

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Paru merupakan organ dasar dari sistem pernapasan, yang memiliki fungsi untuk memfasilitasi pertukaran gas dari lingkungan ke dalam aliran darah. Paru selanjutnya akan terbagi menjadi lobus individu, yang akhirnya terbagi lagi menjadi lebih dari 300 juta alveoli. Alveoli inilah yang mempunyai fungsi utama untuk pertukaran gas. Pada organ ini mempunyai kerentanan untuk terkena infeksi dan mengalami kelainan. Kelainan pada paru yang sering terjadi, misalnya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Haddad & Sharma, 2021). Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) adalah penyakit yang umum yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara progresif dan kerusakan jaringan paru yang biasanya juga ditemukan adanya perubahan struktural paru-paru akibat peradangan kronis (Agarwal *et al.*, 2021).

Pada tahun 2015, prevalensi PPOK adalah 174 juta dan terdapat sekitar 3,2 juta kematian akibat PPOK di seluruh dunia (Agarwal *et al.*, 2021). Banyaknya angka kematian di dunia karena PPOK menjadikan penyakit ini menjadi penyebab ketiga kematian di dunia. Lebih dari 80% kematian PPOK ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2021). Di Indonesia sendiri, PPOK diperkirakan terjadi pada 9,2 juta jiwa dengan prevalensi 3,7% (N. S. M. D. S. Ningsih, 2020). Dimana angka kejadiannya lebih tinggi terjadi pada pria (4,2%) dibanding wanita (3,3%) dan akan meningkat seiring pertambahan usia (Soeroto & Suryadinata, 2014). PPOK ini bukan hanya dapat menyebabkan kematian, tetapi masih banyak komplikasi yang disebabkan oleh penyakit ini, seperti infeksi pernapasan, masalah jantung, kanker paru-paru, hipertensi pulmonal, gagal napas akut/kronik, dan penyakit lainnya (Agarwal *et al.*, 2021).

Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK) ini bisa disebabkan oleh beberapa faktor, seperti paparan polusi udara, merokok ataupun menghirup asap rokok, bekerja dengan bahan kimia, kondisi genetik yang disebut defisiensi alpha-1, dan juga riwayat infeksi saluran pernapasan masa kanak-kanak. *American Lung Association*

(2017) menyatakan bahwa 85-95% penyakit PPOK ini disebabkan oleh merokok. Paparan zat berbahaya yang berasal dari rokok dapat menyebabkan adanya kerusakan dan iritasi dan paru-paru (Lukito, 2019).

*Global Youth Tobacco Survey* (2019) menyatakan bahwa terdapat 19% siswa yang berusia 13-17 tahun merokok, terdiri atas 36% pada laki-laki dan 3% pada wanita (WHO & Kementerian Kesehatan, 2019). *World Health Organization* menyebutkan bahwa tembakau akan membunuh 10 juta orang pertahun, 70% di antaranya terjadi di negara-negara berkembang pada tahun 2020 – 2030 (Herdiani & Putri, 2018). Indonesia menempati urutan ketiga sebagai jumlah perokok aktif terbanyak di dunia dengan 61,4 juta perokok setelah Cina dan India. Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (*Riskesdas*), prevalensi merokok penduduk usia 10-18 tahun meningkat dari 7,2% pada tahun 2013 menjadi 9,1% pada tahun 2018 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Rokok mengandung banyak sekali komponen kimia. Saat rokok mulai dibakar, bahan kimia yang ada akan mulai menghasilkan hasil pembakaran yang terdiri dari dua fase, yaitu fase partikulat (nikotin, nitrosamine, dan N-nitrosornikotin, logam berat, polisiklik hidrokarbon, dan karsinogenik amin) dan juga fase gas (karbon monoksida, karbon dioksida, benzena, ammonia, formaldehid, hidrosianida, asetildehida, akrolien dan lain-lain) (Mufidah, 2013). Komponen yang paling penting yang merupakan racun pernapasan adalah akrolein, asetaldehida, formaldehida, dan 1,3-butadiena. Akrolien adalah salah satu iritasi yang paling kuat dalam asap rokok. Hal ini juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada perlindungan diri alami pada sel paru-paru dengan merusak silia, sehingga asap rokok dengan mudahnya masuk ke dalam paru-paru (Morgan *et al.*, 2017). Asap rokok yang banyak masuk ke dalam paru bisa menyebabkan adanya peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Apabila jumlah ROS melebihi sistem pertahanan antioksidan, maka akan menyebabkan terjadinya *oxidative stress* (Sofiana, 2015). *Oxidative stress* dapat menyebabkan terjadinya penuaan yang ditandai dengan hilangnya fungsional terkait usia oleh akumulasi kerusakan yang diinduksi oleh ROS (Russo *et al.*, 2018).

