

**Uji Efektifitas Ekstrak Batang Bratawali (*Tinospora Cordifolia*) pada
Perubahan Gambaran Histopatologis Paru pada Tikus Putih Jantan
yang Diinduksi Asap Rokok**

(Skripsi)

Oleh :

James Abel Pangihutan



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2021**

ABSTRAK

UJI EFEKTIFITAS EKSTRAK BATANG BRATAWALI (*TINOSPORA CORDIFOLIA*) PADA PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PARU PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI ASAP ROKOK

OLEH

JAMES ABEL PANGIHUTAN

Latar Belakang: Kebiasaan Merokok merupakan salah satu faktor yang menjadi penyebab masalah penyakit di dunia. Sebanyak 1.3 miliar orang di dunia merupakan perokok dengan 25% dari populasi wanita merupakan perokok dan 50% dari populasi pria adalah perokok. Perilaku merokok yang kronik menyebabkan berbagai masalah kesehatan terutama pada organ paru yang terkena paparan langsung dari asap rokok. Paparan asap rokok dapat menyebabkan kerusakan paru berupa inflamasi pada jaringan paru bila terpapar secara akut dan bisa berlanjut menjadi penyakit paru obstruktif maupun kanker paru pada paparan jangka panjang. Batang Bratawali (*Tinospora Cordifolia*) memiliki senyawa dengan efek anti-inflamasi dan anti-oksidan yang dapat mengurangi efek inflamasi dari paparan asap rokok. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dari ekstrak batang bratawali terhadap perubahan gambaran jaringan paru.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian *posttest only control group design* dengan menguji aktivitas anti-inflamasi ekstrak batang bratawali dengan dosis sebanyak 150mg/kg, 200mg/kg, dan 250mg/kg pada tikus putih jantan yang telah dipaparkan asap rokok selama 10 menit. Hasil penelitian dinilai menggunakan skoring kerusakan paru yang terdiri dari jumlah infiltrasi neutrofil pada alveolus dan jaringan interstitial serta pembentukan membran hialin.

Hasil: Hasil dari penelitian ini didapatkan rerata skoring setiap kelompok berupa 0.0513, 0.035, 0.037, 0.0277; untuk kelompok K, P1, P2, dan P3 secara berurutan. Pengolahan data kruskal wallis didapatkan p sebesar 0.226 ($p > 0.05$), sehingga perbedaan hasil setiap kelompok didapatkan tidak signifikan.

Kesimpulan: Kesimpulan penelitian ini, didapatkan bahwa pemberian ekstrak batang bratawali pada tikus putih yang dipaparkan asap rokok tidak ditemukan adanya perubahan gambaran histopatologis yang signifikan.

ABSTRACT

TINOSPORA CORDIFOLIA STEM EXTRACT EFFECTIVITY TEST ON HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF WHITE MALE MICE'S LUNG EXPOSED TO CIGARETTE SMOKE

BY

JAMES ABEL PANGIHUTAN

Background: Smoking is one of the biggest factor which can cause health problems in the world. As much as about 1.3 billion people in the world smoke cigarretes, in which 25% of the females and 50% of the males are cigarettes smoker. A chronic smoking habits can cause myriad health problems, primarily to the lung which are directly exposed to the smoke. Cigarette smoke exposure can cause acute inflammation to the lung's tissues and can develop into chronic obstructive pulmonary disease or lung cancer in the long run. *Tinospora Cordifolia* has anti-inflammation and antioxidant properties which can protect the lung from acute inflammations. The aim of this study was to examine the anti-inflammation effect of the *Tinospora Cordifolia* extracts to the histopathological changes of the lung's tissues.

Methods: This study used the *posttest only control group design* method. The study measured an antiinflammation activity of *Tinospora Cordifolia* with the dosage of 150mg/kg, 200mg/kg, and 250 mg/kg on white male mice exposed to cigarettes' smoke for 10 minutes. The result was measured using lung damage scoring. The scoring assesses the lung damage based on the infiltration of neutrofil in alveolus and interstitial and the forming of hyalin membrane.

Results: The result of this study is the mean scoring of each group are 0.0513, 0.035, 0.037, 0.0277; for the group K, P1, P2, and P3 respectively. P value is 0.0226 ($p>0.05$), which means there are no significant differences of results in each group.

Conclusion: From the study, we found that the application of *Tinospora Cornifolia* stem extraction to white mice exposed to cigarettes' smoke doesn't result in significant differences in histopathological changes of it's lung.

**Uji Efektifitas Ekstrak Batang Bratawali (*Tinospora Cordifolia*) pada
Perubahan Gambaran Histopatologis Paru pada Tikus Putih Jantan
yang Diinduksi Asap Rokok**

Oleh :

**James Abel Pangihutan
1718011087**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2021**

Judul Skripsi : Uji Efektifitas Ekstrak Batang Bratawali
(*Tinospora Cordifolia*) Pada Perubahan Gambaran Histopatologis Paru Pada
Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Asap Rokok

Nama Mahasiswa : James Abel Pangihutan

Nomor Pokok Mahasiswa : 1718011087

Program Studi : Pendidikan Dokter

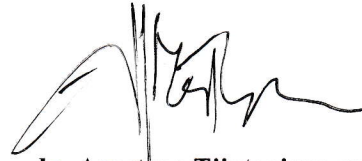
Fakultas : Kedokteran

Menyetujui

1. Komisi Pembimbing



Dr. Hendri Busman, M.Biomed
NIP. 195901011987031001



dr. Agustyas Tjiptaningrum, S. Ked., Sp.PK
NIP. 197208292002122001

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S. R. Wardani, S.KM., M.Kes.
NIP. 197206281997022001

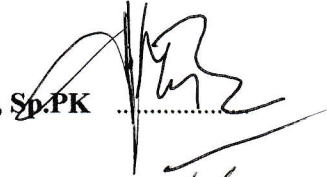
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

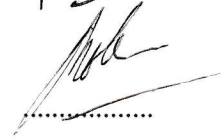
Ketua : **Dr. Hendri Busman, M.Biomed**



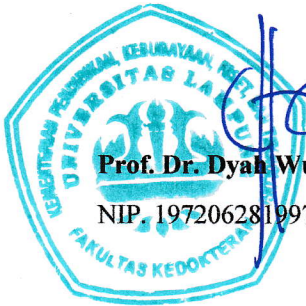
Sekretaris : **dr. Agustyas Tjiptaningrum, S. Ked., Sp.PK**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Ade Yonata, M. MolBiol., Sp. PD, KGH**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan S. R. Wardani, S.KM., M.Kes.

NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **17 November 2021**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : James Abel Pangihutan
Nomor Induk Mahasiswa : 1718011087
Tempat Tanggal Lahir : Jakarta, 14 September 1999
Alamat : Pondok Avicena, Jl. Kopi no 17A, RajaBasa

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul “ Uji Efektifitas Ekstrak Batang Bratawali (*Tinospora Cordifolia*) pada Perubahan Gambaran Histopatologis Paru pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Asap Rokok” adalah benar hasil karya penulis, bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika dikemudian hari ternyata ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya akan bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Atas perhatiannya saya mengucapkan terima kasih.

Bandar Lampung, 17 November 2021



James Abel Pangihutan

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 14 September 1999, sebagai anak pertama dari 2 bersaudara dari Bapak Jubelkhi Sirait dan Ibu Mastaria Iriani.

Pendidikan Taman Kanak – Kanak diselesaikan di TKK Sang Timur Jakarta pada tahun 2005, Sekolah Dasar diselesaikan di SDK Sang Timur pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama diselesaikan di SMPK Penabur Gading Serpong pada tahun 2014, dan Sekolah Menengah Atas diselesaikan di SMAK Penabur Gading Serpong pada tahun 2017.

