



**EFEK EKSTRAK KULIT BUAH RAMBUTAN  
TERHADAP JUMLAH MAKROFAG ALVEOLAR  
DAN KADAR GSH PARU-PARU TIKUS  
YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

Skripsi

disusun sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains  
Program Studi Biologi

Oleh

Melisa Dwi Purwandari

4411412047

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG**

**2017**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul “Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan terhadap Jumlah Makrofag Alveolar dan Kadar GSH Paru-Paru Tikus yang Dipapar Asap Rokok” disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini. skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis di perguruan tinggi manapun.

Semarang, 10 Oktober 2017



Melisa Dwi Purwandari  
44111412047

**UNNES**  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

## PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul

Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan terhadap Jumlah Makrofag Alveolar dan  
Kadar GSH Paru-Paru Tikus yang Dipapar Asap Rokok

disusun oleh

Melisa Dwi Purwandari

4411412047

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi FMIPA pada tanggal  
17 Oktober 2017.



Prof. Dr. Zaenuri, S.E., M.Si., Akt.  
NIP.196412231988031001

Sekretaris

Dra. Endah Peniati, M.Si.  
NIP.196511161191032001

Penguji Utama

Ir. Nur Rahayu Utami, M.Si.  
NIP.196210281988032002

Anggota Penguji/  
Pembimbing I

Dr. Lisdiana, M.Si.  
NIP.195911191986032001

Anggota Penguji/  
Pembimbing II

Dra. Endah Peniati, M.Si.  
NIP.196511161191032001

## MOTTO

*Man Jadda WaJada*

*Self-confidence is the result of proper preparation (John Wooden)*

*Live as if you were to die tomorrow. Learn as if you were to live forever*  
(Mahatma Gandhi)



## PERSEMBAHAN

**UNNES**  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

Untuk ayahku Karyadi dan ibu Purwani

Untuk kakakku Septiana Ika Purwandari

Untuk adikku Dita Tri Nurjanah

Untuk seluruh keluarga besar alm.Karyoto dan alm.Dirjo Mulyono

Untuk teman-teman seperjuangan Biologi 2012

Untuk anda yang membaca skripsi ini

## ABSTRAK

**Purwandari, Melisa Dwi. 2017. *Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan terhadap Jumlah Makrofag Alveolar dan Kadar GSH Paru-Paru Tikus yang Dipapar Asap Rokok*. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Dr. Lisdiana, M.Si. Dra. Endah Peniati, M.Si.**

Kata kunci: asap rokok, ekstrak kulit buah rambutan, GSH, makrofag alveolar.

Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogenus. Radikal bebas dari asap rokok dapat menyebabkan peroksidasi lipid sehingga dapat meningkatkan stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH paru tikus yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan. Sampel pada penelitian ini 25 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok diantaranya kelompok kontrol (K1), kelompok kontrol negatif (K2), dan 3 kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) yang diberi ekstrak kulit buah rambutan dengan variasi dosis berturut-turut 3mg, 6mg, dan 12mg/200g BB dan paparan asap rokok perhari 3 batang selama 30 hari. Untuk mengetahui perbedaan jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH setiap kelompok dilakukan analisis data menggunakan uji *One Way Anova* dengan taraf uji 95% dan dilanjutkan dengan uji lanjut LSD. Hasil uji lanjut LSD makrofag alveolar pada kelompok K1 ( $41,76 \pm 0,75$ ) berbeda nyata dengan kelompok K0 ( $31,72 \pm 0,65$ ), P1 ( $37,00 \pm 0,54$ ), P2 ( $35,52 \pm 0,48$ ), dan P3 ( $30,32 \pm 0,80$ ). Begitu pula dengan hasil uji lanjut LSD kadar GSH pada kelompok K1 ( $29,71 \pm 3,95$ ) memiliki kadar GSH paling rendah dibandingkan kelompok lainnya. Pada kelompok P1 yang dipapar asap rokok dan diinduksi ekstrak kulit buah rambutan ( $62,97 \pm 3,99$ ) memiliki kadar GSH paling mendekati kelompok K0 sebagai kontrol ( $75,82 \pm 2,95$ ). Pemberian ekstrak kulit buah rambutan mampu menahan laju penurunan kadar GSH akibat paparan asap rokok. Ekstrak kulit buah rambutan mengandung antioksidan sebagai proteksi terhadap stres oksidatif pada makrofag alveoli akibat paparan asap rokok. Simpulan dari penelitian ini adalah pada dosis 3 mg/200 gramBB ekstrak kulit buah rambutan dosis paling efektif yang dapat menurunkan jumlah makrofag alveolar dan meningkatkan kadar GSH pada paru tikus yang dipapar asap rokok.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat serta hidayah-Nya dan tak lupa sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan terhadap Jumlah Makrofag Alveolar dan Kadar GSH Paru Tikus yang Dipapar Asap Rokok”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains Progam Studi Biologi Universitas Negeri Semarang. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak, oleh sebab itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Universitas Negeri Semarang.
2. Dekan FMIPA Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan ijin untuk melaksanakan penelitian.
3. Ketua Jurusan Biologi yang telah membantu kelancaran penyelesaian skripsi.
4. Dr. Lisdiana, M.Si. dan Dra. Endah Peniati, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah sabar membimbing dan memberikan pengarahan kepada penulis dalam penyusunan skripsi.
5. Ir. Nur Rahayu Utami, M.Si. sebagai dosen penguji yang telah membeikan kritik dan saran demi kebaikan skripsi saya.
6. Laboran Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang yang telah membantu dalam proses penelitian.
7. Bapak, Ibu, mbak Ika, dan Dita dan seluruh keluarga besar yang selalu memberi semangat, motivasi dan doa dalam penyusunan skripsi ini.
8. Sahabat-sahabat saya *my G-squad* Nami, Amel, Intan, Fani, *my roommate* Yermia, mak Mila, Erni, Tante Cume, Uti Mia, Puput, Nima dan mas Yaya yang telah memberikan cerita dan pengalaman hidup serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.

