliki kandungan seperti serat, karbohidrat, vitamin A, vitamin B2, vitamin B6, vitamin C, zat besi, kalsium, dan kalium. Komponen kimia seluruh buah manggis yang paling besar pada kulitnya yaitu berkisar 70-75%, sedangkan daging buahnya 10-15% dan bijinya hanya 15-20 %. Kulit manggis memiliki beberapa kandungan kimia yaitu *alkaloid, sukrosa, alfa mangostin,  $\beta$ -mangostin, garcinone B, garcinone E, 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-di(3-metil-2-butenil)* yang disebut *xanthone*. Selain itu kulit manggis juga mengandung *topophyllin B, trapezifolixanthone, flavonoid epicatechin, dan gartanin*. Senyawa *xanthone,  $\alpha$  mangostin* dan  *$\beta$  mangostin* merupakan komponen terbesar kandungan kulit manggis. *Xanthone* memiliki gugus hidroksida yang efektif mengikat radikal bebas perusak sel tubuh. Kandungan antioksidan pada kulit manggis mencapai 17.000-20.000 unit per 100 gram lebih tinggi dibandingkan dengan stroberi yang nilai

ORAC-nya hanya 5.938 unit per 100 gram, sedangkan anggur hanya 1.100 unit per 100 gram (Yatman, 2012).



**Gambar 3.** Senyawa kimia *xanthone*

Berdasarkan struktur, *xanthone* (C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) merupakan senyawa polifenolik yang mempunyai struktur kimia yang mengandung cincin trisiklik aromatik, dimana struktur ini memiliki aktivitas biologik berupa antioksidan, anti inflamasi, anti kanker, anti bakteri, anti aging, anti depresi, anti migrain, analgesik, anti piretik, anti virus, anti jamur. (Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008).

Kadar *xanthone* berbeda tergantung pada kualitas buah, kadar *xanthone* terbesar yang didapatkan pada buah dengan kulit burik atau kasar yaitu 23,544 µg/g ekstrak, sedangkan pada buah besar dengan kulit mulus mengandung kadar *xanthone* sebesar 18,502 µg/g ekstrak, pada buah kecil sebesar 20,34 µg/g ekstrak dan buah yang mengandung getah kuning sebesar 15,239 µg/g (Kurniawati *et al.*, 2010).

**Tabel 1.** Kandungan nutrisi kulit buah manggis

Per 100 gram Komposisi	Jumlah
Air	62,50%
Lemak	0,63%
Protein	0,71%
Karbohidrat	35,61%
Total Gula	2,10%
Vitamin C	7,89%
Vitamin E	1,30%
Kalsium	0,70%
Fosfor	0,70%
Kalium	3,30%
<i>Xanthone</i>	34,9% mg/gr
Antosianin	6,2 mg/gr
Total Fenol	154,6 mg/gr

Sumber : Yunitasari, 2012

Kandungan antioksidan lain yang terdapat dalam kulit buah manggis antara lain antosianin, tanin, maupun asam fenolat. Senyawa antosianin berperan sebagai antioksidan dalam pencegahan penyakit neuronal, kardiovaskular, kanker dan diabetes. Sedangkan senyawa yang tergolong tanin adalah senyawa polifenol yang mempunyai aktivitas antioksidan, menghambat pertumbuhan tumor, sebagai anti diare dan anti hemorhodial, serta dapat menghambat enzim seperti reverse transkriptase dan DNA topoisomerase (Jawal, 2017).

### 2.4.3. Aktivitas Biologis Manggis

#### 2.4.3.1. Antioksidan

Mekanisme kerja ekstrak kulit manggis sebagai antioksidan dapat melalui 3 jalan yaitu, *superoxide free radical scavenging activity*, *inhibition of linoleic acid*

*peroxidation and radical scavenging activity*. Uji aktivitas antioksidan ekstrak kulit manggis dengan menggunakan metode *2,2 difenil-1-pikrilhidrazil* (DPPH) berdasarkan parameter nilai Inhibition Concentration 50 (IC50) didapatkan hasil sebesar 8,5539 µg/ml (<50 µg/ml) yang berarti aktivitas antioksidannya sangat kuat sehingga dapat berfungsi sebagai penangkal radikal bebas. *Xanthone* juga dapat menghambat produksi *pro-inflammatory cytokines*, sehingga meredakan proses inflamasi. (Srihari & Lingganingrum, 2015).

#### **2.4.3.2. Anti kanker**

Yukihiro Akao dan rekan dari *Gifu International Institute of Biotechnology*, membuktikan khasiat kulit manggis untuk menghambat pertumbuhan sel kanker darah (leukemia) dan kanker kolon. Hasil penelitian menyebutkan senyawa *alfamangostin* membunuh sel kanker dengan mekanisme apoptosis atau sel kanker membunuh dirinya sendiri. Senyawa *alfamangostin* akan memaksa sel memuntahkan cairan dalam mitokondria sehingga akibatnya sel ganas pun mati (Akao *et al.*, 2008).

#### **2.4.3.3. Anti bakteri**

Kulit manggis juga mempunyai aktivitas farmakologis sebagai anti mikroorganisme termasuk *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas*

aeuroginosa, Salmonella typhimurium, Enterococcus, Mycobacterium tuberculosis dan Propionibacterium acnes. Komponen yang berperan sebagai anti bakteri dalam pemeriksaan uji fitokimia adalah derivat *xanthone* seperti  $\alpha$ -,  $\gamma$ - $\beta$ - *mangostin*, *gartanin*, 1- dan 3- *isomangostin* (Priya *et al*, 2010). Senyawa *xanthone* juga memiliki aktivitas antibakteri terhadap streptococcus mutans (bakteri penyebab karies gigi) (Nugroho, 2007).

## 2.5. Obat Nyamuk Bakar

Obat nyamuk bakar merupakan obat anti nyamuk berbentuk *coil* (kumparan) yang memiliki berat rata-rata berkisar 12 gram dan massa pembakaran selama 7,5 sampai 8 jam pada setiap kumparannya.

### 2.5.1. Bahan aktif obat nyamuk bakar

*Pyrethrins* ialah insektisida utama dari *pyrethrum*. Jenis *pyrethroids* yang sering digunakan adalah *d-allethrin*, *transflutrin*, *bioallethrin*, *transflutrin*, *d-phenothrin*, *estbiothrin*, *cyphenothrin*. Zat aktif utama pada sebagian besar obat nyamuk adalah *pyrethrins* yaitu sebesar 0,3-0,4% dari total obat nyamuk. *Lethal dose pyrethroids* yaitu 750 mg/kg untuk anak-anak dan 1.000 mg/kg untuk orang dewasa (Nabilah, 2016).

*Allethrin* yang masuk ke dalam tubuh terurai dalam bentuk H<sub>2</sub>O, CO dan materi karbon lainnya. *Allethrin* dapat masuk ke tubuh

melalui tiga mekanisme, yaitu: terserap melalui kulit dengan atau tanpa menyebabkan luka pada kulit, termakan atau terminum bersama dengan makanan atau minuman (secara per oral) dan terhirup dalam bentuk gas. *Allethrin* diserap oleh paru dan masuk ke sirkulasi menuju ke hati selanjutnya terjadi proses detoksifikasi dan menghasilkan metabolit yang berperan sebagai radikal bebas berbahaya bagi tubuh. Jika *allethrin* masuk ke dalam tubuh secara inhalasi terus menerus dapat menyebabkan iritasi saluran nafas sehingga tidak terjadi lagi proses detoksifikasi secara sempurna. Paparan asap obat nyamuk bakar dalam jangka panjang dapat menyebabkan asma dan mengi terus-menerus pada anak-anak. (Wahjuni *et al.*, 2010).