Penulis terdaftar sebagai Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN) Tertulis pada Tahun 2017.

Selama sebagai Mahasiswa, penulis pernah menjadi anggota Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Kedokteran (BEM FK) pada tahu 2018 – 2019 sebagai staff KIK.

KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan berkatNya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya skripsi ini.

Skripsi ini dengan judul “*Uji Efektifitas Ekstrak Batang Bratawali (Tinospora Cordifolia) pada Perubahan Gambaran Histopatologis Paru pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Asap Rokok*” merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Studi Pendidikan Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Pada kesempatan ini, saya ingin mengucapkan rasa terima kasih yang setulus – tulusnya kepada pembimbing, guru, rekan, dan keluarga yang telah memberikan bantuan, bimbingan, dan motivasi dalam penyelesaian karya skripsi ini :

1. Prof. Dr. Dyah Wulan, SKM, M. Kes., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran.
2. Dr. dr. Khairun Nisa, M.Kes., AIFO, sebagai Kepala Program Studi Pendidikan Dokter.
3. Dr. Hendri Busman, M.Biomed, selaku Pembimbing Pertama yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing dan memberikan ilmunya dalam proses penulisan skripsi ini.
4. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S. Ked., Sp.PK., selaku Pembimbing Kedua yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan ilmu dalam penulisan skripsi ini.
5. dr. Ade Yonata, M. MolBiol., Sp. PD, KGH., selaku Pembahas yang telah memberikan waktunya untuk memberikan masukan, kritikan dan perbaikan sehingga skripsi ini dapat selesai.

6. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.SC., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan nasihat selama proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran.
7. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah memberikan waktu, ilmu, dan tenaganya sehingga saya bisa menyelesaikan perkuliahan sampai selesai.
8. Kepada kedua orang tua dan adik saya, yang telah memberikan dukungan, doa, dan nasihat dari awal perkuliahan sampai selesai penulisan skripsi ini.
9. Seluruh teman – teman V17REOUS yang selalu menjadi dukungan dalam setiap jalan perkuliahan.

Saya sadar bahwa penulisan karya ini masih belum sempurna, sehingga semoga dengan rahmat dari Tuhan Yang Maha Esa maka penulis akan dapat menjadi lebih baik lagi kedepannya dan hasil karya tulis ini dapat menjadi manfaat bagi dunia pendidikan dan masyarakat lainnya.

Bandar Lampung, 17 November 2021

Penulis,

James Abel Pangihutan

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
JUDUL.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iv
LEMBAR PENGESAHAN.....	v
PERNYATAAN.....	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Bratawali (Tinospora Cordifolia).....	3
2.1.1 Aktivitas Anti-Diabetik.....	6
2.1.2 Aktivitas Immunomodulator	6
2.1.3 Aktivitas Anti-Mikrobial.....	6
2.1.4 Aktivitas Antioxidant.....	7
2.1.5 Aktivitas Anti-Inflamasi	7
2.2 Anatomi Paru	7
2.3 Histologi Paru	8
2.3.1 Bronkus dan Bronkiolus.....	8
2.3.2 Lapisan Parenkim.....	9
2.3.3 Alveoli.....	9

2.4 Rokok.....	11
2.4.1 Komposisi Kimia	11
2.4.2 Radikal Bebas Rokok.....	11
2.4.3 Aktivitas Inflamasi Rokok	12
2.5 KERANGKA TEORI	13
2.6 Kerangka Konsep.....	14
2.7 HIPOTESIS.....	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Design Penelitian	15
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	15
3.3 Populasi dan Sampel	15
3.4 Kriteria Penelitian	16
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian.....	17
3.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	18
3.7 Prosedur dan Alur Penelitian	18
3.8 Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	20
3.9 Etika Penelitian	20
3.10 Definisi Operasional	22
3.11 Alur Penelitian	23
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil	24
4.2 Pembahasan.....	27
BAB 5 KESIMPULAN	
5.1 Kesimpulan	31
5.2 Saran	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32
Lampiran	34

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perilaku Merokok sudah sangat tersebar didunia. Sebanyak 1.3 miliar orang didunia adalah perokok. 25% dari wanita dewasa dan hampir 50% dari pria dewasa merokok (Bulbul and Ozlu, 2015) . Perilaku merokok menjadi faktor risiko untuk berbagai penyakit; sekitar 5 juta jiwa telah meninggal akibat penyakit akibat rokok. (WHO, 2019)

Produk-produk tembakau baru mengandung bahan kimia yang sama dengan produk tembakau tradisional dan membahayakan kesehatan. Lebih dari 22,000 orang meninggal dunia karena penggunaan tembakau atau terpapar asap rokok setiap harinya pada tingkat global. Penggunaan tembakau memengaruhi hampir semua organ tubuh manusia. (WHO, 2019)

Paparan asap rokok menyebabkan peningkatan pada radikal bebas dan ditemukannya infiltrasi sel inflamasi pada jaringan pernafasan oleh neutrofil dan makrofag. Infiltrasi sel inflamasi dapat menyebabkan ketidak seimbangan anti-oksidan dan radikal bebas, sehingga menyebabkan kerusakan pada struktur jaringan pernafasan. (Amin, 2003)

Radikal bebas merupakan suatu molekul dengan elektron tanpa pasangan. Sisa elektron tersebut menyebabkan suatu molekul menjadi tidak stabil dan molekul tersebut menjadi lebih rentan bereaksi dengan molekul lain agar membentuk molekul yang lebih stabil. Reaksi tersebut menyebabkan suatu reaksi beruntun dan menghasilkan kerusakan sel. (Butnariu, 2012).

Dampak kesehatan yang dapat ditemukan karena penggunaan rokok berupa : Kanker paru-paru, penyakit paru obstruktif kronis, asma, kanker mulut, tuberkulosis, kanker tenggorokan, dan penurunan fungsi paru. (WHO, 2019).

Batang Bratawali telah ditemukan memiliki fungsi sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi. Efek anti-oksidan batang bratawali memiliki mekanisme melalui peningkatan membran lipid peroksida dan aktivitas katalase. (Mittal, 2014) Anti-inflamasi batang bratawali ditemukan karena adanya penekanan radikal bebas yang mengaktifkan respon inflamasi dari faktor inflamasi seperti NF-KB (Nuclear Factor Kappa B). (Singla, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perubahan gambaran histopatologis paru tikus putih jantan yang diinduksi asap rokok bila diberikan ekstrak batang bratawali ?
2. Apakah terdapat perbedaan efek dosis ekstrak batang bratawali terhadap perubahan gambaran histopatologis paru pada tikus putih jantan yang diinduksi asap rokok ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perubahan gambaran histopatologis paru pada tikus putih jantan yang diinduksi asap rokok bila diberikan ekstrak batang bratawali

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui perbedaan efek dosis ekstrak batang bratawali pada perubahan gambaran histopatologis paru pada tikus putih jantan yang diinduksi asap rokok.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Terhadap Individu : Menyelesaikan tugas akhir skripsi
2. Terhadap Pembaca : Memberikan Wawasan mengenai penerapan ekstrak bratawali
3. Terhadap Penelitian Selanjutnya : Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk mengembangkan penelitian yang akan datang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Bratawali (*Tinospora Cordifolia*)

Tinospora Cordifolia merupakan tanaman asli pada negara India, China, Myanmar, Sri Lanka, Thailand, Filipina, Indonesia, Malaysia, Vietnam, Bangladesh, Afrika Utara, Afrika Barat, dan Afrika Selatan. *Tinospora Cordifolia* tumbuh pada daerah tropis dengan elevasi rendah dan dapat tumbuh pada keadaan tanah dengan keasaman yang bervariasi. (Singh, 2018)