9. Teman-teman Biologi angkatan 2012 untuk kenangan dan kebersamaan yang tak terlupakan.
10. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat dikembangkan lebih baik lagi oleh peneliti-peneliti yang akan datang.

Semarang, 10 Oktober 2017

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	ii
PENGESAHAN .....	iii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN .....	iv
ABSTRAK .....	v
PRAKATA .....	vi
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Penegasan Istilah .....	5
<b>BAB 2. LANDASAN TEORI</b>	
2.1 Kandungan Senyawa Kimia dalam Rokok .....	7
2.2 Mekanisme Kandungan Asap Rokok Merusak Paru-Paru .....	12
2.3 Anatomi Organ Paru-Paru .....	14
2.4 Tanaman Rambutan sebagai Sumber Antioksidan .....	16
2.5 Senyawa Aktif dalam Kulit Buah Rambutan sebagai Antioksidan .....	17
2.6 Makrofag Alveolar .....	19
2.7 GSH .....	21
2.8 Kerangka Berpikir .....	24
2.9 Hipotesis .....	24



<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>	<b>Halaman</b>
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	25
3.2 Populasi dan Sampel .....	25
3.3 Variabel Penelitian .....	26
3.4 Rancangan Penelitian .....	27
3.5 Alat dan Bahan Penelitian .....	28
3.6 Prosedur Penelitian .....	28
3.7 Metode Pengumpulan Data .....	31
3.8 Analisis Data .....	31
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Penelitian .....	32
4.1.1 Jumlah makrofag alveolar pada paru-paru tikus .....	33
4.1.2 Kadar GSH pada paru-paru tikus .....	36
4.2 Pembahasan .....	36
4.2.1 Makrofag alveolar .....	36
4.2.2 GSH .....	39
<b>BAB 5. SIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Simpulan .....	45
5.2 Saran .....	45
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>55</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	Bahan-bahan yang terkandung dalam asap rokok .....	7
2.2	Gambaran anatomi paru-paru manusia .....	14
2.3	Gambaran mikroskopis paru-paru normal dan alveoli .....	14
2.4	Buah rambutan varietas sekaran .....	16
2.5	Struktur kimia flavonoid .....	19
2.6	Peran GSH menangkal radikal bebas .....	22
2.7	Kerangka berpikir penelitian tentang ekstrak kulit buah rambutan terhadap jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH tikus yang dipapar asap rokok .....	24
3.1	Rancangan penelitian ekstrak kulit buah rambutan terhadap jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH tikus yang dipapar asap rokok .....	27
4.1	Gambaran mikroanatomi kelompok K0 .....	34
4.2	Gambaran mikroanatomi kelompok K1 .....	34
4.3	Gambaran mikroanatomi kelompok P1, P2, dan P3 .....	35

## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Unsur-unsur yang terkandung dalam asap rokok .....	9
3.1	Alat-alat penelitian .....	28
4.1	Rerata jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH paru tikus yang diberi asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan	33
4.2	Kadar GSH paru-paru yang dipapar rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan .....	36



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Data makrofag alveolar .....	55
2	Data kadar GSH .....	56
3	Hasil uji normalitas dan homogenitas data jumlah makrofag alveolar .....	57
4	<i>One Way</i> Anova data jumlah makrofag alveolar .....	58
5	Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar GSH paru-paru ....	60
6	<i>One Way</i> Anova data kadar GSH paru-paru .....	61
7	Pembuatan preparat histologi .....	63
8	SK dosen pembimbing .....	65
9	Surat Ijin Penelitian .....	66
10	Laporan Hasil Uji GSH .....	69
11	Dokumentasi Penelitian .....	70

