

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

Ina Marlina¹, Desy Armalina²

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Obat nyamuk bakar penggunaan masih cukup tinggi. Obat nyamuk bakar mengandung allethrin dan pembakarannya menghasilkan *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon*, karbonmonoksida, karbondioksida, oksida – oksida nitrogen, serta *aldehydes*. Asap obat nyamuk bakar memicu terjadinya infiltrasi sel radang, destruksi alveolus dan oedema alveolus sehingga menimbulkan kerusakan paru. Kulit buah naga putih kurang dimanfaatkan dalam penggunaannya padahal kaya akan antioksidan polifenol yang dapat mencegah proses kerusakan paru.

Tujuan : Untuk menganalisis pengaruh pemberian dosis bertingkat ekstrak kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) terhadap gambaran kerusakan mikroskopis paru mencit Balb/c jantan yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar.

Metode : Penelitian ini menggunakan *True experimental post test only control group design*. Sampel adalah 25 mencit Balb/c dengan kriteria tertentu, dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok K1 tidak diberi perlakuan apapun, K2 diberi paparan asap obat nyamuk bakar 8 jam per hari, P1, P2, P3 diberi paparan asap obat nyamuk bakar 8 jam per hari dan diberi ekstrak kulit buah naga putih dosis 7,5 mg/mL, 15 mg/mL, 30 mg/mL. Penelitian berlangsung 21 hari. Hari 22 mencit diterminasi dan diambil parunya untuk diperiksa secara mikroskopis.

Hasil : Uji *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kelompok K1-K2, K2-P1 dan K2-P3 ($p < 0,05$). Kelompok K2 ditemukan kerusakan paru yang lebih berat dari K1 dan P1, P3 ditemukan kerusakan paru yang lebih ringan dari K2. Tidak ada perbedaan signifikan kelompok P1-P2-P3 dan K2-P2.

Simpulan : Ekstrak kulit buah naga putih berpengaruh mengurangi kerusakan gambaran mikroskopis paru mencit Balb/c jantan yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar.

Kata kunci : paru, kulit buah naga, obat nyamuk, antioksidan, polifenol.

ABSTRACT

THE EFFECT OF MULTILEVEL DOSING WHITE PITAYA PEELS (*Hylocereus undatus*) EXTRACT ON LUNG MICROSCOPIC APPEARANCE OF THE BALB/C MICE EXPOSED BY MOSQUITO COIL SMOKE

Background: The use of mosquito-coil is quite high. Mosquito-coil contains a chemical substance allethrin and its combustion produces *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon*, carbonmonoxide, carbondioxide, nitrogen oxides, and aldehydes. Mosquito-coil smoke trigger infiltration of inflammatory cell and destruction of alveoli, causes lungs damage. White pitaya peels underutilized in use though have high polyphenol content that can act as lungs damage prevention.

Aim: To analyze the effect of white pitaya peels (*Hylocereus undatus*) extract on microscopic lungs damage of the Balb/c mice exposed by mosquito-coil smoke.

Methods: This research was used True experimental post-test only control group design. The samples were 25 Balb/c mice with certain criteria, divided into 5 groups. K1 was untreated group, K2 was given mosquito-coil smoke exposure 8 hours per day, P1, P2, P3 were given mosquito-coil smoke exposure 8 hours per day and were given white pitaya peels extract with respectively doses 7.5 mg/mL, 15 mg/mL, 30 mg/mL. This research was lasted 21 days. On the 22nd day, the mice were terminated and put its lungs to be examined microscopically.

Result: Mann-Whitney test showed there were significant differences groups of K1-K2, K2-P1 and K2-P3 ($p < 0.05$). K2 had more severe degree damage than the K1 and P1, P3 showed more lighter degree damage than K2. There was no significant difference groups of P1- P2-P3 and K2-P2.

Conclusion: The white pitaya peels extracts decrease the damage lungs microscopic of Balb/c mice exposed by mosquito-coil smoke.

Keywords: lungs, pitaya peels, mosquito-coil, antioxidant, polyphenol.