Tinospora Cordifolia berasal dari genus *Tinospora* dengan jumlah sebanyak 32 spesies yang terdistribusi pada Afrika, Madagaskar, Asia, dan Australia. Famili yaitu Menispermaceae yang terdiri dari 70 genus dan 450 species. Famili ini merupakan sumber yang kaya akan alkaloid dan terpenes. (Choudhary and Khatoon, 2013)

Taxonomi

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Division: Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Subclass: Ranunculidae

Order: Ranunculales

Family: Menispermaceae

Genus: *Tinospora*

Species: *Cordifolia*

Tinospora Cordifolia mengandung berbagai Phytocomponents. Phytocomponents merupakan komponen alami yang dapat memberikan efek terapi pada suatu penyakit (Deepa *et al.*, 2019). Fitokomponen yang dapat ditemukan pada Bratawali yaitu : Alkaloids, Diterpenoid Lactones, Glycosides, Steroids, Sesquiterpenoid, Phenolics, Aliphatic compounds and Polysaccharides. (Singh, 2018)

Fitokomponen tersebut memiliki aktivitas biologis yang dapat dilihat dalam tabel berikut :

Komponen Aktif	Bahan Kimia	Bagian Tanaman	Aktivitas Biologis
Alkaloid	Berberine, Choline, Tembetarine, Magnoflorine, Tinosporin, Palmetine, Isocolumbin, Aporphine alkaloids, Jatrorrhizine, Tetrahydropalmatine	Akar, Batang	Anti-viral, Antikanker, anti-diabetes, anti-inflamasi, Neurological, immunomodulatory,
Diterpenoid Lactones	Furanolactone, tinosporon , columbin	Seluruh Tanaman	Vasorelaxant , anti-inflamasi, anti-mikroba, antihypertensive, anti-viral. Induksi apoptosis pada leukimia dengan aktivasi caspase-3and bax, inhibits bcl-2.

Glycosides	18-norclerodane glucoside, Furanoid diterpene glucoside, Tinocordiside, Tinocordifolioside, Cordioside, Cordifolioside Syringin, Syringinapiosylglycoside, Pregnane glycoside, Palmatosides, Cordifolioside A, B, C, D and E	Batang	Penyakit Neurologi seperti ALS, Parkinsons, Dementia, Immunomodulation, Anti-Kanker.
Steroids	β -sitosterol, δ -sitosterol, 20 β -hydroxyecdysone, Ecdysterone, Makisterone A, Giloinsterol	Tunas	IgA neuropathy, glucocorticoid induced osteoporosis in early inflammatory arthritis, Induksi pemberhentian siklus sel pada G2/M phase dan apoptosis melalui supresi c-Myc . Inhibisi TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan COX-2.
Sesquiterpenoid	Tinocordifolin	Batang	Antiseptic
Aliphatic Compound	Octacosanol, Heptacosanol	Seluruh Tanaman	Anti-nociceptive dan anti-inflammatory. Regulasi VEGF and inhibisi pengikatan TFN- α pada DNA.
Others	Jatrorrhizine, Tinosporidine, Cordifol, Cordifelone	Seluruh Tanaman	Protease inhibitors pada HIV dan drug resistant HIV

Tabel 1 Komponen Aktif Batang Bratawali (Mittal, 2014)

Tinospora Cordifolia umumnya digunakan sebagai tanaman herbal. Karena memiliki zat kimia yang beragam, tanaman bratawali ini dapat digunakan dalam berbagai macam terapi. (Singh, 2018)

2.1.1 Aktivitas Anti-Diabetik

Tinospora Cordifolia memiliki aktivitas sebagai antidiabetik dengan stress oksidatif, sehingga mempromosi sekresi insulin dengan menginhibisi glukogenesis dan glikogenesis. Aktivitas Antidiabetik ini dipengaruhi oleh adanya alkaloid, tannins, flavonoid, saponin, dan steroids. (Mittal, 2014). Pada perlakuan yang dilakukan oleh Stanley et al. pada tahun 2000 ditemukan bahwa ekstrak akar bratawali menyebabkan penurunan gula darah pada tikus diabetik. (Singh, 2018)

2.1.2 Aktivitas Immunomodulator

Aktivitas Immunomodulator pada bratawali disebabkan oleh 11- hydroxymuskatone, N methyle-2-pyrrolidone, Nformylannonain, cordifolioside A, magnoflorine, tinocordioside dan syringin. Zat tersebut ditemukan dapat meningkatkan aktivitas fagosit dari makrofag, meningkatkan produksi asam nitrat oleh splenosit, dan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) pada Neutrophil. (Mittal, 2014). Tikus yang diinjeksi bakteri *E. coli* secara intraperitoneal dan diberi ekstrak bratawali ditemukan terdapat peningkatan aktivitas fagosit dan kapasitas baktersida oleh neutrofil. (Singh, 2018)

2.1.3 Aktivitas Anti-Mikrobia

Ekstrak Bratawali ditemukan memiliki efek antimikroba dengan menahan pertumbuhan bakteri dan meningkatkan aktivitas fagosit dari neutrofil. Bakteri yang telah di *bio assay* efektif dalam efek antimikrobia adalah *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aeruginosa*, *Enterobacter aerogene*. (Mittal, 2014)

2.1.4 Aktivitas Antioxidant

Ekstrak dari batang bratawali ditemukan memiliki aktivitas antioksidan dengan cara meningkatkan aktivitas katalase dan aktivitas membran lipid peroxide eritrosit (Mittal, 2014). Mekanisme antioxidant oleh katalase dicapai dengan mengubah H₂O₂ yang berupa radikal bebas menjadi H₂O (air) dan O₂(oksigen) dengan aktivasi enzim katalase dalam ekstrak. (Sharma I, 2014)

Selain itu, senyawa phenolik dan flavonoid dalam ekstrak batang bratawali memiliki properti sebagai antioxidant dengan mekanisme sebagai agen reduksi dan donor hidrogen. (Polu PR, 2017)

2.1.5 Aktivitas Anti-Inflamasi

Penelitian oleh Hussain L, ditemukan adanya aktivitas anti-inflamasi pada tanaman Bratawali. Aktivitas anti-inflamasi tersebut disebabkan oleh Flavonoid, salah satu molekul pada bratawali. Flavonoid bekerja dengan cara menghambat mediator inflamasi. Aktivitas anti-inflamasi tersebut juga ditemukan meningkat sesuai dengan dosis yang diberikan. (Hussain, 2015)

2.2 Anatomi Paru

Paru merupakan organ yang berpasangan terletak pada ruang dada. Keduanya saling terpisah oleh jantung dan struktur mediastinum lainnya sehingga membagi ruang dada menjadi dua bagian. Setiap paru dilapisi oleh membran yaitu pleura. Pleura memiliki dua lapis membran. Lapisan yang berada pada bagian luar dan melapisi dinding secara langsung merupakan parietal pleura, sedangkan lapisan yang berada di dalam dan melapisi paru secara langsung disebut visceral pleura. Diantara kedua pleura terdapat pleura cavity. (Tortora *and* Derrickson, 2012)

Pada paru bagian kanan, dibagi menjadi 3 lobus (atas, tengah, dan bawah) yang kemudian dibagi lagi menjadi 9 sublobus. Pada paru bagian kiri, dibagi menjadi 2 lobus (atas dan bawah) dan dibagi lagi menjadi 8 sublobus. (Johnson *and* Hsia, 2006)