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Merokok telah diketahui dapat menyebabkan gangguan kesehatan (Susanna 2003). Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, perilaku merokok Indonesia usia 15 tahun keatas tidak terjadi penurunan dari 2007 ke 2013, cenderung meningkat dari 34,2 % tahun 2007 menjadi 36,3 % tahun 2013. Rerata batang rokok yang dihisap perhari penduduk umur  $\geq 10$  tahun di Indonesia adalah 12,3 batang (setara satu bungkus). Jumlah rerata batang rokok terbanyak yang dihisap ditemukan di Bangka Belitung (18 batang per hari). Proporsi terbanyak perokok aktif setiap hari pada umur 30-34 tahun sebesar 33,4 persen, pada laki-laki lebih banyak di bandingkan perokok perempuan (47,5% banding 1,1%). Berdasarkan jenis pekerjaan, petani/nelayan/buruh adalah perokok aktif setiap hari yang mempunyai proporsi terbesar (44,5%) dibandingkan kelompok pekerjaan lainnya. Sedangkan pada laporan *Global Youth Tobacco Survey* (WHO 2015) penggunaan setiap produk tembakau oleh pemuda di Indonesia adalah 20,3%, dimana 19,4% adalah perokok tembakau dan 2,1% adalah pengguna tembakau *smokeless*. Selain itu, 8,8% menunjukkan kerentanan untuk mulai merokok di masa depan.

Rokok sangat membahayakan kesehatan, bukan hanya pada perokok namun asap rokok juga sangat berbahaya apabila di hirup oleh orang-orang yang berada di sekitarnya (perokok pasif). Bahkan sebagian penelitian menunjukkan bahwa para

perokok pasif memiliki resiko kesehatan lebih tinggi dari pada para perokok itu sendiri (Sismanto 2015). Sebuah penelitian mengemukakan bahwa asap rokok yang dihirup oleh perokok aktif selama 2-5 detik telah mampu menyerap sekitar 80-90% zat kimia yang kemudian menyusup dan merusak sistem pernafasan dalam tubuh. Makin meningkatnya asupan asap rokok dalam paru-paru, akan berimbas pada makin tingginya bahaya yang ditimbulkan (Husaini 2007). Rokok mengandung 4000 zat kimia yang berbahaya bagi kesehatan, seperti nikotin yang bersifat adiktif dan tar yang bersifat karsinogenik, bahkan juga Formalin. Berdasarkan laporan Kemenkes (2011) ada 25 jenis penyakit yang ditimbulkan karena kebiasaan merokok seperti emfisema, kanker paru-paru, bronkhitis kronis atau yang lebih dikenal dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Menurut Ward *et al.* (2008), merokok lebih dari 15 bungkus/tahun merupakan faktor resiko utama untuk mengalami PPOK.

Pada penderita PPOK, sel makrofag alveolar akan meningkat pada saat asap rokok terinhalasi sebagai respons awal tubuh. Pemeriksaan paru-paru pada perokok usia muda menunjukkan akumulasi makrofag pada daerah bronkus dan bronkiolus (Atik *et al.* 2012). Teresa & Tetley (2002) mengemukakan bahwa makrofag alveolar yang dikultur dari cairan BAL (*Bronchoalveolar Lavage*) dari paru-paru perokok dan pasien dengan PPOK memperlihatkan bahwa makrofag alveolar tampak lebih kecil dan mungkin *immature* daripada makrofag alveolar dari paru-paru normal. Hal ini dapat dikarenakan pelepasan prematur prekursor monosit dari sumsum tulang ke paru-paru sebagai respon terhadap asap rokok.

Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogenus. Radikal bebas memiliki sifat reaktivitas tinggi, karena kecenderungan menarik elektron dan dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal oleh karena hilangnya atau bertambahnya satu elektron pada molekul lain. Radikal bebas akan merusak molekul yang elektronnya ditarik oleh radikal bebas tersebut sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel (Fitria *et al.* 2013). Inhalasi asap rokok juga memiliki efek merusak pada fungsi silia epitel dan transpor epitel mukosilia (Ward *et al.* 2008).

Radikal bebas dari asap rokok juga menyebabkan peroksidasi dari asam lemak ganda tak jenuh membran sel sehingga dapat meningkatkan stres oksidatif (Rumley *et al.* 2004). Paparan bahan kimia oksidan dalam asap rokok dikaitkan dengan penurunan tingkat antioksidan endogen dalam kompartemen sistemik. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa merokok mengakibatkan rendahnya konsentrasi antioksidan dalam plasma. GSH (glutation) adalah antioksidan utama yang digunakan untuk menghilangkan peroksida menjadi asam lemak hidroksil tidak beracun dan atau air untuk mempertahankan vitamin C dan E yang berkurang dan bentuk fungsionalnya. Asap rokok berisi ROS yang mengoksidasi GSH menjadi bentuk disulfida, sehingga menurunkan jumlah GSH. Ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan pada perokok yang mengakibatkan stress oksidatif sistemik (Moriarty *et al.* 2003; Fajrunni'mah 2011).