PENDAHULUAN

Obat nyamuk bakar merupakan salah satu metode dalam mengatasi gangguan nyamuk yang penggunaannya masih banyak di Indonesia. Hal tersebut sesuai dengan hasil riset kesehatan dasar 2013 yang menunjukkan bahwa proporsi penggunaan obat nyamuk bakar di masyarakat mencapai 48,4%.¹

Obat nyamuk mengandung berbagai macam bahan aktif yang salah satunya adalah Allethrin dengan hasil pembakarannya menghasilkan produk dari proses pembakaran tak sempurna yang berperan sebagai polutan dan radikal bebas⁴ yaitu *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *aldehydes*, *carbonmonoksida* (CO), *carbondioksida* (CO₂), NO₂, NO, NH₃ dan juga *fine particles* (partikel dengan diameter < 2,5 µm).^{2,3} Emisi hasil pembakaran obat nyamuk bakar dan zat inhalan lain akan memperkuat peradangan sehingga dapat mengaktifasi makrofag alveolus dan melepaskan mediator peradangan seperti *tumor necrosis factor* (TNF), *interleukin- 1* (IL-1), *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *monocyte stimulating factor* (GM-CSF) yang merangsang pembentukan sel leukosit. Paparan obat nyamuk bakar dapat menimbulkan kelainan struktur organ respirasi berupa peningkatan sel goblet, atrofi sel dan erosi sel epitel atau silia pada trakhea dan memicu penebalan septum interalveolar, pembesaran alveolus, bahkan terjadi thrombosis pada paru.⁴ Penggunaan jangka panjang obat nyamuk bakar juga dapat meningkatkan risiko terkena kanker paru.²

Kulit buah naga kaya akan polifenol sebagai antioksidan alami. Aktivitas antioksidan yang terdapat kulit buah naga lebih tinggi dibandingkan pada daging buahnya. Kulit buah naga dalam 1 mg/mL mampu menghambat sebesar 83,48 radikal bebas, sedangkan pada daging buahnya untuk 1 mg/mL hanya mampu menghambat radikal bebas sebesar 27,45. Kandungan fenolik sebagai antioksidan dalam daging buah *H. undatus* jauh lebih rendah daripada daging buah *H. polyrhizus*, sedangkan fenolik dalam kulit *H. undatus* adalah lebih tinggi dari *H. polyrhizus*.⁵

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *True experimental post test only control group design* yang menggunakan sampel penelitian adalah mencit Balb/c jantan. Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium FMIPA Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Undip Semarang pada bulan April-Mei 2016.

Sampel penelitian adalah 25 ekor mencit Balb/c jantan umur 2-3 bulan, berat 20-30 gram dan dibagi menjadi 5 kelompok yang dikelompokkan secara acak (*simple random sampling*), yaitu kelompok K 1 dipelihara tanpa diberi perlakuan apapun, kelompok K 2 hanya diberi paparan asap obat nyamuk bakar selama 8 jam, kelompok P 1 diberi paparan asap obat nyamuk bakar selama 8 jam dan sebelumnya telah dilakukan pemberian ekstrak kulit buah naga putih 7,5 mg/mL, kelompok P 2 diberi paparan asap obat nyamuk bakar selama 8 jam dan sebelumnya telah dilakukan pemberian ekstrak kulit buah naga putih 15 mg/mL, kelompok P 3 diberi paparan asap obat nyamuk bakar selama 8 jam dan sebelumnya telah dilakukan pemberian ekstrak kulit buah naga putih 30 mg/mL.

Penelitian dilakukan selama 21 hari, setelah itu pada hari ke- 22 semua mencit Balb/c diterminasi. Organ paru dari tiap sampel diambil untuk membuat preparat jaringan paru melalui proses metode baku pemeriksaan jaringan dengan menggunakan pengecatan *Hematoxylin Eosin* (HE). Gambaran mikroskopis pada paru diamati dengan menilai derajat kerusakan alveolus menggunakan kriteria Hansel dan Barnes dengan mengamati infiltrasi sel radang, destruksi septum interalveolar dan oedem alveolus.⁶

Variabel bebas penelitian adalah ekstrak kulit buah naga putih. Variabel terikat penelitian adalah gambaran mikroskopis paru mencit Balb/c yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar.