Buah manggis adalah pohon tropis asli Asia Tenggara yang mendapatkan julukan “Ratu Buah”, karena warna kulit yang istimewa, daging buah yang rasanya manis, unik, asam serta bisa menyegarkan tubuh (Ovalle-magallanes *et al.*, 2017). Kulit manggis ini juga mempunyai banyak sekali manfaat untuk kesehatan karena banyak mengandung senyawa aktif. Senyawa aktif yang terdapat dalam kulit manggis adalah xanthone, mangostin, garsinon, flavonoid, dan tannin (Wuisan *et al.*, 2016). Kandungan antioksidannya yang tinggi ini menjadikan kulit manggis bisa dijadikan bahan untuk melindungi sel-sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Azzahra *et al.*, 2018). Senyawa utamanya adalah xanthone, yang potensi antioksidannya 4 sampai 5 kali lebih kuat daripada vitamin C dan vitamin E (Sofiana, 2015). Antioksidan menjadi sangat penting dalam pencegahan suatu penyakit, karena dapat menghambat atau menunda pembentukan substrat yang dapat dioksidasi dengan reaksi berantai (Ung *et al.*, 2006).

Penelitian terdahulu menggunakan ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap nekrosis sel alveolar tipe II paru mencit yang dipapar asap rokok yang didapatkan hasil bahwa ekstrak kulit manggis dapat mengurangi jumlah nekrosis sel alveolar tipe II (Sofiana, 2015). Pada penelitian yang akan dilakukan, terdapat perbedaan yaitu evaluasi gambaran histopatologi parunya menggunakan sistem skoring dan metode pemberian perlakuan pada mencit. Penelitian ini akan dilakukan pada mencit yang dipapar asap rokok.

Berdasarkan pemaparan tersebut, perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis potensi ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam menurunkan kerusakan paru mencit Balb/C yang dipapar asap rokok.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut masalah pada penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dapat mengurangi kerusakan paru mencit Balb/C yang dipapar asap rokok.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam mengurangi kerusakan paru mencit Balb/C yang dipapar asap rokok.

### **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

#### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memperdalam wawasan mengenai manfaat pemberian ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam mengurangi kerusakan paru mencit Balb/C yang dipapar asap rokok.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi langkah awal dalam proses pengembangan ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai obat yang dapat digunakan untuk mengurangi kerusakan paru pada orang yang merokok dapat berdaya guna bagi masyarakat luas.

### **1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis**

#### **1.5.1 Kerangka Pemikiran**

Asap tembakau dari rokok yang dihirup itu akan bergerak dari mulut melalui saluran napas bagian atas, akhirnya mencapai alveoli. Saat asap bergerak lebih dalam ke saluran pernapasan, lebih banyak gas yang larut diserap dan partikel disimpan di dalam saluran udara dan alveoli. Dosis besar karsinogen dan racun yang dikirim ke tempat-tempat ini menempatkan perokok pada risiko terkena penyakit ganas dan tidak ganas yang dapat melibatkan semua komponen saluran pernapasan (U.S. Department of Health and Human Services, 2010).

Hasil pembakaran rokok pada saat sudah di bakar sangatlah banyak dan berbahaya. Pada saat setelah dibakar rokok ini akan menghasilkan dua fase, yaitu fase partikulat (nikotin, nitrosamine, dan N-nitrosornikotin, logam berat, polisiklik hidrokarbon, dan karsinogenik amin) dan juga fase gas (karbon monoksida, karbon dioksida, benzena, ammonia, formaldehid, hidrosianida, asetildehida, akrolien dan lain-lain) (Mufidah, 2013).

Asap rokok yang masuk ke dalam paru-paru akan menyebabkan peningkatan ROS yang dapat menyebabkan gangguan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan (Sofiana, 2015). Gangguan keseimbangan itu mengakibatkan meningkatnya kejadian *oxidative stress* (Yudhawati & Prasetiyo, 2018). *Oxidative stress* akan mempengaruhi keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik. Peningkatan aktivitas proteolitik ini dapat disebabkan adanya respons inflamasi atau kelainan faktor genetik yaitu defisiensi alfa 1 antritripsin (Yudhawati & Prasetiyo, 2018). *Oxidative stress* ini juga akan menyebabkan peningkatan degradasi nitrit oksida, sehingga persediaan nitrit oksida akan berkurang. Kurangnya ketersediaan nitrit oksida dapat menyebabkan penurunan pertahanan sel endotel yang berakhir pada disfungsi endotel. Selain itu, penurunan nitrit oksida juga dapat menyebabkan adanya peningkatan permeabilitas endotel dan kadar sitokin pro-inflamasi (Suryana *et al.*, 2017).