Rambutan merupakan buah tropis yang tersebar di Asia Tenggara. Kulit buah rambutan memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, namun belum banyak dimanfaatkan dan hanya dianggap sebagai limbah. Kulit buah rambutan telah

dilaporkan mengandung senyawa-senyawa golongan tanin, polifenol dan saponin. Salah satunya penelitian Thitilertdecha *et al.* (2008), yang melaporkan sifat antioksidan dan antibakteri dari kulit dan biji rambutan jenis yang tumbuh di Thailand. Pada penelitian Thitilertdecha *et al.* (2010), tentang identifikasi komponen fenolik dari kulit buah rambutan antara lain berupa *Ellagic acid*, *geraniin*, *corilagin*. Senyawa-senyawa tersebut telah dilaporkan untuk menunjukkan berbagai antivirus, antiinflamasi, apoptosis, sitotoksik, sitoprotektif, sifat antimikroba dan antioksidan. *N. lappaceum* memiliki antioksidan yang jauh lebih besar daripada antioksidan sintesis BHT (*butylated hydroxy toluen*).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit buah rambutan terhadap jumlah makrofag alveolar tikus yang terpapar asap rokok dengan cara membandingkan jumlah makrofag alveolar tikus yang terpapar asap rokok yang diberi ekstrak kulit buah rambutan dan yang tidak diberi ekstrak kulit buah rambutan.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah ekstrak kulit buah rambutan dapat menurunkan jumlah makrofag alveolar pada tikus yang dipapar asap rokok?
- 2) Apakah ekstrak kulit buah rambutan dapat meningkatkan kadar GSH paru-paru tikus yang dipapar asap rokok?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Untuk menganalisis jumlah makrofag alveolar pada tikus yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan.



- 2) Untuk menganalisis kadar GSH paru-paru tikus yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah rambutan.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah mengenai efek antioksidan kulit buah rambutan terhadap jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH tikus akibat paparan asap rokok.

### **1.4.2 Manfaat Aplikatif**

- 1) Memberi informasi lebih lanjut tentang manfaat kulit buah rambutan sebagai antioksidan yang dapat menurunkan jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH akibat paparan asap rokok.
- 2) Sebagai bahan pertimbangan untuk dilakukan penelitian klinis terhadap manusia mengenai manfaat kulit buah rambutan sebagai suplemen yang mengandung antioksidan yang dapat mengurangi oksidan yang terkandung dalam asap rokok.

## **1.5 Penegasan Istilah**

### **1.5.1 Asap Rokok**

Asap rokok merupakan sisa hasil pembakaran rokok yang bersifat toksik. Rokok yang digunakan pada penelitian ini adalah rokok jenis kretek dengan kadar tar 30 mg dan nikotin 1,8 mg per batang rokok dan dijual bebas di pasaran.

### **1.5.2 Ekstrak Kulit Buah Rambutan**

Ekstraksi merupakan proses pemisahan bahan dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Mukhriani 2014). Ekstrak kulit buah rambutan

pada penelitian ini diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut ethanol. Hasil akhirnya berupa ekstrak kasar.

### **1.5.3 Makrofag Alveolar**

Makrofag alveolar merupakan mayoritas sel imun di dalam ruang alveolar dan bertindak sebagai garis pertama pertahanan inang bawaan di paru-paru (Phipps *et al.* 2010). Makrofag pada penelitian ini merupakan makrofag yang terlihat dalam preparat histopatologi paru-paru dengan menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin.

### **1.5.4 GSH (Glutation)**

GSH adalah tripeptide penting (L-g-glutamyl-L-cysteinyl-glisin) yang mengandung gugus sulfhidril yang memungkinkan untuk melindungi sel-sel oksidan, senyawa elektofilik, dan xenobiotik (MacNEE & Rahman 1999). Kadar glutation dapat menggambarkan tingkat kerusakan sel paru-paru akibat induksi zat yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Kadar GSH dianalisis menggunakan metode DTNB pada organ paru-paru.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kandungan Senyawa Kimia dalam Rokok

Rokok berdasarkan bahan baku atau isinya dibedakan menjadi 3 jenis yaitu rokok putih, rokok kretek, dan rokok klembak. Rokok putih adalah rokok yang bahan baku atau isinya hanya daun tembakau yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu. Rokok kretek adalah rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau dan cengkeh yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu. Rokok klembak adalah rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau, cengkeh, dan kemenyan yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.



Gambar 2.1. Bahan-bahan yang terkandung dalam rokok (Ardianto 2015).