### **2.5.2. Polutan dalam asap obat nyamuk bakar**

Hasil dari pembakaran obat nyamuk bakar yang tidak sempurna akan menghasilkan partikel submikrometer dalam jumlah besar dan polutan gas diantaranya yaitu *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *aldehydes*, karbonmonoksida (CO), karbondioksida (CO<sub>2</sub>), NO<sub>2</sub>, NO, NH<sub>3</sub> dan juga *fine particles* (partikel dengan diameter < 2,5 µm) (Chen *et al.*, 2008).

#### **a. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAHs)**

*Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAH) dihasilkan melalui pembakaran biomassa yang tidak sempurna yang mempunyai struktur cincin aromatik dalam jumlah banyak dan berat



molekul yang besar. Senyawa ini bersifat hidrofobik (takut air), tidak adanya gugus metil atau gugus reaktif lainnya untuk dapat diubah menjadi senyawa yang lebih polar akibatnya senyawa PAH sulit diekskresi dan terakumulasi pada jaringan hati, ginjal, adiposa atau lemak tubuh. Dikarenakan struktur molekul PAH menyerupai basa nukleat (adenosin, timin, guanin, dan sitosin) maka akan memudahkan molekul PAH menyisipkan diri pada untaian DNA akibatnya fungsi DNA akan terganggu (Mahardini *et al.*, 2010).

b. *Aldehydes* (4-metilpentanal)

*Aldehydes* merupakan senyawa organik yang mengiritasi saluran pernafasan bagian atas serta membran mukosa hidung dan faring yang menimbulkan sensasi rasa terbakar dan tercekik pada tenggorokan, bronkokonstriksi, dan batuk kronis. Emisi *formaldehyde* dari pembakaran satu kumparan obat nyamuk sama halnya dengan membakar 51 batang rokok. *Formaldehyde* juga akan mengganggu keseimbangan *mucosiliar clearance* (Chen *et al.*, 2008).

c. NO dan NO<sub>2</sub>

Toksistas racun gas NO<sub>2</sub> empat kali lebih kuat dibandingkan toksistas gas NO. Nilai ambang batas NO<sub>2</sub> sebesar 0,05

ppm/jam. Apabila terjadi paparan NO<sub>2</sub> secara terus menerus sebesar 0,1 ppm dalam waktu 1 jam dapat dengan cepat meningkatkan hipereaktivitas bronkus yang diukur dengan inhalasi metakolin. Hiperaktivitas bronkus merupakan etiologi terjadinya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Apabila NO<sub>2</sub> terakumulasi dalam jumlah banyak di paru akan menyebabkan pembengkakan pada alveolus paru sehingga penderita akan kesulitan bernafas (Arifa, 2010).

### **2.5.3. Pengaruh obat nyamuk bakar terhadap paru**

Senyawa kimia yang terkandung dalam asap obat nyamuk bakar masuk ke dalam saluran nafas akan menyebabkan respon inflamasi berupa neutrofil dan makrofag berkumpul di alveolus. Hal ini mengaktifkan transkripsi *nuclear factor kB* (NF-kB), yang mengaktifkan gen untuk faktor nekrosis tumor (TNF) dan interleukin-8 (IL-8). Hal ini kemudian menarik dan mengaktifkan neutrofil. Neutrofil yang berkumpul mengalami pengaktifan dan membebaskan granulanya, yang kaya akan beragam protease sel (elastase neutrofil, proteinase 3 dan katepsin G) sehingga terjadi kerusakan jaringan (Kumar *et al.*, 2007).

Neutrofil tersebut akan melakukan transmigrasi dari kapiler menuju jaringan dan membentuk *Transforming Growth Factor Receptor* (TGFR). Aktivasi GFR inilah yang mencegah terjadinya

apoptosis dari sel bersilia dan kemudian mengirim sinyal pada IL 13 untuk mendiferensiasikan sel silia berubah bentuk menjadi sel goblet. Pada saluran pernafasan bagian konduksi dan bagian respiratorik sebagian besar terdiri dari sel silia dimana apabila terjadi perubahan sel silia menjadi sel goblet yang berperan sebagai sintesis mukus maka akan terjadi hipersekresi mukus berlebihan . Proses inflamasi akibat hipersekresi mukus dan penebalan edematosa dapat menyebabkan penyempitan saluran napas sehingga dapat memicu terjadinya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Marlina, 2016).

Hasil dari pembakaran obat anti nyamuk bakar yang tidak sempurna dapat berperan sebagai radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel saluran napas, sehingga akan memicu terjadinya erosi sel sebagai upaya untuk mengganti sel-sel yang rusak tersebut. Hal ini menyebabkan terlepasnya sel epitel dari membrana basalis dan menyebabkan jumlah sel berkurang sehingga terjadi atrofi sel (Marlina, 2016).

## **2.6. Radikal Bebas**

Radikal bebas atau sering juga disebut senyawa oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*) merupakan suatu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan dalam orbital terluarnya sehingga sangat reaktif. Radikal bebas akan mengambil elektron dari molekul yang stabil di

dekatnya sehingga peristiwa ini menyebabkan pemutusan rantai. Reaksi berantai tersebut yang apabila terjadi di dalam tubuh dapat menimbulkan kerusakan sel yang berlanjut dan terus menerus (Wahdaningsih *et al.*, 2011).

Terbentuknya radikal bebas melalui dua cara, yaitu secara endogen, sebagai respon normal dari rantai peristiwa biokimia dalam sel (intrasel) maupun ekstrasel, dan secara eksogen, radikal bebas didapat dari polutan lingkungan, asap rokok, obat-obatan, dan radiasi ionisasi atau sinar ultra violet (Astuti, 2008).

Terdapat dua bentuk umum dari radikal bebas yaitu *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). *Reactive oxygen species* (ROS) yaitu molekul yang bukan hanya merupakan radikal oksigen, tetapi juga beberapa turunan oksigen yang non radikal (Halliwell dan Gutteridge, 1999). Radikal bebas dan senyawa ROS yang ada dalam tubuh dapat menyebabkan oksidasi lipid, oksidasi protein, DNA *strand break*, modifikasi basa DNA, dan modulasi ekspresi genetik. Termasuk ROS diantaranya ialah ion *superoxide* ( $O_2^-$ ), *hydrogen peroxide* ( $H_2O_2$ ), *hydroxyl radical* (OH), dan *peroxyl radical* (OOH). Sedangkan RNS sering dianggap sebagai subklas dari ROS, di antaranya ialah *nitric oxide* (NO), *nitrous oxide*, *peroxynitrite* ( $NO_3$ ), *nitroxyl anion* (HNO) dan *peroxynitrous acid* ( $HNO_3$ ) (Kothari *et al.*, 2010).