Uji hipotesis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Nilai p dianggap bermakna apabila $<0,05$. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer.

HASIL

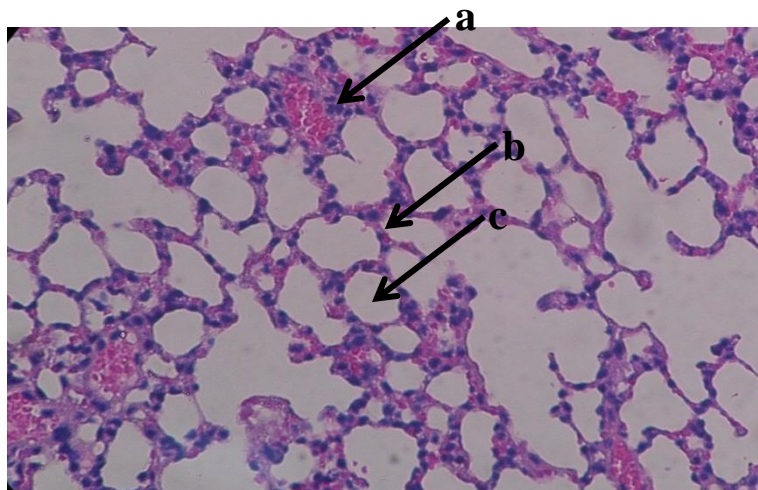
Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase infiltrasi sel radang semakin berkurang pada kelompok P1, P2 dan P3. Kelompok P 3 menunjukkan bahwa 60% pada kelompok perlakuan 3 tidak ditemukan infiltrasi sel radang pada seluruh lapangan pandang. Persentase tertinggi destruksi alveolus berat terjadi pada kelompok K2, dan terjadi pengurangan persentase destruksi alveolus pada kelompok P1, P2 dan P3. Persentase oedem alveolus terjadi pengurangan pada kelompok P1,P2 dan P3, dibanding dengan kelompok K2. Gambaran kerusakan paru dilihat dari tiga parameter penilaian yaitu infiltrasi sel radang, destruksi septum interalveolar dan oedem paru yang hasil pengamatannya tercantum dalam tabel 1.

Tabel 1. Data hasil pengamatan mikroskopis paru tiap kelompok yang dinyatakan dalam jumlah mencit.

Kelompok	Normal	Kerusakan Ringan	Kerusakan Sedang	Kerusakan Berat	Jumlah
K1	0	4	1	0	5
K2	0	0	1	4	5
P1	0	0	5	0	5
P2	0	0	4	1	5
P3	0	0	5	0	5

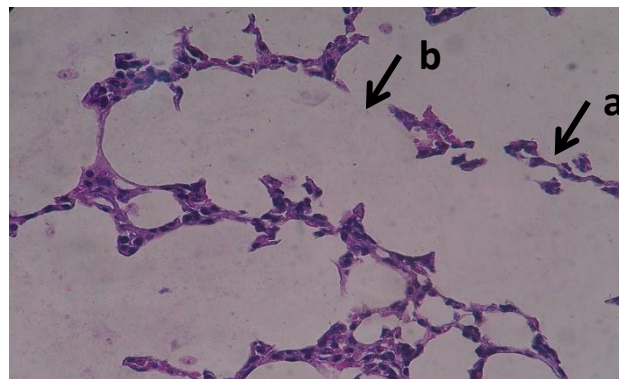
Tabel tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok K 1 terdapat 4 gambaran kerusakan ringan mikroskopis paru yaitu kerusakan histologis alveolus paru $<30\%$ dan sebuah gambaran kerusakan sedang mikroskopis paru yaitu kerusakan histologis alveolus paru $30\% - 60\%$. Kelompok K 2, didapatkan sebuah gambaran kerusakan sedang mikroskopis paru dan 4 buah gambaran kerusakan berat mikroskopis paru yaitu kerusakan histologis alveolus paru $>60\%$. Kelompok P 1, didapatkan 5 buah gambaran kerusakan sedang mikroskopis paru. Kelompok P 2, didapatkan 4 buah gambaran kerusakan sedang mikroskopis paru dan sebuah gambaran kerusakan berat mikroskopis paru. Kelompok P 3, didapatkan 5 buah gambaran kerusakan sedang mikroskopis paru.