Merokok pada dasarnya adalah menikmati asap nikotin yang dibakar. Selain nikotin, di dalam rokok juga terdapat senyawa gula, bahan aditif, saus, pemberi rasa, aroma, dan lain-lain sehingga terbentuk rasa yang memenuhi selera konsumen (perokok). Satu batang rokok terdiri atas berbagai jenis tembakau agar rasa dan aroma yang diperoleh mempunyai kekhasan tersendiri. Bahan tambahan untuk rasa dan aroma yang lain berasal dari luar tembakau antara lain cengkeh dan mentol. Merokok tanpa nikotin, meskipun belum dibuktikan, nampaknya tidak akan terjadi. Apabila tujuannya adalah menekan bahan berbahaya bagi kesehatan, menghilangkan nikotin belum menyelesaikan masalah secara keseluruhan. Tar, gas CO (*carbon monoxide*), TSNA (*tobacco specific-nitrosamine*), B-a-P (*benzo-a-pyrene*), residu pestisida, dan lain-lain yang terkandung dalam asap rokok tidak kalah berbahayanya dibanding nikotin (Tirtosastro & Murdiyati 2010). Menurut Fitira *et al.* (2013) racun utama pada tembakau dan mampu memberikan efek yang mengganggu kesehatan antara lain nikotin, tar, gas karbonmonoksida dan berbagai logam berat. Beberapa unsur yang terkandung dalam asap rokok dapat dilihat pada Tabel 2.1.

### 2.1.1 Nikotin

Nikotin ( *$\beta$ -pyridil- $\alpha$ -N-methyl pyrrolidine*) merupakan senyawa organik spesifik yang terkandung dalam daun tembakau. Apabila diisap senyawa ini akan menimbulkan rangsangan psikologis bagi perokok dan membuatnya menjadi ketagihan. Dalam asap, nikotin berpengaruh terhadap beratnya rasa isap. Semakin tinggi kadar nikotin rasa isapnya semakin berat, sebaliknya tembakau yang berkadar nikotin rendah rasanya enteng (hambar) (Tirtosastro & Murdiyati 2010).

Tabel 2.1. Unsur-unsur yang terkandung dalam asap rokok.

	Senyawa	Efek
Fase Partikel	Tar	Karsinogen
	Hidrokarbon aromatik polinuklear	Karsinogen
	Nikotin	Stimulato r, depressor ganglion, kokarsinogen
	Fenol	Kokarsinogen dan iritan
	Kresol	Kokarsinogen dan iritan
	$\beta$ -Naftilamin	Karsinogen
	N-Nitrosonomikotin	Karsinogen
	Benzo(a)piren	Karsinogen
	Logam renik	Karsinogen
	Indol	Akselerator tumor
Karbazol	Akselerator tumor	
Katekol	Kokarsinogen	
Fase Gas	Karbonmonoksida	Pengurangan transfer dan pemakaian O <sub>2</sub>
	Asam Hidorsianat	Sitotoksik dan iritan
	Asetaldehid	Sitotoksik dan iritan
	Akrolein	Sitotoksik dan iritan
	Amonia	Sitotoksik dan iritan
	Formaldehid	Sitotoksik dan iritan
	Oksida dari nitrogen	Sitotoksik dan iritan
	Nitrosamin	Karsinogen
	Hidrozin	Karsinogen
Vinil klorida	Karsinogen	

(Purnamasari 2006 dalam Kirana R 2009)

Kadar nikotin dalam tembakau antara 1-2% (Suhartono & Setiawan 2006). Dalam sebatang rokok mengandung sekitar 20,9 mg nikotin, namun hanya sekitar 2 mg nikotin yang terikut masuk ke dalam tubuh perokok (Cadwell 2001). Nikotin bekerja di otak akan merangsang pelepasan zat dopamine yang memberi rasa nyaman yang menyebabkan rasa ketergantungan. Ketika seseorang tidak merokok maka terjadi gejala putus nikotin seperti: rasa tidak nyaman, sulit konsentrasi, mudah marah sehingga untuk mempertahankan rasa nyamannya, timbul dorongan untuk merokok kembali. Inilah yang disebut kecanduan/ketagihan (Direktorat

PPTM & P2PL Kemenkes RI 2012). Nikotin dapat dengan cepat diserap paru-paru ketika merokok. Hal ini karena pada permukaan alveoli, saluran nafas kecil serta peleburan nikotin pada cairan paru-paru, memiliki pH fisiologis yang memfasilitasi penyerapan. Demikian pula, nikotin dari produk oral yang memiliki pH basa dapat diserap secara bertahap melalui mukosa oral. Selain itu, nikotin bisa diserap dengan baik di usus kecil, karena pHnya lebih basa dan luas permukaannya yang besar. Namun, nikotin kurang diserap dari saluran pencernaan, karena lingkungannya yang asam menghasilkan nikotin terionisasi yang lebih besar. Tidak seperti saat ditelan, bioavailabilitas nikotin lebih besar melalui paru-paru atau melalui mukosa oral karena nikotin mencapai sirkulasi sistemik sebelum melewati hati (metabolisme jalur pertama) (U.S. Department of Health and Human Services 2010). Nikotin selain dimetabolisme di hati, paru-paru dan ginjal juga diekskresi melalui air susu. Pada perokok berat, kadar nikotin dalam air susu dapat mencapai 0,5 mg/l (Suhartono & Setiawan 2006).