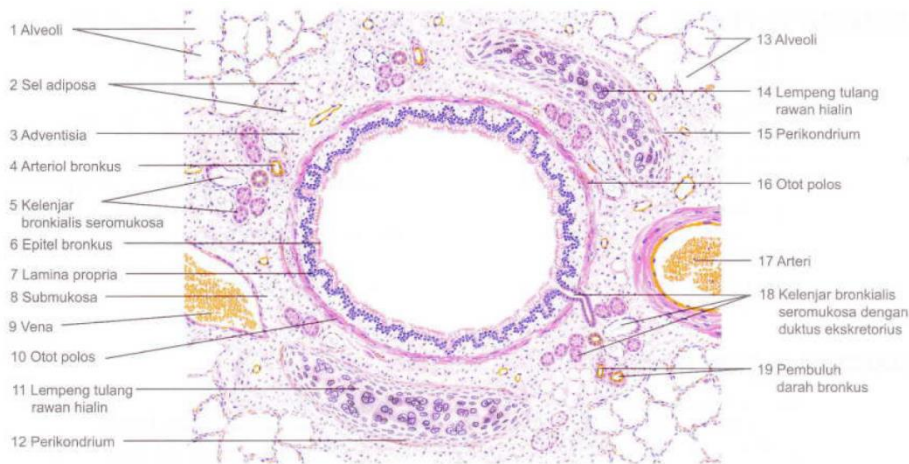
Pembagian paru menjadi lobus dibagi oleh fisura-fisura. Pada paru kanan, diagonal (major) fisura membagi lobus bawah dengan lobus tengah dan atas. Horizontal (minor) fisura membagi lobus tengah dengan lobus atas. Pada paru kiri, lobus dibagi oleh satu fisura yaitu Lingula. (Tomashefski *and* Farver, 2014)

2.3 Histologi Paru

2.3.1 Bronkus dan Bronkiolus

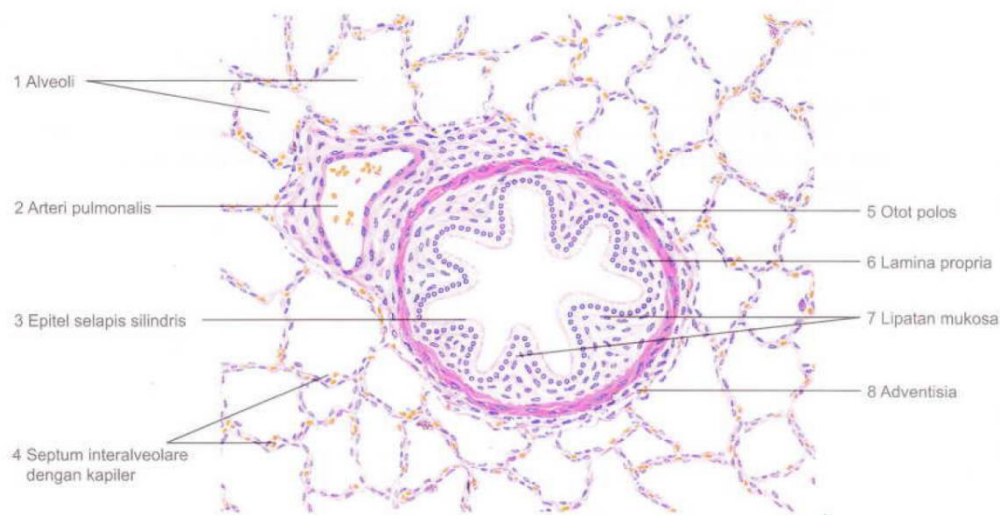
Lapisan bronkus terluar merupakan epitel bronkus bertingkat semu silindris bersilia dengan adanya lapisan lamina propia. Lapisan otot polos mengelilingi lamina propia dan memisahkannya dari submukosa. Pada bronkus, cincin tulang rawan pada trakea diganti oleh lempeng tulang rawan hialin.

Lapisan bronkiolus terluar menjadi epitel selapis silindris, dan pada bronkiolus terkecil menjadi selapis kuboid. Selanjutnya terdapat lamina propia yang dikelilingi oleh otot polos, dan adventitia pada lapisan terdalam. (Eroschenko, 2015)



Bronkus Intrapulmonal (Transversal)

(Eroschenko.2015)



Bronkiolus Terminalis (Transversal)

(Eroschenko.2015)

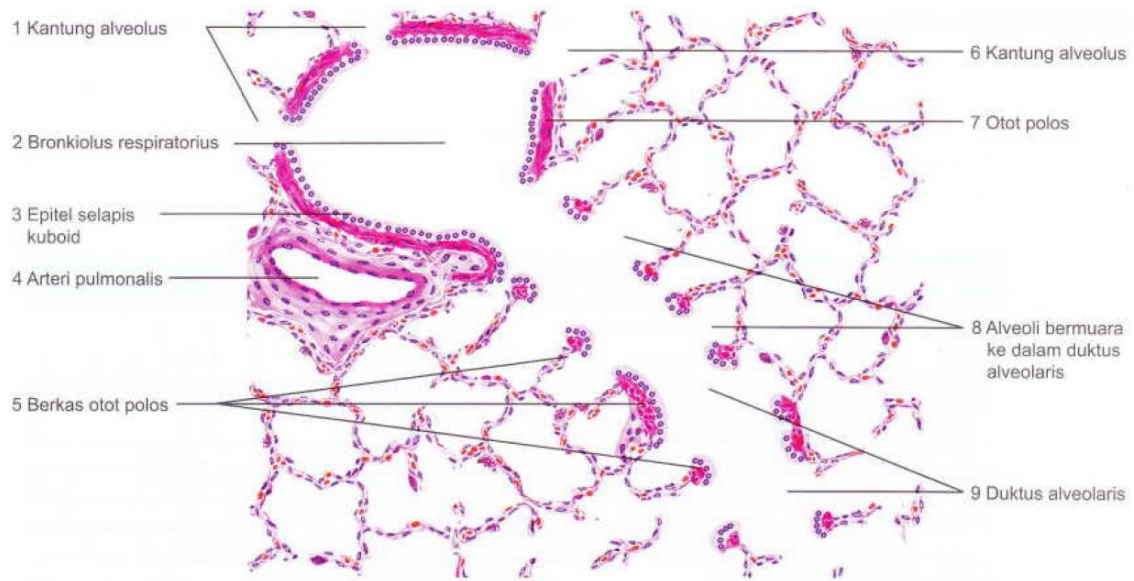
2.3.2 Lapisan Parenkim

Lobules sekunder Miller merupakan unit parenkim terkecil yang dapat diobservasi makroskopik. Setiap lobules berukuran 1 cm sampai 2.5 cm dan terdiri dari 3 sampai 5 acini. Acini merupakan unit pengukuran jarak pada saluran paru bagian distal. Setiap acini berukuran 7.5 cm x 8.5 cm dan terdiri dari 3 divisi bronkiolus respiratori dan beberapa divisi alveoli (Tomashefski *and* Farver, 2014)