*Reactive oxygen species* atau ROS terbentuk sebagai produk sampingan dalam rantai transpor elektron pada mitokondria selama reaksi oksidasi fosforilasi. Reaksi Oksidasi fosforilasi bertujuan untuk membentuk energi dalam bentuk ATP. Pembentukan ATP tersebut membutuhkan O<sub>2</sub>, tetapi tidak semua O<sub>2</sub> berikatan dengan hidrogen untuk membentuk air, sekitar 4%–5% berubah menjadi radikal bebas. Kerusakan jaringan akibat serangan ROS dikenal dengan *stress oxidative*, sedangkan faktor yang dapat melindungi jaringan terhadap ROS disebut *antioxidant* (Marciniak *et al.*, 2009).

## **2.7. Stres Oksidatif**

Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang berkaitan dengan peningkatan kecepatan kerusakan sel akibat induksi oksigen dan turunannya (senyawa spesies oksigen reaktif/ROS). Kerusakan sel terjadi dikarenakan ketidakseimbangan antara pembentukan ROS dan aktivitas pertahanan enzim antioksidan. Ketidakseimbangan tersebut terjadi ketika pembentukan radikal bebas melebihi sistem pertahanan tubuh sehingga tidak mampu mendetoksifikasi radikal bebas, atau ketika terjadi penurunan proses detoksifikasi. Kondisi stress oksidatif mengakibatkan terjadinya peningkatan proliferasi, kerusakan sel, penuaan (*senescence*) dan bahkan sampai pada kematian sel (Astuti, 2008).

## 2.8. Antioksidan

Antioksidan adalah substansi senyawa yang mampu menetralkan atau menangkal dampak negatif oksidan dalam tubuh dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitasnya dapat segera dihambat. Reaksi oksidasi dapat menghasilkan radikal bebas dan memicu terjadinya reaksi rantai yang menyebabkan kerusakan sel, protein dan lemak. Antioksidan menghentikan reaksi berantai tersebut dengan cara melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif (Pazil, 2009).

Antioksidan dapat digolongkan menjadi antioksidan enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis disebut juga antioksidan primer atau antioksidan endogen, diantaranya meliputi *glutathione peroxidase* (GPx), katalase, dan *superoxide dismutase* (SOD). Sedangkan antioksidan non-enzimatis disebut juga antioksidan sekunder atau antioksidan eksogen yang larut dalam lemak, diantaranya meliputi tokoferol, karotenoid, flavonoid, quinon, dan bilirubin, sedangkan yang larut dalam air seperti asam askorbat, asam urat, protein pengikat logam dan protein pengikat heme (Prangdimurti, 2007).

## 2.9. Mencit (*Mus musculus L.*)

### 2.9.1. Taksonomi

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus L.</i> (Priyambodo,2003)

### 2.9.2. Biologi Mencit

Mencit (*Mus musculus L.*) termasuk hewan kelas mamalia. Mencit merupakan salah satu golongan hewan mamalia pengerat (Rodentia) yang bersifat omnivorus dan nokturnal. Ciri umum mencit memiliki berat 10-30 gram, panjang 6-10 cm dengan hidung runcing, ekor sama atau lebih panjang dari kepala dan badan dengan ukuran 7-11 cm. Pada ekor tidak ada rambut, memiliki telinga tegak, mata berwarna merah, rambut tubuh putih atau keabu-abuan dengan perut sedikit pucat (Kusumawati, 2004).

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40-80%. Hal-hal yang menyebabkan mencit banyak digunakan sebagai hewan percobaan adalah karena memiliki siklus hidup yang relatif pendek, dapat berkembang biak dengan cepat, variasi

genetiknya tinggi, mudah dipelihara dalam jumlah banyak serta sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik. Tempat untuk pemeliharaan mencit dijauhkan dari kebisingan dengan suhu ruangan 18° – 19° C dan kelembaban udara antara 30 – 70%. Biasanya mencit dapat hidup selama 1-2 tahun. (Suhanda, 2016).

## 2.10. Kerangka Teori

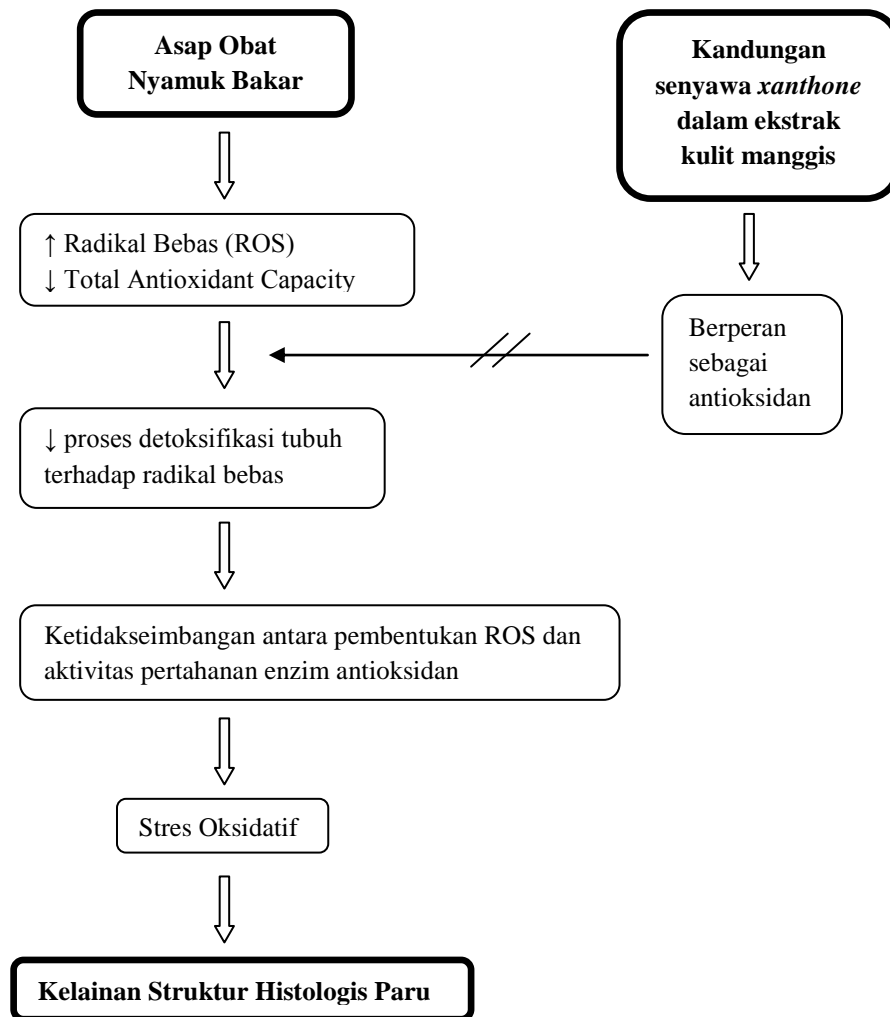
Polutan asap obat nyamuk bakar dapat menyebabkan radikal bebas. Radikal bebas atau sering juga disebut senyawa oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*) merupakan suatu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan dalam orbital terluarnya sehingga sangat reaktif. Radikal bebas akan mengambil elektron dari molekul yang stabil di dekatnya sehingga peristiwa ini menyebabkan pemutusan rantai (Wahdaningsih *et al.*, 2011). Normalnya tubuh manusia dapat menetralsir radikal bebas namun apabila jumlah peningkatan radikal bebas melebihi sistem pertahanan tubuh untuk menetralsir radikal bebas tersebut maka akan terjadi stres oksidatif (Akhiajun, 2010). Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan ROS dan aktivitas pertahanan enzim antioksidan. Ketidakseimbangan tersebut terjadi ketika pembentukan radikal bebas melebihi sistem pertahanan tubuh sehingga tidak mampu mendetoksifikasi radikal bebas, atau ketika terjadi penurunan proses detoksifikasi. Kondisi stress oksidatif mengakibatkan terjadinya



peningkatan proliferasi, kerusakan sel, penuaan (*senescence*) dan bahkan sampai pada kematian sel (Astuti, 2008).