### **2.1.2 Tar**

Tar adalah kondensat asap yang merupakan total residu dihasilkan saat rokok dibakar setelah dikurangi nikotin dan air yang bersifat karsinogenik. Saat rokok dihisap, tar masuk rongga mulut sebagai uap padat asap rokok, setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran nafas, dan paru-paru. Tar tersusun atas senyawa organik dan anorganik dimana beberapa dari senyawa tersebut bersifat karsinogenik. Sebagai residu pembakaran, tar memiliki korelasi positif dengan ketebalan daun tembakau. Daun tembakau yang tebal memiliki senyawa organik dan anorganik yang lebih besar

daripada daun tembakau yang tipis. Dalam asap rokok, tar mempunyai sedikitnya 4 jenis radikal bebas yang berbeda dan salah satunya adalah semiquinon (Widigdo 2014). Kadar tar (hidrokarbon aromatik) berkisar antara 1-35 mg dan dalam kelompok ini terdapat bahan karsinogen yang paling poten. Apabila kandungan tar berkisar 1-3 mg, maka mempunyai efek farmakologis yang mendorong faktor habituasi atau ketergantungan psikis. Faktor tersebut penyebab sulitnya seorang perokok untuk berhenti merokok (Suhartono & Setiawan 2006). Rokok kretek di Indonesia sangat populer karena memiliki kandungan tar dan nikotin cukup tinggi dibandingkan dengan produk rokok lainnya yaitu sampai 60 mg nikotin dan 40 mg tar (Kusuma *et al.* 2004).

### **2.1.3 Karbon Monoksida (CO)**

Gas yang dihirup dari sebatang rokok mengandung sekitar 1 hingga 5 persen karbon monoksida yang terbentuk sebagai hasil pembakaran. Karbon monoksida memiliki afinitas (daya ikat) tinggi terhadap hemoglobin, yang berperan dalam pengangkutan oksigen dalam darah. Afinitas ini bisa mencapai 200 kali lipat dibandingkan dengan afinitas oksigen itu sendiri (Hutapea 2013). Karbon monoksida yang masuk ke dalam paru akan mengikat hemoglobin dalam sel darah merah untuk membentuk *carboxyhemoglobin* (COHb) yang kemudian diangkut ke dalam aliran darah. Setelah ini terjadi, oksigen tidak bisa mengikat reseptor pada sel yang sama. Dan karena CO jauh lebih cepat dalam mengikat dengan hemoglobin daripada oksigen, saat CO hadir di paru-paru, CO akan mendapatkan titik pada sel darah merah. Proses ini mengurangi kapasitas pembawa oksigen dalam aliran darah. Karbon monoksida cepat terhubung dengan sel darah merah, namun lambat

untuk keluar dari tubuh, mengambil sebanyak satu hari untuk dihembuskan melalui paru-paru. Kelimpahan karbon monoksida di aliran darah menyebabkan tubuh oksigen dan dalam kasus terburuk, dapat menyebabkan kematian. Tingkat normal COHb dalam aliran darah dari paparan lingkungan terhadap karbon monoksida kurang dari satu persen. Bagi perokok, faktor seperti merek, berapa rokok yang diisap dan jumlah waktu antara rokok dapat menyebabkan kejenuhan COHb dalam darah menjadi jauh lebih tinggi. Satu bungkus sehari perokok dapat memiliki 3% sampai 6% tingkat COHb dalam darah, dua bungkus sehari, 6% sampai 10%, dan tiga bungkus sehari, sebanyak 20% (Martin 2017).