Gambaran mikroskopis menunjukkan perbedaan pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 1 - 5. Gambar pada kelompok kontrol 1 menunjukkan adanya infiltrasi sel radang dan kerusakan ringan. Gambar pada kelompok kontrol 2 menunjukkan terjadinya destruksi septum interalveolaris berat. Gambar perlakuan 1, 2 dan 3 menunjukkan gambaran yang lebih baik dibandingkan kontrol 2.



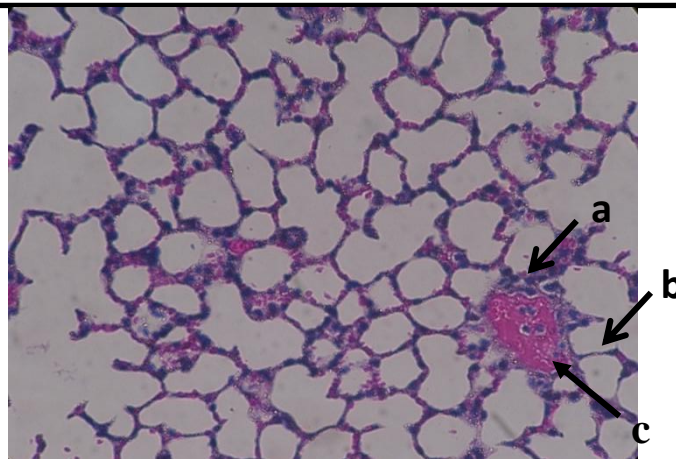
Gambar 1. Gambaran mikroskopis paru kelompok kontrol 1.

Keterangan : a = infiltrasi sel radang; b = septum interalveolar; c = alveolus.



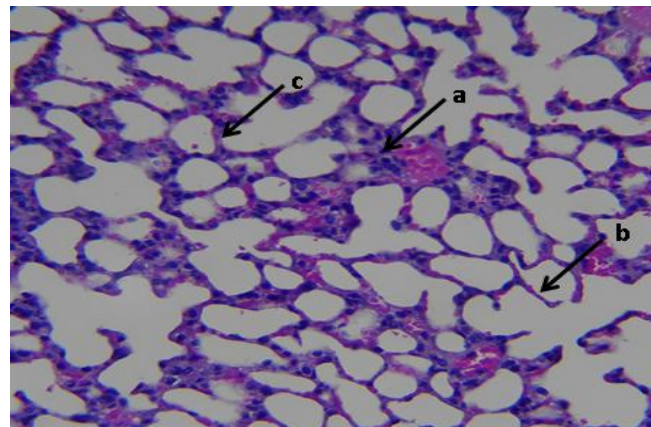
Gambar 2. Gambaran mikroskopis paru kelompok kontrol 2 .

Keterangan : a = destruksi septum interalveolar; b = penyatuan dua atau lebih alveolus.



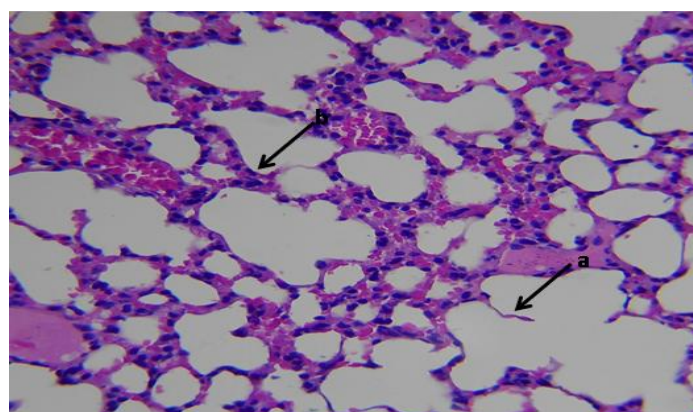
Gambar 3. Gambaran mikroskopis paru kelompok perlakuan 1.