Penurunan nitrit oksida yang ada di dalam tubuh mengalami pengaktifan sel epitel dan makrofag alveolar untuk melepaskan beberapa sitokin. Pada sel epitel, salah satu sitokinya yaitu faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$  dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF) (Barnes, 2008). TGF- $\beta$  ini berfungsi untuk menginduksi proliferasi fibroblas dan sel otot polos saluran napas, dan deposisi *extracellular matrix* (ECM). ECM biasanya dihasilkan dari prekursor laten dan berbagai protease. Kedua faktor pertumbuhan tersebut yang akan merangsang adanya proliferasi fibroblas dan akhirnya menghasilkan fibrosis di saluran udara kecil (Yoshimatsu & Watabe, 2011).

Makrofag alveolar juga akan melepaskan beberapa sitokin yaitu sitokin pro-inflamsi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. Ketiga sitokin ini dapat menyebabkan adanya peradangan yang semakin kuat. Selain sitokin proinflamasi, ada juga beberapa kemokin yang menarik sel-sel untuk bersirkulasi ke dalam paru-paru. Macam –

macam kemokin yang ada adalah CCL2 (*Chemokine (C-C motif) ligand 2*) yang berkerja melalui CXCR2 (*Chemokine (C-X-C motif) Receptors 2*) untuk menarik monosit yang nanti akan berdiferensiasi menjadi makrofag di dalam paru-paru. Sedangkan, CXCL1 (*Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1*) dan CXCL 8 (*Chemokine (C-X-C motif) Ligand 8*) bertindak melalui CXCR2 untuk menarik neutofil dan monosit. Untuk CXCL9 (*Chemokine (C-X-C motif) Ligand 9*), CXCL10 (*Chemokine (C-X-C motif) Ligand 10*), dan CXCL11 (*Chemokine (C-X-C motif) Ligand 11*) bertindak melalui CXCR3 (*Chemokine (C-X-C motif) Receptors 3*) untuk menarik Th1 dan sel T CD8<sup>+</sup> ke dalam paru (Barnes, 2008). Dari sel Th1 nanti akan menghasilkan IFN- $\gamma$  yang bisa menyebabkan pelepasan kemokin yang lebih banyak dan sel T CD8<sup>+</sup> juga akan menghasilkan perforin (Yudhawati & Prasetyo, 2018). Karena adanya makrofag alveolar dan neutrofil yang muncul itu dapat menyebabkan peningkatan munculnya protease yang nantinya dapat menyebabkan adanya hipersekresi mukus dan juga kerusakan dinding alveolar. Hal inilah yang menyebabkan adanya perubahan gambaran histopatologi paru.

Kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) ini telah digunakan sebagai obat tradisional juga dikarenakan mempunyai kandungan aktif yaitu *xanthone*. Kandungan senyawa aktif yang terdapat di dalam kulit manggis ini mempunyai fungsi sebagai antioksidan (Aizat *et al.*, 2019). Sistem kerja antioksidan ini dengan cara menunda atau mencegah proses oksidasi dengan cara menghambat inisiasi atau propagasi reaksi berantai oksidasi (Suttirak & Manurakchinakorn, 2012). Ekstrak etanol kulit manggis memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan, secara langsung menangkap RS dengan menyumbangkan atom hidrogen dan elektron untuk menghasilkan bentuk yang stabil, dan mengurangi ROS intraseluler yang dihasilkan oleh leukosit polimorfonuklear (PMN) (Baroroh *et al.*, 2018). Selain itu, *xanthone* ini juga merupakan senyawa aktif yang termasuk golongan senyawa flavonoid, yang mana mempunyai fungsi juga sebagai antiinflamasi yang menghambat aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NFkB) dan melemahkan ekspresi gen sitokin pro-inflamasi. Flavonoid ini nanti akan bekerja dengan cara menghambat produksi *pro-inflammatory* mediator yang menstimulasi sel yang berikatan dengan inflamasi, misalnya *natural*

*killer* sel, neutrofil, makrofag, sel mastosit, limfosit, dan monosit (Alfaridz *et al.*, 2015).

### 1.5.2 Hipotesis

Berdasarkan kerangka pemikiran tersebut, hipotesis penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat mengurangi kerusakan paru mencit Balb/C yang dipapar asap rokok.