## **2.2 Mekanisme Kandungan Asap Rokok Merusak Paru-paru**

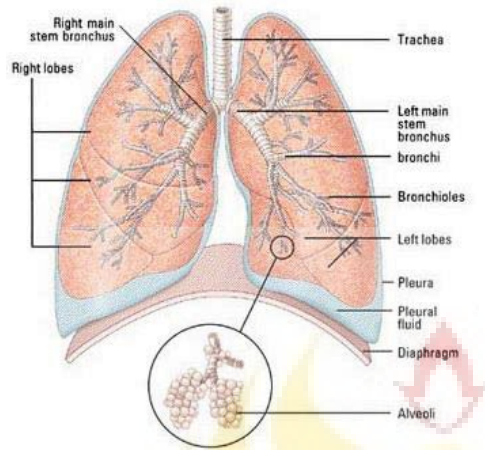
Asap rokok mengandung  $10^{17}$  molekul oksidan tiap hembusan, yang mana  $10^{14}$  merupakan ROS. Fase gas dari asap rokok sebagian besar mengandung ROS yang berumur pendek seperti radikal superoksida dan nitrogen oksida keduanya dengan cepat bereaksi membentuk peroksinitrit yang sangat reaktif. Sebaliknya, fase tar mengandung hydroquinon berumur panjang yang mengalami siklus redoks untuk membentuk radikal superoksida dan hidrogen peroksida melalui semiquinones, sehingga menghasilkan stres oksidatif persisten. Hydroquinone dan hidrogen peroksida dapat memasuki sel dan bahkan dapat mencapai inti, di mana mereka dapat menyebabkan kerusakan DNA oksidatif. Beberapa kandungan dari asap rokok juga dapat melepaskan zat besi dari ferritin, yang berpotensi menyebabkan stres oksidatif dalam sel paru-paru. Selain mekanisme langsung dari peningkatan stres oksidatif, asap rokok juga meningkatkan stres oksidatif dalam paru-paru dengan merekrut dan mengaktifkan fagosit makrofag dan neutrofil untuk



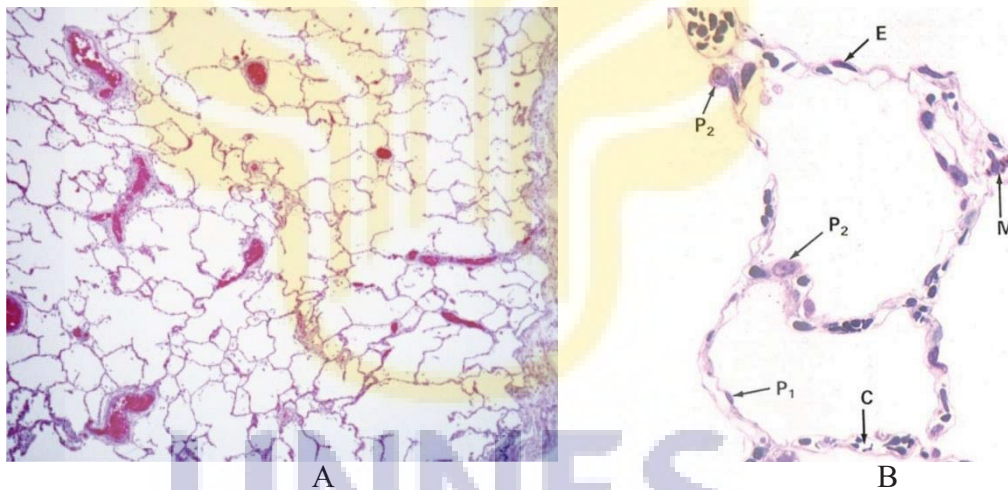
melepaskan ROS. Peningkatan jumlah fagosit yang teraktivasi dapat menambah stress oksidatif lebih besar daripada stress oksidatif akibat merokok itu sendiri. Kejadian yang penting adalah jejas pada jaringan merupakan peningkatan adhesi perlekatan fagosit pada dinding kapiler, yang sebelumnya didahului oleh perlekatan fagosit ke dalam jaringan dan merupakan pusat proses imun dan inflamasi terutama jejas pada jaringan yang berhubungan dengan ROS. Asap rokok juga mengurangi kapasitas antioksidan ekstraseluler dan intraseluler. Misalnya, paparan asap rokok menurunkan kadar antioksidan, termasuk askorbat, asam urat, ubiquinol-10,  $\alpha$ -tokoferol, dan  $\beta$ -karoten. paparan asap rokok Akut juga mengurangi kadar glutathione dengan penurunan glutathione peroksidase dan aktivitas glukosa-6 fosfat dehidrogenase di alveolar tipe sel II, eritrosit, dan cairan lapisan epitel paru-paru (Aoshiba & Nagai 2003; Purnamasari 2006 dalam Hapsari 2010).

Dipihak lain asap rokok juga mengurangi kapasitas antioksidan di plasma berkaitan dengan penurunan protein *sulfhydryl* di plasma atau GSH (Rodgman 2000). Penurunan antioksidan dalam plasma dapat mengganggu keseimbangan oksidatif-antioksidan yang normal pada perokok (Yanbaeva *et al.* 2007). Ketidakseimbangan oksidan dapat mengawali kerusakan paru-paru secara langsung dan tidak langsung. Kerusakan paru-paru secara langsung terjadi melalui kerusakan oksidatif pada sel epitel alveolar dan komponen matriks ekstrasel. Kerusakan paru-paru secara tidak langsung yaitu melalui inaktivasi antiprotease (protease inhibitor) dan penghambatan leukoprotease sekretori. Hasilnya adalah terjadi proteolisis pada komponen jaringan konektif paru-paru seperti elastin (Suhartono & Setiawan 2006).