2.3.3 Alveoli

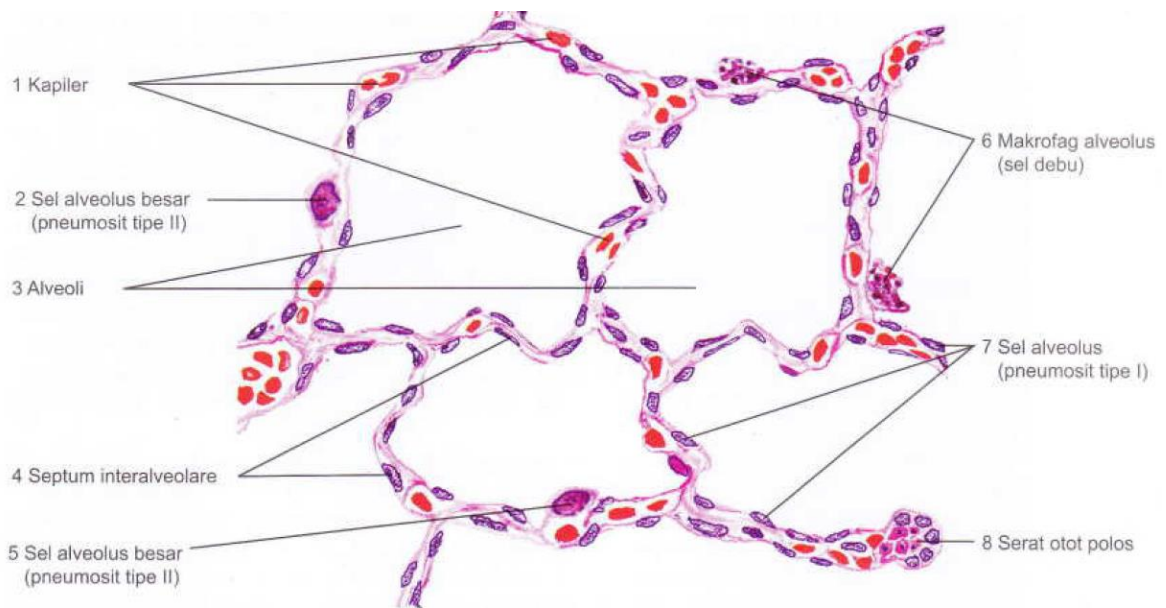
Pada bagian distal, alveolar ducts akan menggantikan sel epitel bronkiolus. Diujung alveolar ducts, akan terbentuk semicircular yang disebut alveolar sac, yang dikelilingi empat atau lebih alveoli. Alveoli, alveolar sac dan alveolar ducts dibentuk oleh bungkusan elastik dan kolagen yang akan menyebar membentuk mangkuk dan dilapisi oleh sel alveolus tipe 1.

Pada alveoli terdapat dua macam sel pelapis. Sel tipe 1 pada dinding alveoli, merupakan 40% dari sel pelapis dan melapisi 90% dari luas permukaan alveoli. Sel tipe 2 berjumlah 60% dari sel pelapis dan melapisi 5% dari luas permukaan alveoli. Sel tipe 2 dapat matur menjadi sel tipe 1 dan menghasilkan surfaktan pada alveoli. (Tomashefski *and* Farver, 2014)



Bronkiolus Respiratoris, Duktus Alveolaris, dan Alveoli

(Eroschenko.2015)



Sel Alveolus

(Eroschenko.2015)

2.4 Rokok

2.4.1 Komposisi Kimia

Lebih dari 5300 komponen telah diidentifikasi didalam rokok tembakau. Kelas dari komponen ini termasuk : Karbon, nitrogen oksida, amides, imides, lactams, carboxylic acid, lactones, esters, aldehydes, ketones, alcohol, phenols, amines, N-nitroamines, N-heterocyclics, dan polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).

Rokok tembakau memiliki sifat yang adiktif karena terdapat nikotin, yang merupakan alkaloid utama pada asap rokok. Alkaloid minor pada asap termasuk : nornicotine, anatabine, dan anabasine.

(IARC Monographs, 2010)

Asap rokok terdiri dari fase partikel dan fase gas. Partikel asap rokok yang masuk ke paru akan difagositosis oleh makrofag alveolar. Ikatan yang terbentuk antara reseptor pada permukaan makrofag dengan partikel asap rokok akan mengaktifasi pelepasan mediator inflamasi. Pelepasan mediator inflamasi akan menyebabkan migrasi PMN seperti neutrofil dan monosit perifer ke alveolar dan septum alveolar. Makrofag dan neutrofil akan menghasilkan enzim protease dan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru. (Johnson, 2006)

2.4.2 Radikal Bebas Rokok

Asap rokok mengandung radikal bebas yang dihasilkan dari pembakaran yang tidak sempurna. Satu batang rokok dapat menghasilkan sebanyak 5000 mg gas (92%) dan partikel padat berupa aerosol dan tar (8%). Asap rokok mengandung molekul/ spesies reaktif, terutama dalam bentuk Nitrogen Oksida (NO). (Fitria, 2013)

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan, sehingga menyebabkan molekul tersebut tidak stabil. Ketidak stabilan tersebut menyebabkan molekul

menjadi mudah bereaksi dengan molekul lain dan menyebabkan reaksi berantai. Reaksi dapat menyebabkan kerusakan pada sel, terutama pada lipid dan asam nukleat. (Butnariu, 2012)

Pada aktivitas merokok akut, ditemukan peningkatan marker radikal bebas berupa 8-isopropane, lipid peroxide, hydrogen peroxide (H₂O₂), dan Nitrit Oxida (NO). (Vaart, 2004)

Terjadinya kerusakan lipid melalui mekanisme peroksidasi lipid menghasilkan Reactive Oxygen species (ROS). ROS tersebut menyebabkan peningkatan dalam pemicu inflamasi dengan aktivasi kinase, nuclear factor (NF)-Kb, dan protein 1. Aktivasi ini menyebabkan peningkatan dalam aktivitas mediator inflamasi. (Rahman 1, 2006)

2.4.3 Aktivitas Inflamasi Rokok

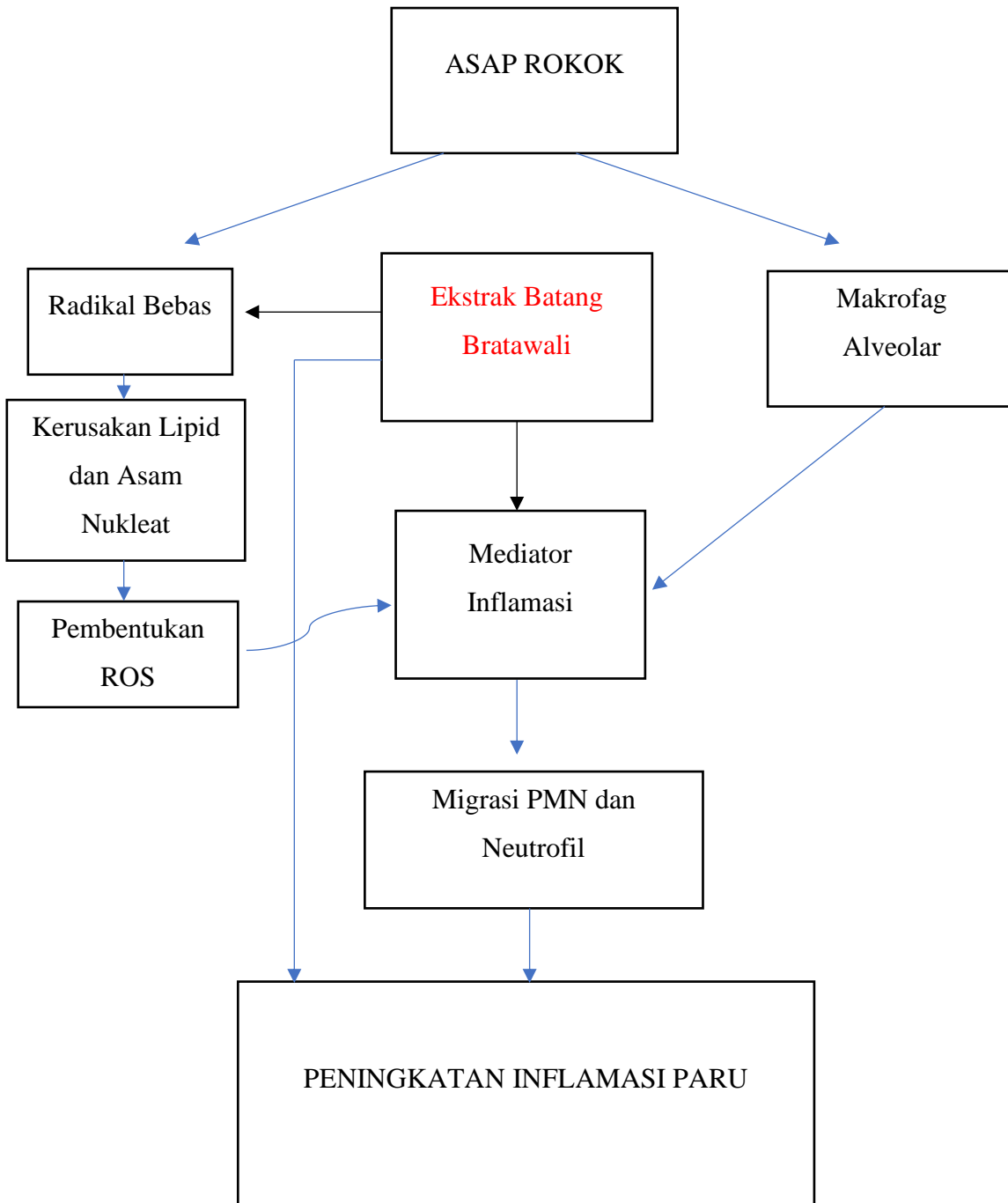
Aktivitas merokok ditemukan adanya perubahan aktivitas pada sel leukosit dalam darah dan bronchoalveolus. Pada keadaan merokok akut ditemukan peningkatan pada neutrofil darah, peningkatan neutrofil perifer, peningkatan basofil; sedangkan ditemukan peningkatan neutrofil darah dan bronchoalveolus pada perokok kronis.