Polutan asap obat nyamuk bakar dapat menyebabkan kelainan struktural jaringan berupa peningkatan sel goblet, atrofi sel dan erosi sel epitel atau silia pada trakhea dan penebalan septum interalveolar, pembesaran alveolus, serta thrombosis pada paru. Pengeluaran mediator-mediator inflamasi menyebabkan peningkatan sel goblet pada trakea dan memicu pengaktifan dan agregasi neutrofil akibatnya terjadi transmigrasi neutrofil dari kapiler menuju jaringan. Selanjutnya, neutrofil tersebut membentuk *Transforming Growth Factor Receptor* (TGFR). Aktivasi GFR mencegah apoptosis dari sel bersilia dan kemudian mengirim sinyal pada *interleukin-13* (IL 13) untuk mendiferensiasikan sel- sel bersilia berubah bentuk menjadi sel goblet berperan sebagai sintesis mukus. Proses inflamasi akibat hipereksresi mukus dan penebalan edematosa dapat menyebabkan penyempitan saluran napas sehingga dapat memicu terjadinya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Marlina, 2016).

Jumlah radikal bebas dalam tubuh dapat mengalami peningkatan yang diakibatkan salah satunya faktor polusi lingkungan yang menyebabkan sistem pertahanan tubuh yang ada tidak memadai, sehingga tubuh memerlukan antioksidan dari luar yang dapat melindungi dari serangan radikal bebas tersebut. *Xanthone* memiliki gugus hidroksida yang efektif mengikat radikal bebas perusak sel tubu

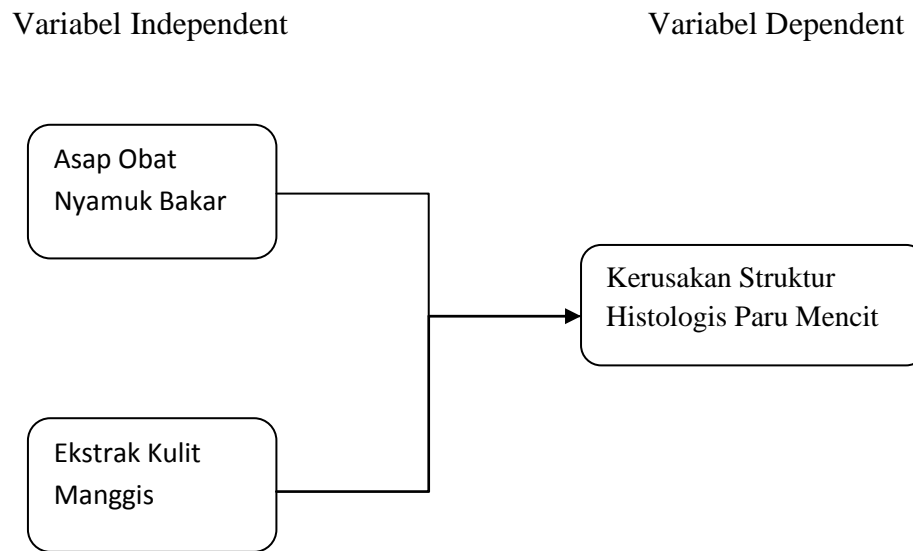


Keterangan :

- ↑ : Peningkatan
- ↓ : Penurunan
- // : Menghambat
- ▭ : Diteliti

**Gambar 4.** Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Kerusakan Struktur Histologis Paru Mencit Yang Diinduksi Asap Obat Nyamuk Bakar

## 2.11. Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

## 2.12. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, hipotesis penelitian ini sebagai berikut:

1. Terdapat pengaruh paparan asap obat nyamuk bakar terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit.
2. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah desain eksperimental murni (*true experimental designs*) laboratorium yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group designs*.

#### **3.2. Tempat dan Waktu**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2017 dan dilakukan di beberapa tempat antara lain :

- a. *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk proses paparan hewan coba terhadap asap obat nyamuk bakar.
- b. Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk pembuatan preparat.

#### **3.3. Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah mencit berumur 8-12 minggu yang diperoleh dari laboratorium Palembang Tikus Center (PTC).

### 3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian sebanyak 20 ekor yang dipilih secara acak yang dibagi dalam 5 kelompok, sesuai dengan rumus Frederer :

Rumus Frederer:

Keterangan:

$t(n-1) = 15$  dimana  $t$  = jumlah kelompok perlakuan dan  $n$  = jumlah sampel tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan sehingga perhitungan sampel menjadi:

$$5(n-1) = 15$$

$$5n - 5 = 15$$

$$5n = 20$$

$$n = 4$$

Berdasarkan perhitungan sampel yang digunakan sejumlah 4 ekor mencit pada masing-masing kelompok percobaan dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 5 kelompok sehingga penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit dari populasi yang ada. Namun untuk mengantisipasi terjadinya mencit yang mati maka dilakukan koreksi dengan :

Keterangan:

$N$  = Besar sampel koreksi

$n$  = Besar sampel awal

$$N = n / (1-f)$$

$f$  = Perkiraan proporsi dropout sebesar 10%

Sehingga,

$$N = n / (1-f)$$

$$N = 4 / (1-10\%)$$

$$N = 4 / (1-0,1)$$

$$N = 4 / 0,9$$

$$N = 4,44 \text{ (dibulatkan menjadi 5)}$$

Kesimpulan sampel yang digunakan tiap kelompok percobaan sebanyak 5 ekor. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit yang dibagi kedalam 5 kelompok percobaan.

### **3.4. Kriteria Penelitian**

#### **3.4.1. Kriteria Inklusi**

- a. Mencit jantan galur murni balb/c
- b. Sehat (tidak tampak sakit, penampakan rambut tidak kusam, rontok, atau botak, dan bergerak aktif)
- c. Berat badan sekitar 20-30 gram
- d. Berjenis kelamin jantan
- e. Berusia sekitar  $\pm$  8-12 minggu

#### **3.4.2. Kriteria eksklusi**

- a. Sakit (penampakan rambut kusam, rontok atau botak dan aktivitas kurang atau tidak aktif, keluarnya eksudat yang tidak normal dari mata, mulut, anus, genital)
- b. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi.

### 3.5. Bahan dan Alat Penelitian

#### 3.5.1. Bahan Penelitian

Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu : mencit jantan galur balb/c, ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.), obat nyamuk bakar, pakan standar untuk mencit balb/c, ketamin (anestetik).