Keterangan : a = infiltrasi sel radang; b = atrofi septum interalveolaris; c = oedem alveolus



Gambar 4. Gambaran mikroskopis paru kelompok perlakuan 2.

Keterangan : a = infiltrasi sel radang; b = atrofi septum interalveolaris; c = septum interalveolaris.



Gambar 4. Gambaran mikroskopis paru kelompok perlakuan 3.

Keterangan : a = atrofi septum interalveolaris; b = septum interalveolaris.

Tabel 2. Hasil analisis uji statistik *Kruskal Wallis* kerusakan alveolus paru.

Kelompok	P
K1	0,002*
K2	
P1	
P2	
P3	

Keterangan : * signifikan $p < 0,05$

Tabel uji *Kruskal Wallis* didapatkan nilai $p < 0,05$ atau signifikan, maka perlu dilakukan uji *Post Hoc* yaitu uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Tabel 3. Hasil analisis uji statistic *Mann Whitney* kerusakan alveolus paru.

Kelompok	K2	P1	P2	P3
K1	0,007*	0,014*	0,015*	0,014*
K2	-	0,014*	0,072	0,014*
P1	-	-	0,317	1
P2	-	-	-	0,317

Keterangan : * signifikan $p < 0,05$

Hasil uji statistic *Mann Whitney* didapatkan kelompok K2, P1, P2 dan P3 terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis paru terhadap kelompok Kontrol 1. Kelompok K2 juga terdapat perbedaan bermakna gambaran mikroskopis paru terhadap kelompok P1 dan P3, akan tetapi K2 tidak bermakna terhadap P2. Kelompok P1 terhadap P2 dan P3, serta kelompok P2 terhadap P3 juga tidak terdapat perbedaan bermakna dari gambaran mikroskopis paru.

PEMBAHASAN

Asap obat nyamuk bakar mengandung berbagai senyawa yang bersifat sebagai polutan seperti *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH), karbonmonoksida (CO), karbondioksida (CO₂), oksida – oksida nitrogen (NO_x), serta aldehydes.^{2, 3} Emisi hasil pembakaran obat nyamuk bakar dan zat inhalan akan memperkuat peradangan sehingga dapat mengaktivasi makrofag alveolus dan melepaskan mediator peradangan seperti *tumor necrosis factor*

(TNF), *interleukin-1* (IL-1), *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) dan *monocyte stimulating factor* (M-CSF) yang merangsang pembentukan sel leukosit.⁴

Hasil pembakaran obat nyamuk bakar berperan sebagai radikal bebas yang dapat menginaktivkan *leukoprotease inhibitor* (SLPI) dan $\alpha 1$ -*antitrypsin* ($\alpha 1$ – AT) sehingga meningkatkan terjadinya proses proteolisis di jaringan paru. Peningkatan sel radang seperti neutrofil dan makrofag karena paparan asap obat nyamuk bakar juga memicu terjadinya proteolisis. Neutrofil yang berkumpul mengalami pengaktifan dan membebaskan granulanya yang kaya akan beragam protease sel (elastase neutrophil, proteinase 3, dan katepsin G). Aktivitas elastase di makrofag juga akan meningkat dan dapat secara proteolitik mencerna antiprotease. Peningkatan proses proteolisis menyebabkan hancurnya jaringan pengikat seperti destruksi septum interalveolar yang memiliki sel dan matriks ekstrasel jaringan ikat terutama serat elastin dan kolagen.^{7,8} Asap obat nyamuk bakar juga dapat meningkatkan tahanan jalan napas dan meningkatkan permeabilitas endotel kapiler sehingga protein plasma keluar bersama cairan tertimbun di jaringan dan menyebabkan oedem paru. Oedem awalnya hanya terjadi pada jaringan interstitial pada septum alveoli yang selanjutnya menjadi oedem alveolar yang mana cairan bergerak ke dalam alveoli.⁸