Asap rokok menyebabkan aktivasi dari mediator inflamasi, yang berupa peningkatan pada neutrofil dan makrofag. Pada bronkoalveolar, terdapat peningkatan elastase dan penurunan leukotrine B₄ yang merupakan hasil produksi makrofag alveolar, sehingga meningkatkan aktivitas inflamasi. (Vaart, 2004)

Penelitian oleh Allais dkk (2015), ditemukan bahwa paparan asap rokok selama 2 minggu memberikan efek inflamasi pada paru yang ditandai dengan level carboxyhemoglobin serum yang setara dengan perokok kronis. (Allais dkk, 2015)

Menurut Kirana pada 2009, pemberian paparan selama 2 minggu menunjukkan adanya perubahan pada paru berupa kerusakan pada septum, adanya edema, dan infiltrasi sel PMN. (Kirana, 2009)

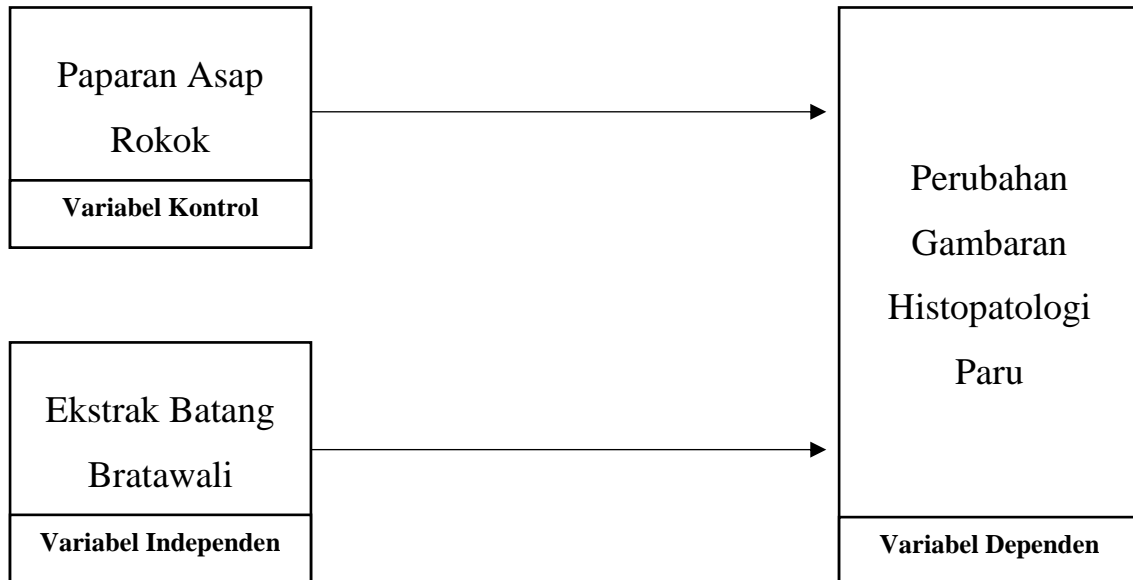
2.5 KERANGKA TEORI



—————▶ : Menyebabkan

—————▶ : Mencegah

2.6 Kerangka Konsep



2.7 HIPOTESIS

Hipotesis Sementara dari Penelitian ini adalah :

Pada pemberian asap rokok, terdapat perubahan histopatologi lebih minimal pada kelompok yang diberi ekstrak batang bratawali.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Design Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif dengan metode eksperimental murni yaitu *post test only controlled group design*. Penelitian menggunakan tikus putih jantan yang berusia 2-3 bulan dan diberi paparan. Pengamatan dilakukan setelah subjek menerima paparan.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama 28 hari pada bulan Februari - Maret 2021

3.2.2 Tempat Penelitian

- a. Pemeliharaan hewan uji dilakukan di kandang perlakuan hewan uji Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
- b. Pembedahan dan Pembuatan Preparat dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
- c. Pengamatan dan Pengumpulan data dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Hewan coba tikus putih jantan, sehat, usia 2-3 bulan, tanpa kelainan anatomi

3.3.2 Sampel

Sampel dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dimana jumlah setiap kelompok adalah 7 ekor.

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Penentuan sampel menggunakan rumus Federer :

$$(k-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan :

K = Jumlah kelompok

N = Jumlah sampel tiap kelompok

$$(4-1)(n-1) \geq 15$$

$$3(n-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 5$$

$$n \geq 6$$

Pada Penelitian ini ditentukan jumlah setiap sampel dalam kelompok adalah 6 ekor tikus ($n \geq 6$) dengan jumlah kelompok adalah 4. Jumlah seluruh tikus yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 24 ekor.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi :

- ✓ Usia 12 – 18 minggu
- ✓ Keadaan Sehat
- ✓ Tidak terdapat kelaian anatomi
- ✓ Berat Badan 150 gram

3.4.2 Kriteria Eksklusi :

- ✓ Sakit dan Pasif
- ✓ Tikus mati saat penelitian berlangsung

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Independen

Ekstrak Batang Bratawali secara oral

3.5.2 Variabel Dependen

Gambaran pengurangan Nodul paru pada Histologi Paru Tikus putih

3.5.3 Perlakuan

a) Kelompok Kontrol

Pada Kelompok ini, hewan uji hanya diletakkan dalam kandang selama 21 hari diberi induksi asap rokok tanpa pemberian ekstrak batang bratawali.

b) Kelompok Perlakuan I

Pada kelompok ini, hewan uji diletakkan dalam kandang, diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak batang bratawali sebanyak 150 mg/kgbb

c) Kelompok Perlakuan II

Pada kelompok ini, hewan uji diletakkan dalam kandang dan diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak batang bratawali sebanyak 200 mg/kgbb

d) Kelompok Perlakuan III

Pada kelompok ini, hewan uji diletakkan dalam kandang dan diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak batang bratawali sebanyak 250 mg/kgbb

3.5.4 Variabel Perancu

a) Variabel luar yang dapat dikendalikan

Variasi genetik, umur, berat badan, jenis pakan, dan kinum

b) Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan

Kondisi psikologis, reaksi hipersensitivitas

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

Alat digunakan dalam penelitian adalah : Kandang pemeliharaan, Kandang perlakuan, sarung tangan, bedah minor set, mikroskop, masker, papan pembedahan, objek glass.