#### 3.5.2. Bahan Kimia

Bahan yang digunakan untuk pembuatan preparat histopatologi dengan metode paraffin meliputi: larutan formalin 10% untuk fiksasi, etanol, alkohol absolut, alkohol 70%, alkohol 96%, xylol, entelan dan pewarna Hematoksilin dan Eosin.

#### 3.5.3. Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

- a. Kandang mencit beserta alat minum dan tempat makan
- b. Neraca analitik *Metler Toledo* dengan tingkat ketelitian 0,01 g
- c. Sonde lambung
- d. Minor set sebagai alat untuk mengambil organ paru mencit
- e. Alat untuk membuat preparat histologi: mikrotom, oven, cetakan paraffin, *deck glass*, *object glass*.
- f. Kapas dan alkohol.

Alat pemeriksaan mikroskopis:

Mikroskop, objek glass, cairan emersi.

### 3.6. Variabel penelitian

#### 3.6.1. Variabel bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah ekstrak kulit buah manggis

#### 3.6.2. Variabel terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah gambaran histologis paru mencit yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar

#### 3.6.3. Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini akan disajikan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Definisi Operasional

Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak kulit buah manggis	Kulit buah manggis yang telah diekstrak.	Neraca Analitik	Dosis bertingkat dalam penelitian K = 0 mg P1 = 5,6 mg P2 = 11,2 mg P3 = 22,4 mg	Ordinal
Gambaran histologis paru	Gambaran kerusakan paru mencit dilihat dengan melakukan pengamatan pada sediaan histologis dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x pada setiap lapang pandang. Skor tiap lapang pandang merupakan penjumlahan dari oedema alveolus, destruksi septum alveolar dan infiltrasi sel radang.	Mikroskop Cahaya	Penilaian kerusakan paru dihitung dari nilai rerata total scoring derajat kerusakan alveolus paru pada pengamatan dengan 5 lapang pandang.	Numerik

(Anggraini,2014)



Derajat kerusakan paru ditentukan dengan adanya oedema alveolus, infiltrasi sel radang, destruksi septum alveolar (Hansel and Barnes, 2004)

**a. Oedema alveolus**

Dengan skoring :

0 = tidak terjadi perubahan struktur histologi

1 = oedem alveolus pada kurang dari sepertiga dari seluruh lapangan pandang

2 = oedem alveolus pada sepertiga hingga dua per tiga dari seluruh lapangan pandang

3 = oedem alveolus pada lebih dari dua per tiga dari seluruh lapangan pandang

**b. Infiltrasi sel radang**

Dengan skoring :

0 = tidak terjadi perubahan struktur histologis

1 = infiltrasi sel radang pada kurang dari sepertiga dari seluruh lapangan pandang

2 = infiltrasi sel radang pada sepertiga hingga dua per tiga dari seluruh lapangan pandang

3 = infiltrasi sel radang pada lebih dari dua per tiga dari seluruh lapangan pandang

**c. Destruksi septum alveolar**

Dengan skoring :

0 = tidak terjadi perubahan struktur histologis

1 = destruksi septum alveolar pada kurang dari sepertiga dari seluruh lapangan pandang

2 = destruksi septum alveolar pada sepertiga hingga dua per tiga dari seluruh lapangan pandang

3 = destruksi septum alveolar pada lebih dari dua per tiga dari seluruh lapangan pandang

### **3.7. Prosedur Penelitian**

#### **3.7.1. Pembagian Kelompok**

Seluruh hewan coba dibagi secara *random* (acak) kedalam lima kelompok percobaan. Kelompok percobaan pertama adalah kelompok kontrol 1 (K1) yang tidak diberi paparan asap obat nyamuk bakar dan tidak diberikan ekstrak kulit manggis. Kelompok kontrol 2 (K2) dipaparkan oleh asap obat nyamuk bakar selama 8jam/hari tetapi tidak diberikan ekstrak kulit manggis. Kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 (P1, P2 dan P3) dipaparkan dengan asap obat nyamuk bakar dan diberikan ekstrak etanol kulit manggis dengan dosis berturut-turut 5,6 mg, 11,2 mg, dan 22,4 mg selama 21 hari.

#### **3.7.2. Prosedur Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Manggis**

Kulit buah manggis yang akan diekstrak berasal dari Laboratorium Fito Farmaka Institut Pertanian Bogor (IPB). Pembuatan ekstrak kulit buah manggis dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas MIPA Universitas Lampung. Etanol 70% digunakan

sebagai pelarut dalam proses pembuatan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). Menurut (Sulistianto *et al.*, 2004), ekstraksi dimulai dari penimbangan kulit manggis kemudian selanjutnya seluruh bagian tumbuhan dikeringkan dalam almari pengering lalu dibuat serbuknya dengan menggunakan *blender* atau mesin penyerbuk lainnya. Etanol dengan kadar 70% ditambahkan untuk melakukan ekstraksi dari serbuk selama kurang lebih 2 jam kemudian dilanjutkan maserasi selama 24 jam. Metode maserasi dengan cara bahan yang telah dihaluskan kemudian direndam dengan pelarut. Rendaman dilakukan dalam ruangan tertutup untuk melindungi dari cahaya dan udara bebas. Selanjutnya akan diperoleh filtrat dan residu pada tahap filtrasi. Filtrat yang didapatkan diteruskan ke dalam tahap evaporasi dengan menggunakan *Rotary evaporator* pada suhu 40 °C sehingga akhirnya dapat diperoleh ekstrak kering.

### **3.7.3. Cara perhitungan dosis ekstrak kulit manggis**

Dosis kulit manggis pada penelitian yang menggunakan kelompok tikus sebagai hewan coba adalah 200mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB, dimana dosis tersebut dapat mempengaruhi sel yang rusak. (Sargowo *et al.*, 2013).

#### **1. Dosis untuk kelompok III**

$200 \text{ mg/KgBB} \times 0,2 \text{ kg(berat tikus dalam 200gr)} = 40 \text{ mg}$   
(dosis tikus).

Dikonversikan ke mencit =  $40 \text{ mg} \times 0,14 = 5,6 \text{ mg}/20\text{gr}$

2. Dosis untuk kelompok IV

$400 \text{ mg}/\text{KgBB} \times 0,2 \text{ Kg} = 80 \text{ mg}$

Dikonversikan ke mencit :  $80 \text{ mg} \times 0,14 = 11,2 \text{ mg}/20\text{gr}$

3. Dosis untuk kelompok V

$800 \text{ mg}/\text{KgBB} \times 0,2 \text{ Kg} = 160 \text{ mg}$

Dikonversi ke mencit :  $160 \text{ mg} \times 0,14 = 22,4 \text{ mg}/20\text{gr}$

Penentuan dosis untuk masing-masing kelompok perlakuan ditetapkan berdasarkan atas rata-rata berat badan hewan uji (mencit) yaitu sekitar 20 gr. Dalam penelitian ini, pada kelompok kontrol normal dan kontrol negatif tidak diberikan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L).