Kulit buah naga putih kaya akan antioksidan polifenol. Senyawa polifenol yang terkandung salah satunya adalah flavonoid. Studi sebelumnya telah menegaskan bahwa flavonoid mengerahkan efek anti-inflamasinya dengan modulasi sel inflamasi, menghambat limfosit T proliferasi, menghambat sitokin pro-inflamasi (TNF-alpha dan IL-1), atau mengendalikan enzim yang berasal dari jalur asam arakidonat seperti pembentukan NO.⁹ Polifenol mempunyai fungsi menghambat terbentuknya radikal bebas, menghambat peroksidasi lemak dan mengubah struktur membran sel. Aktivitas polifenol ini disebabkan karena adanya gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap terhadap radikal bebas serta aktivitasnya sebagai pengkelat logam.⁵

Kelompok K1 pada penelitian ini terdapat gambaran kerusakan ringan dan kerusakan sedang. Gambaran ini disebabkan oleh adanya variable luar yang tidak bisa dikendalikan seperti kondisi patologik mencit, imunitas mencit, dan kondisi awal paru mencit.⁸ Data uji statistik dari kerusakan alveolus paru didapatkan perbedaan tidak bermakna antara kelompok P1, P2 dan P3. Perbedaan tidak bermakna dalam penelitian ini dapat disebabkan karena

rentang dosis bertingkat ekstrak kulit buah naga putih yang digunakan terlalu sempit sehingga penurunan derajat kerusakan alveolus paru tidak signifikan. Terdapat perbedaan tidak bermakna pula antara kelompok K2 dengan kelompok P2. Perbedaan tidak bermakna tersebut dapat disebabkan karena adanya *dose- dependent biphasic effect*, yaitu keadaan dimana pada dosis rendah suatu zat dapat berpengaruh baik sedangkan pada dosis yang lebih tinggi terjadi efek yang berlawanan. Terdapatnya hubungan dose-response efek bifasik pada suatu penelitian dapat berkaitan dengan struktur kimia zat, stress fisik hewan coba, model hewan coba, umur dan aspek-aspek biologik lain.¹⁰

SIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perbedaan yang bermakna antara gambaran mikroskopis paru mencit Balb/c yang hanya dipapar asap obat nyamuk bakar dengan gambaran mikroskopis paru mencit Balb/c yang dipapar asap obat nyamuk bakar dan diberi ekstrak kulit buah naga putih, sehingga ekstrak kulit buah naga putih berpengaruh mengurangi kerusakan gambaran mikroskopis paru mencit Balb/c jantan yang diberi paparan asap obat nyamuk bakar. Penulis menyarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian dosis ekstrak kulit buah naga putih yang lebih bervariasi dan lama penelitian yang lebih panjang dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menghitung kandungan antioksidan dalam ekstrak kulit buah naga putih.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med, Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL, seluruh staf bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, pihak Laboratorium FMIPA Unnes dan Laboratorium Sentral FK Undip dan pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
2. Chen S, Wong R, Shiu L, Chiou M, Lee H. Exposure to mosquito coil smoke may be a risk factor for lung cancer in taiwan. 2008;18(110):19–25.
3. Liu WL, Zhang JF, Hashim JH, Jalaludin J, Hashim, Z, Benard D, Goldstein BD . Mosquito coil emissions and health implications. Environ Heal Perspect. 2003;111:1454–60.
4. Martantya RS, Nasrul E, Basyar M . Gambaran hitung jenis leukosit pada pasien penyakit paru obstruktif kronik yang dirawat di rsup dr. m. djamil padang. Andalas J Health. 2014;3(2):217–20.
5. Nurliyana R, Syed Z, Musthapa S, Aisyah MR KR. Antioxidant study of pulps and peels og dragon fruits. Int Food Res J. 2010;17:367–75.
6. Hansel TT, Barnes PJ . An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London: Parthenon Publishing group; 2004.
7. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL . Buku ajar patologi. 7th ed. Jakarta: EGC; 2013.
8. Kirana R. Pengaruh pemberian teh hijau (cammelia sinensis) terhadap kerusakan struktur histologis alveolus paru mencit yang dipapar asap rokok. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2009.
9. Lago JHG, Toledo-arruda AC, Mernak M, Barrosa KH, Martins MA, Tibério IFLC, et al. Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. 2014;3570–95.
10. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis : The Dose-Response Revolution. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:175–97.