3.6.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan adalah : Tikus jantan berumur 2-3 bulan, pakan standar, air minum, ether, alkohol, kapas, rokok, pematik api, dan ekstrak batang bratawali.

3.7 Prosedur dan Alur Penelitian

3.7.1 Prosedur Penelitian

- a) Pengamatan hewan uji selama 1 minggu untuk melihat keadaan umum tikus sebelum dimasukkan dalam kelompok perlakuan.
- b) Pengelompokan hewan uji dalam kelompok perlakuan sebanyak 4 kelompok dengan setiap kelompok berisi 6 ekor
 - Kelompok Kontrol (K)
 - Kelompok Perlakuan I (P1)
 - Kelompok Perlakuan II (P2)
 - Kelompok Perlakuan III (P3)
- c) Perlakuan Hewan uji :
 - Tikus dibagi pada kandang perlakuan masing – masing
 - Tikus diberi paparan sesuai kelompok kandang

- Kandang kelompok kontrol (K) diberi paparan asap rokok dan tidak diberi ekstrak batang bratawali
- Kandang Perlakuan I (P1) diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak batang bratawali sebanyak 150 mg/kgbb
- Kandang Perlakuan II (P2) diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak batang bratawali sebanyak 200mg/kgbb
- Kandang Perlakuan III (P3) diberi paparan asap rokok dan diberi ekstrak batang bratawali sebanyak 250 mg/kgbb
- Perlakuan dilakukan selama 21 hari

d) Pembedahan Tikus

- Tikus di-anastesi menggunakan ether
- Tikus dikorbankan dengan memotong caudal aorta dalam sekali potong
- Tikus dibedah untuk diambil bagian paru
- Paru tikus dibelah untuk dibuat preparat

e) Prosedur Histopatologi

- Fiksasi organ dengan pengawet formalin 10%
- Trimming organ sebesar hingga 3 mm dan dimasukkan kedalam *embedding cassette*
- Perendaman organ paru dalam alkohol dengan tujuan dehidrasi
- Membersihkan sisa alkohol dengan *xilol*
- Impregnasi menggunakan *parafin*
- Pemotongan blok *parafin*
- Pewarnaan menggunakan *Harris Eosin*

f) Pengamatan Preparat pada Mikroskop

g) Pengumpulan data dan analisis statistik

3.8 Rencana Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer dari pengamatan gambaran perubahan sel paru tikus dari kelompok perlakuan dibanding dengan kelompok kontrol. Kelompok Perlakuan yaitu :

K : Kontrol, Tikus hanya diberi pakan standar, minum, dan paparan asap rokok

P1 : Perlakuan I, Tikus diberi pakan, minum , paparan asap rokok serta ekstrak batang bratawali sebanyak 150 mg/kgbb

P2 : Perlakuan II, Tikus diberi pakan, minum, paparan asap rokok, serta ekstrak batang bratawali sebanyak 200 mg/kgbb

P3 : Perlakuan III. Tikus diberi pakan, minum, paparan asap rokok, serta ekstrak batang bratawali sebanyak 250 mg/kgbb

3.8.2 Analisis Data

Data yang diperoleh akan dilakukan analisis data. Analisis diawali dengan melakukan uji distribusi data. Jika distribusi normal akan dilanjutkan dengan ANOVA. Jika tidak normal, akan dilakukan uji Kruskal Wallis.

3.9 Etika Penelitian

Etika Penelitian sudah diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 1826/UN26.18/PP.05.02.00/2021, dengan menerapkan prinsip 3R dalam penelitian yaitu :

a) Replacement

Keperluan memanfaatkan hewan percobaan yang diperhitungkan dengan seksama, baik berdasarkan pengalaman terdahulu maupun literature yang ada untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel maupun biakan jaringan.

Pada penelitian ini, replacement menggunakan ordo Rodentia dikarenakan sampel penelitian ini tidak dapat digantikan dengan sel maupun biakan jaringan.

b) Reduction

Memanfaatkan hewan dalam penelitian dengan populasi sesedikit mungkin, akan tetapi tetap dapat mendapatkan hasil yang optimal. Penelitian sampel dihitung dengan rumus Freederer, dimana pada penelitian ini didapatkan sebanyak 6 ekor pada setiap kelompok.

c) Refinement

Memperlakukan hewan coba secara manusiawi dengan menerapkan prinsip dasar membebaskan hewan coba dalam beberapa kondisi :

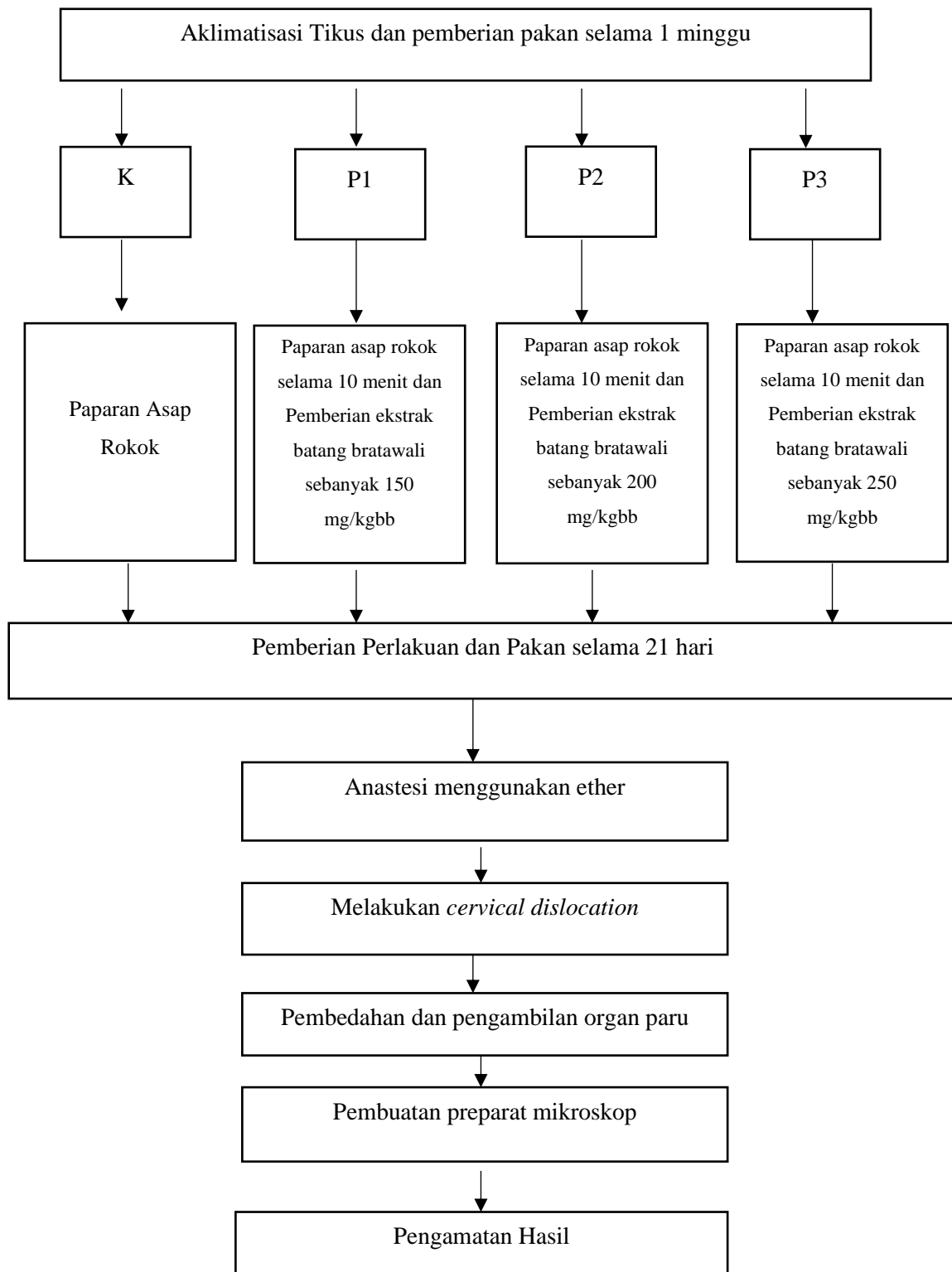
- Tikus diberikan makan dan minum setiap hari, untuk mencegah kelaparan dan kehausan pada tikus
- Tikus dipelihara pada kandang berukuran 40x20x20 cm dengan berisi 4 ekor setiap kandang. Untuk mencegah rasa tidak nyaman, dilakukan pembersihan kandang setiap 3 hari
- Terminasi tikus menggunakan anastesi ether agar mencegah rasa sakit pada tikus.