#### 3.7.4. Paparan asap obat nyamuk bakar

Pada penelitian sebelumnya pemaparan obat nyamuk bakar dilakukan selama 8 jam/hari dalam kurun waktu selama 21 hari untuk mengetahui gambaran mikroskopis paru mencit setelah pemberian ekstrak buah naga putih. Cara pemaparan obat nyamuk bakar antara lain sebagai berikut :

- a. Hewan coba (mencit) ditempatkan pada kandang hewan sesuai dengan kelompok masing-masing.
- b. Asap berasal dari pembakaran obat nyamuk bakar yang mempunyai bahan aktif *d-allethrin* 0,3%.

- c. Sebelum dilakukan pemberian paparan asap obat nyamuk bakar, hewan coba akan dipindahkan dalam kandang khusus berupa kotak yang didalamnya terdapat jeruji pembatas untuk memisahkan hewan coba dengan obat nyamuk bakar.
- d. Dengan begitu hewan coba dapat secara langsung terkena paparan asap obat nyamuk bakar.
- e. Kandang pada hewan coba perlakuan memiliki jalur ventilasi udara yang berfungsi untuk menjaga kestabilan aliran udara keluar masuk kandang hewan coba.

Pemberian paparan asap obat nyamuk bakar dilakukan selama 8 jam dalam sehari dengan pemberian paparan mulai pukul 08.00 dan berakhir pukul 16.00. Pemberian paparan ini dilakukan selama 21 hari (Marlina, 2016).

### **3.7.5. Prosedur Pengambilan Bagian Paru**

Dilakukan pembedahan organ toraks setelah itu diambil paru mencit untuk pembuatan sediaan mikroskopis. Sampel paru yang telah diambil difiksasi dengan alkohol 10% selama 3 jam, kemudian sampel tersebut dibuat dalam bentuk sediaan mikroskopis dengan menggunakan metode parafin dan menggunakan pewarnaan Hematoksiklin Eosin (HE).

### 3.7.6. Prosedur Operasional Pembuatan Slide

Metode pembuatan preparat Histologi Laboratorium Patologi Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (Anggraini, 2014)

#### a. *Fixation*

1. Spesimen berupa potongan bagian organ paru yang telah dipotong secara representative kemudian difiksasi dengan formalin 10% selama 3 jam.
2. Kemudian dicuci dengan air mengalir sebanyak 3–5 kali.

#### b. *Trimming*

1. Organ dikecilkan hingga ukuran  $\pm 3$  mm.
2. Kemudian dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

#### c. *Dehidrasi*

1. Pengeringan air dengan meletakkan *tissue cassette* pada kertas tisu.
2. Dehidrasi dengan cara sebagai berikut :
  - a) Pemberian alkohol 70% selama 0,5 jam
  - b) Pemberian alkohol 96% selama 0,5 jam
  - c) Pemberian alkohol 96% selama 0,5 jam
  - d) Pemberian alkohol 96% selama 0,5 jam
  - e) Pemberian alkohol absolut selama 1 jam
  - f) Pemberian alkohol absolut selama 1 jam

g) Pemberian alkohol absolut selama 1 jam

h) Pemberian alkohol *xylol* 1:1 selama 0,5 jam

**d. *Clearing***

*clearing* dilakukan dengan tujuan untuk membersihkan sisa alkohol dengan menggunakan *xylol* I dan II, masing-masing selama 1 jam.

**e. *Impregnasi***

*Impregnasi* dilakukan dengan menggunakan *paraffin* selama 1 jam dalam oven dengan suhu 65° C

**f. *Embedding***

1. Sisa *paraffin* yang ada pada *pan* dibersihkan dengan cara memanaskan di atas api dan diusap dengan kapas.
2. Kemudian *Paraffin* cair disiapkan dengan memasukkan *paraffin* ke dalam cangkir logam dan dimasukkan dalam oven dengan suhu diatas 58° C.
3. *Paraffin* dalam bentuk cair dituangkan ke dalam *pan*.
4. Lalu dipindahkan satu per satu dari *tissue cassette* ke dasar *pan* dengan mengatur jarak yang satu dengan yang lainnya.
5. *Pan* dimasukkan ke dalam wadah berisi air.

6. *Paraffin* yang berisi potongan paru yang telah dipotong dilepaskan dari *pan* dengan memasukkannya ke dalam suhu  $4-6^{\circ}$  C beberapa saat. Selanjutnya *Paraffin* dipotong sesuai dengan letak jaringan yang ada dengan menggunakan skalpel atau pisau hangat dan diletakkan pada balok kayu, diratakan pinggirnya, dan dibuat ujungnya sedikit meruncing.
7. Memblok *paraffin*, selanjutnya lakukan pemotongan dengan menggunakan mikrotom

**g. Cutting**

1. Pemotongan dilakukan pada ruangan yang cukup dingin.
2. Sebelum melakukan pemotongan, blok *paraffin* didinginkan terlebih dahulu di lemari es
3. Setelah itu dilakukan pemotongan kasar dan dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan sebesar 4–5 mikron. Pemotongan dilakukan dengan menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*.
4. Lembaran potongan yang paling baik akan diapungkan pada air dan kerutannya dihilangkan dengan cara menekan salah satu sisi lembaran



jaringan tersebut dengan ujung jarum dan sisi yang lain ditarik menggunakan kuas runcing.

5. Lembaran jaringan tersebut dipindahkan ke dalam *water bath* suhu  $60^{\circ}\text{C}$  selama beberapa detik sampai mengembang secara sempurna.
6. Lembaran jaringan tersebut dengan gerakan menyendok diambil dengan *slide* bersih dan ditempatkan di tengah atau pada sepertiga atas ataupun bawah.
7. Slide yang berisi jaringan selanjutnya ditempatkan pada inkubator dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam sampai jaringan melekat sempurna.

#### **h. Staining**

Setelah jaringan melekat sempurna pada *slide* selanjutnya dipilih *side* yang paling baik dan secara berurutan memasukkan *slide* ke dalam zat kimia dibawah ini dengan waktu sebagai berikut.

1. Dilakukan deparafinisasi dalam:
  - a) Larutan *xylol* I selama 5 menit.
  - b) Larutan *xylol* II selama 5 menit.
  - c) Etanol absolut selama 1 jam.
2. Hidrasi dalam:
  - a) Alkohol 96% selama 2 menit
  - b) Alkohol 70% selama 2 menit,

- c) Air selama 10 menit.
3. Pulasan inti dibuat dengan menggunakan:
- a) Harris Hematoksilin selama 15 menit.
  - b) Lalu dibilas dengan air mengalir.
  - c) Selanjutnya diwarnai dengan eosin selama maksimal 1 menit.
4. Kemudian dehidrasi dengan menggunakan:
- a) alkohol 70% selama 2 menit.
  - b) alkohol 96% selama 2 menit.
  - c) alkohol absolut selama 2 menit.
5. Penjernihan dengan menggunakan :
- a) *xylol* I selama 2 menit.
  - b) *xylol* II selama 2 menit

**i. *Mounting* dengan entelan dan tutup dengan *deck glass***

Setelah pewarnaan selesai, kemudian *slide* ditempatkan di atas kertas tisu pada tempat datar lalu ditetesi dengan bahan *mounting*, yaitu entelan, dan langsung ditutup dengan *deck glass*, cegah jangan sampai terbentuk gelembung udara.

**j. *Slide* dibaca dengan mikroskop**

*Slide* diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 1000x menggunakan minyak emersi. Preparat histologi dikirim ke laboratorium Histologi untuk

dikonsultasikan dengan ahli Histologi. Pengamatan mikroskopis dilakukan oleh peneliti sendiri.

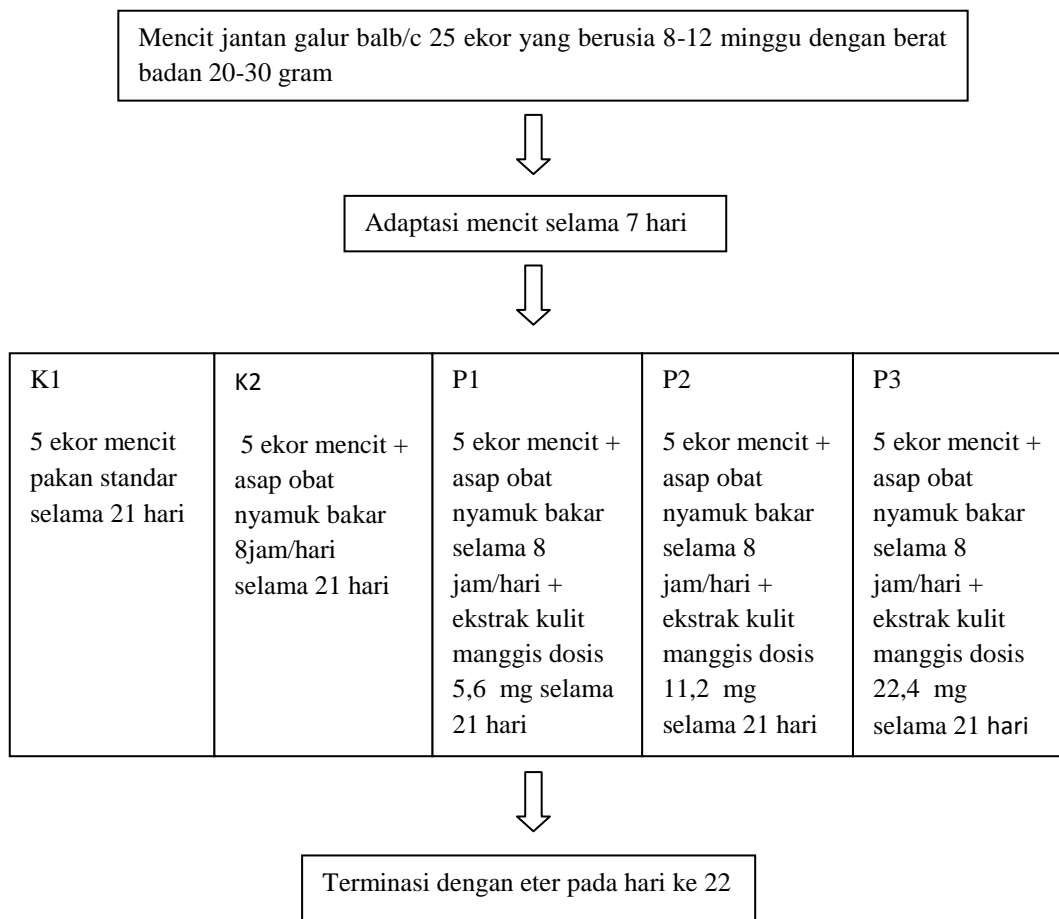
### **3.7.7. Prosedur pengumpulan data**

Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan berusia 8-12 minggu dengan berat badan 20-30 gram yang telah diaklimatisasi dan diberi makan dan minum standar yang sama selama tujuh hari (termasuk masa adaptasi hewan coba), kemudian dikandangkan per kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor mencit. Kelompok kontrol satu (K1) adalah kelompok mencit yang tidak diberi perlakuan apapun hanya makanan dan minuman standar. Kelompok kontrol dua (K2) adalah kelompok mencit yang diberikan paparan asap obat anti nyamuk bakar 8 jam, makanan dan minuman standar selama 21 hari. Kelompok perlakuan satu (P1) adalah kelompok mencit yang diberi paparan asap obat anti nyamuk bakar 8 jam dan diberi perlindungan ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 5,6 mg serta makanan dan minuman standar selama 21 hari. Kelompok perlakuan dua (P2) adalah kelompok mencit yang diberi paparan asap obat anti nyamuk bakar 8 jam dan diberi perlindungan ekstrak kulit buah manggis dengan dosis 11,2 mg serta makanan dan minuman standar selama 21 hari. Kelompok perlakuan tiga (P3) adalah kelompok mencit yang diberi paparan asap obat anti nyamuk bakar 8 jam dan diberi ekstrak kulit buah manggis dengan dosis

22,4 mg serta makanan dan minuman standar selama 21 hari. Hari ke- 22, semua mencit pada penelitian diterminasi dengan eter dan dislokasi servikal kemudian dilakukan pembedahan.

### 3.8. Alur penelitian

Berikut adalah alur penelitian pengaruh ekstrak kulit buah manggis terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.



**Gambar 6.** Alur Penelitian

### 3.9. Pengolahan dan analisis data

#### 3.9.1. Pengolahan data

Data yang telah diperoleh dari hasil proses pengumpulan data akan diubah kedalam bentuk tabel–tabel, kemudian proses pengolahan data menggunakan sistem program komputer yang terdiri beberapa langkah sebagai berikut:

- a. Koding, untuk menerjemahkan data yang dikumpulkan selama proses penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
- b. *Data entry*, memasukkan data kedalam komputer.
- c. Verifikasi, memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan kedalam komputer.
- d. *Output* komputer, hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak.

#### 3.9.2. Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histologi dibawah mikroskop diuji analisis statistik menggunakan *software* analisis statistik. Hasil penelitian dianalisis apakah data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) atau tidak secara statistik dengan uji normalitas *Shapiro-wilk* karena jumlah sampel  $< 50$ . Jika varians data berdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan metode uji parametrik, digunakan uji *One Way ANOVA*. Bila tidak memenuhi syarat uji parametrik maka digunakan uji non

parametrik *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dianggap bermakna bila nilai  $p < 0,05$ . Jika pada uji *One Way ANOVA* menghasilkan nilai  $p < 0,05$  maka dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc* LSD, sedangkan jika pada uji non parametrik *Kruskal Wallis* menghasilkan nilai  $p < 0,05$  maka akan dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc Mann-Whitney* (Dahlan, 2014).

### **3.10. Ethical Clearance**

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etika Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 4321/un26.8/DL/2017 (Terlampir).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

1. Terdapat pengaruh pemberian paparan asap obat nyamuk bakar terhadap kerusakan struktur histologis paru mencit
2. Pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) dosis bertingkat berpengaruh terhadap kerusakan struktur histologis paru pada mencit jantan (*Mus musculus*) galur *balb/c* yang diinduksi asap obat nyamuk bakar.