3.10 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak Batang Bratawali	Sediaan ekstrak batang bratawali yang dibuat dengan etanol di Laboratorium Kimia Fakultas MIPA UNILA	K : Tidak diberikan ekstrak batang bratawali P1 : Diberikan ekstrak batang bratawali 150 mg/kgbb P2 : Diberikan ekstrak batang bratawali 200 mg/kgbb P3 : Diberikan ekstrak batang bratawali 250 mg/kgbb	Timbangan	Dosis Larutan	Kategori
Asap Rokok	Paparan asap rokok diberikan secara inhalasi langsung	Setiap Kelompok diberikan paparan asap rokok sebanyak 5 batang selama 10 menit	Penghitungan Waktu	Waktu	Numerik
Kerusakan Histologi Paru Tikus	Gambaran kerusakan paru dilihat menggunakan mikroskop 1000x	Menggunakan Rumus Skoring Kerusakan Paru berupa : $[(20 \times A) + (14 \times B) + (7 \times C) / (\text{jumlah lapang pandang} \times 100)] \text{ pada } 5 \text{ lapang pandang}$ <p>dengan :</p> <p>A : Neutrofil pada ruang Alveolar (skor 0 bila tidak ada, 1 bila 1 sampai 5, 2 bila lebih dari 5.</p> <p>B : Neutrofil pada ruang Interstitial (Skor 0 bila tidak ada, 1 bila 1 sampai 5, 2 bila lebih dari 5</p> <p>C : Adanya Jaringan Hyalin (Skor 0 bila tidak ada, 1 bila terdapat 1, 2 bila lebih dari 1)</p>	Mikroskop	Skor Gambaran Paru	Numerik

Bello MG, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS et al. An official American Thoracic Society workshop report : features and measurements of experimental acute lung Injury in nimals. America Journal Respiratory Cell Molecular Biology.2011 ; Vol 44. : 725–38

3.11 Alur Penelitian



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini didapatkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada pemberian ekstrak batang bratawali pada tikus putih jantan yang dipapar asap rokok berdasarkan gambaran histopatologi.

5.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya menggunakan pelarut ekstrak yang berbeda selain ekstrak etanol pada jaringan paru.
2. Penelitian selanjutnya menggunakan dosis yang berbeda dari penelitian yang dilakukan sekarang
3. Penelitian dilakukan dengan jangka waktu yang lebih pendek, untuk mengurangi efek inflamasi paru berlebih

DAFTAR PUSTAKA

- Bulbul, Y. and Ozlu, T.(2005) *Smoking and Lung Cancer*. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*: 53(2). pp200-209.
- WHO (2019) *Tubuh Tembakau*.
- Amin, K., A Ekberg-Jansson, C-G Löfdahl, and P Venge (2003) *Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study*. *Thorax* 2003, 58, pp. 135-142.
- Butnariu, M. and Samfira I. (2012) *Free Radicals and Oxidative Stress*, 4(3).
- Singla, E., Dharwal, V., and Naura, A.S. (2019) *Gallic acid protects against the COPD - linked lung inflammation and emphysema in mice*. *Inflammation Research: Springer International Publishing*.
- Singh, E. (2018) *Tinospora cordifolia with reference to biological and microbial properties*, 5, pp. 446–465.
- Choudhary, N., Khatoon, S. (2013) *Tinospora cordifolia: Ethnobotany, phytopharmacology and phytochemistry aspects*. 4(3), pp. 891–899.
- Mittal, J. (2014) *Tinospora cordifolia : a multipurpose medicinal plant- A review*. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 2(2), pp. 32–47.
- Hussain, L., et al. (2015) *The Analgesic, Anti-Inflammatory and Anti-Pyretic Activities of Tinospora cordifolia*. 24(6), pp. 957–964. DOI: 10.17219/acem/27909
- Tortora, G.J. and Derrickson, B. (2012) *Tortora Anatomy & Physiology*. 13th Edition.
- Johnson, R.L. and Hsia, C.C.W. (2006) *Anatomy and physiology of the human respiratory system*, 24, pp. 1–29.
- Tomashefski, J.F. and Farver, C.F. (2014) *Anatomy and Histology of the Lung*.
- Eroschenko, V.P. (2015) *Atlas Histologi diFiore*.
- IARC Monographs. (2010) *Tobacco smoking*.
- Fitria, et al. (2013) *Merokok dan Oksidasi DNA*. *Sains Medika*, 5(2), pp. 113–120.
- Vaart, H., et al. (2004) *Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review*. *Thorax*, 59, pp. 713–721.
- Sharma, I. and Ahmad, P. (2013) *Catalase: a Versatile Antioxidant in Plants*. DOI: 10.1016/B978-0-12-799963-0.00004-6.

- Polu, P.R., Nayanbhirama, U., Khan, S., and Maheswari, R. (2017) *Assessment of free radical scavenging and anti-proliferative activities of Tinospora cordifolia Miers (Willd)*. BMC Complementary and Alternative Medicine. DOI 10.1186/s12906-017-1953-3.
- Rahman, I., Adcock, A.I. (2006) *Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Series "signalling and transcriptional regulation in inflammatory and immune cells: importance in lung biology and disease"*. Eur Respir J 2006, 28, pp. 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
- Gustavo, M., Downey, G., Moore, B., Groshong, S., Matthay, M., Slutsky, A., et al. (2010) *An Official American Thoracic Society Workshop Report: Features and Measurements of Experimental Acute Lung Injury in Animals*. American Thoracic Society Documents.
- Lugg, S., Scott, A., Parekh, D., Naidu, B., Thickett, D. (2021) *Cigarette Smoke Exposure And Alveolar Macrophages: Mechanisms For Lung Disease*. Birmingham Acute Care Research Group: Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, Birmingham, UK, 1–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216296.
- More, P., Pai, K. (2021) *Immunomodulatory effects of Tinospora cordifolia (Guduchi) on macrophage activation*. Biology and Medicine, 3 (2) Special Issue: 134-140.