#### **5.2. Saran**

1. Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut pengaruh pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap makroskopis paru ataupun organ lainnya.
2. Peneliti lain disarankan untuk memberikan penambahan dosis ekstrak kulit buah manggis untuk penelitian selanjutnya.
3. Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut pengaruh asap obat nyamuk bakar terhadap organ lain.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akao Y, Nakagawa Y, Iinuma M, Nozawa Y. 2008. Anti-cancer effects of xanthenes from pericarps of mangosteen. *International Journal of Molecular Sciences*. 9(3): 355–370.
- Amelia, Alioes Y, Rusdan S. 2015. Hubungan lama penggunaan obat anti nyamuk bakar dengan kadar kolinesterase darah pada masyarakat Kelurahan Jati Rumah Gadang Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(2): 577–581.
- Anggraini T. 2014. Pengaruh perbedaan durasi paparan asap pembakaran bahan organik terhadap gambaran histopatologi parenkim paru tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley. [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung
- Arifa YA. 2010. Perbedaan persentase nilai arus puncak ekspirasi (APE) pada wanita yang terpapar dan tidak terpapar asap obat nyamuk bakar di Bekonang Sukoharjo. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Astuti S. 2008. Isoflavon kedelai dan potensinya sebagai penangkap radikal bebas. *Jurnal Teknologi Industri dan Hasil Pertanian Universitas Lampung*. 13(2): 126–136.
- Chaverri JP, Rodríguez NC, Ibarra MO, Rojas JMP. 2008. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Journal Food and Chemical Toxicology*. 46(10): 3227–3239.
- Chen SC, Wong RH, Shiu LJ, Chiou MC, Lee H. 2008. Exposure to mosquito coil smoke may be a risk factor for lung cancer in taiwan. *Journal Epidemiol*. 18(1): 19-25
- Dahlan S. 2014. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia
- Devasagayam TPA, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. 2004. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal Assoc Physicians India*. 52(October): 794–804.
- Eroschenko, Victor P. 2010. Atlas histologi diFiore dengan korelasi fungsional. Edisi ke-11. Jakarta: EGC.



- Guyton AC, Hall JE. 2007. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-9. Jakarta: EGC.
- Hansel TT, Barnes PJ. 2004. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London: Parthenon Publishing Group.
- Khaira K. 2010. Menangkal radikal bebas dengan antioksidan. Jurnal Sainstek. II(2): 183–187.
- Kothari S, Thompson A, Agarwal A, Plessis SSD. 2010. Free-radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function. Indian Journal of Experimental Biology. 78(May): 425-435.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. Buku ajar patologi. Edisi ke-7. Jakarta: EGC
- Kurniawati A, Poerwanto R, Effendi D, Cahyana H. 2010. Evaluation of fruit characters, xanthonenes content, and antioxidant properties of various qualities of mangosteens (*Garcinia mangostana* L.). Journal Agron Indonesia. 38(3): 232–237.
- Kusumawati D. 2004. Bersahabat dengan hewan coba. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Liu W, Zhang J, Hashim JH, Jalaludin J, Hashim Z, Goldstein BD. 2003. Mosquito Coil Emissions and Health Implications. 111(12): 1454–1460.
- Marciniak A, Brzzezczynska J, Gwozdziński K, Jegier A. 2009. Antioxidant capacity and physical exercise. Journal Biology of Sport. 26(3): 197–213.
- Marlina I. 2016. Pengaruh pemberian dosis bertingkat ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) terhadap gambaran mikroskopis paru mencit balb/c yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar. [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Miryanti A, Sapei L, Budiono K, Indra S. 2011. Ekstraksi antioksidan dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). [Laporan Penelitian]. Bandung: Universitas Katolik Parahyangan.
- Mescher AL. 2012. Histologi dasar junquiera. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.
- Mohan M, Dutt TS, Ranganath R. 2012. Tobacco smoking related interstitial lung diseases. The Indian Journal of Chest Disease & Allied Sciences. 54: 243-249.
- Moore KL, Agur AMR. 2012. Anatomi klinis dasar. Jakarta: EGC.
- Murti B. 2011. Struktur riset. Jurnal Kesehatan Masyarakat. 1–21.

- Nabilah H. 2016. Pengaruh ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) terhadap gambaran mikroskopis testis mencit galur balb/c yang diberi paparan obat nyamuk bakar. [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Ngatidjan PS. 2006. Metode Laboratorium dan Toksikologi. Artikel Kesehatan. Yogyakarta: FK UGM.
- Nugroho AE. 2007. Manggis (*Garcinia mangostana* L.): dari kulit buah yang terbuang menjadi kandidat suatu obat. Jurnal Universitas Gadjah Mada.12(42): 1–9.
- Pazil SN. 2009. Perbedaan aktivitas antioksidan ekstrak daging pisang raja sere (*Musa AAB' Pisang Raja Sere'*) dengan vitamin A, vitamin C, dan katekin melalui penghitungan bilangan peroksida. [Skripsi]. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Petta AD. 2014. Histopathological characteristics of pulmonary emphysema in experimental model. Einstein. 12(3): 382-383.
- Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. 2008. Free radicals, antioxidants in disease and helath. International Journal of Biomedical Science. 4(2): 89-96.
- Priya V, Jainu M, Mohan SK, Saraswathi P, Gopan CS. 2010. Antimicrobial activity of pericarp extract of garcinia mangostana linn. International Journal of Pharma Sciences and Research. 1(8): 278–281.
- Priyambodo S. 2003. Pengendalian Hama Tikus Terpadu. Edisi ke-3. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Riady WA. 2014. Pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) menghambat peningkatan kadar f2 isoprostan urin tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar asap rokok. [Skripsi]. Denpasar: Universitas Udayana.
- Riskesdas. 2013. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia
- Sloane E. 2003. Anatomi dan fisiologi untuk pemula. Jakarta: EGC.
- Sargowo D, Adiputro DL, Widodo MA, Romdoni R. 2013. Extract of mangoosten increases high density lipoprotein levels in rats fed high lipid. Jurnal Universa Medicina. 32(1): 37-43.
- Srihari E, Lingganingrum FS. 2015. Ekstrak kulit manggis bubuk. Jurnal Teknik Kimia. 10(1): 1–7.

- Tampubolon YPL, Adi AAAM, Winaya IBO. 2016. Gambaran histopatologis saluran pernapasan bawah mencit (*Mus musculus*) akibat paparan asap obat nyamuk bakar. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*. 5(3): 232–239.
- Utami C, Harjana T, Sukiya. 2017. Pengaruh pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap gambaran histologik trakea dan paru-paru mencit (*Mus musculus*) yang terpapar asap rokok. *Jurnal Prodi Biologi*. 6(2): 18-25.
- Wahdaningsih S, Setyowati EP, Wahyuono S. 2011. Aktivitas penangkap radikal bebas dari batang pakis (*Alsophila glauca* J . Sm ). *Majalah Obat Tradisional*.16(3): 153–156.
- Widayati E. 2015. Oksidasi biologi, radikal bebas, dan antioxidant. *Jurnal Biokimia Unissula*. 1: 1–7.
- Yatman E. 2012. Kulit buah manggis mengandung xanton yang berkhasiat tinggi. *Majalah Ilmiah*. 29(324): 2–8.
- Zhang L, Jiang Z, Tong J, Wang Z, Han Z, Zhang J. 2005. Using charcoal as base material reduces mosquito coil emissions of toxins. *Journal Biophysical Chemistry*. 257(5): 2432–2437.