### 2.3 Anatomi organ paru-paru



Gambar 2.2. Anatomi paru-paru manusia (Hadi 2017).



Gambar 2.3. Gambaran mikroskopis (A) Paru-paru Normal (B) Alveoli (P<sub>1</sub>: sel pneumosit tipe 1, P<sub>2</sub>: sel pneumosit tipe 2, M: makrofag alveolar, E: eritrosit, C: kapiler) (Hoy 2013)

Paru-paru merupakan jalinan atau susunan bronkus, bronkiolus, bronkiolus respiratori, alveoli, sirkulasi paru-paru, saraf, dan sistem limfatik. Paru-paru adalah alat pernapasan utama yang merupakan organ berbentuk kerucut apeks di atas dan sedikit lebih tinggi dari klavikula di dalam dasar leher (Sloane, 2003). Paru-paru dibagi menjadi beberapa lobus oleh fisura. Paru-paru kanan dibagi menjadi 3 lobus

oleh 2 fisura, sedangkan paru-paru kiri terbagi 2 lobus oleh 1 fisura. Paru-paru memiliki hilus paru-paru yang dibentuk oleh arteri pulmonalis, vena pulmonalis, bronkus, arteri bronkialis, vena bronkialis, pembuluh limfe, persarafan, dan kelenjar limfe (Moore *et al.* 2009). Paru-paru dibungkus oleh membran serosa yang disebut pleura. Pleura yang melapisi rongga dada disebut pleura parietalis. Pleura yang menyelubungi paru-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-paru (Price & Wilson 1995).

Bagian terminal setiap bronkiolus respiratorius bercabang menjadi beberapa duktus alveolaris. Dinding duktus alveolaris biasanya dibentuk oleh sederetan alveoli yang saling bersebelahan. Jumlah alveolus mencapai 300 juta buah. Dengan adanya alveolus, luas permukaan seluruh alveolus diperkirakan mencapai 100 kali lebih luas daripada luas permukaan tubuh. Dinding alveolus mengandung kapiler darah yang memungkinkan terjadinya difusi gas. Alveoli dilapisi selapis sel alveolar gepeng dan sangat tipis (sel alveolar tipe I). Sel ini letaknya rapat pada endotel pelapis kapiler dan membentuk sawar udara darah untuk respirasi. Sel alveolar tipe I merupakan lapisan tipis yang menyebar menutupi lebih dari 90 % daerah permukaan paru-paru. Selain itu, alveoli juga mengandung sel alveolar besar (sel alveolar tipe II). Sel ini menghasilkan produk kaya fosfolipid, yang disebut surfaktan. Surfaktan menutupi permukaan sel alveolar, membasahinya, dan menurunkan tegangan permukaan alveolar. Makrofag alveolar terdapat di dalam jaringan ikat septa interalveolar dan di dalam alveoli. Di dalam septa interalveolar

juga terdapat banyak kapiler darah, arteri dan vena pulmonalis, duktus limfatik, dan saraf (Eroschenko 2003).

## 2.4 Tanaman Rambutan sebagai Sumber Antioksidan

Rambutan merupakan tanaman buah-buahan tropika yang berasal dari Asia Tenggara. Menurut ahli botani Soviet, Nikolai Ivanovich Vavilov, sentrum utama asal tanaman rambutan adalah daerah Indo-malaya, yang meliputi Indo-Cina, Malaysia, Indonesia, dan Filipina. Para ahli botani dan pakar pertanian kemudian memastikan bahwa daerah asal tanaman rambutan adalah Malaysia dan Indonesia (Rukmana & Oesman 2002).

Dalam taksonomi tumbuhan, tanaman rambutan diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Sapindales
Famili	: Sapindaceae
Genus	: <i>Nephelium</i>
Spesies	: <i>Nephelium lappaceum</i> Linn. (Plantamor 2016)
Varietas	: Sekaran



Gambar 2.4. Buah rambutan varietas sekaran (dokumentasi pribadi)

Kulit buah rambutan telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada *pulp* dan juga menunjukkan kemampuan pro-oksidan rendah. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kulit rambutan memperlihatkan

kapasitas antioksidan tidak hanya secara signifikan lebih tinggi dari benih tetapi seperti yang terjadi juga dalam hal konten fenolik (Thitilertdecha & Rakariyatham 2011). Selain senyawa fenolik didalam kulit buah rambutan juga mengandung Vitamin C yang juga berperan sebagai antioksidan (Wall 2006).

Pada penelitian Thitilertdecha *et al.* (2010), mengemukakan hasil identifikasi komponen fenolik dari kulit buah rambutan diantaranya berupa *Ellagic acid*, *geraniin*, *corilagin*. Senyawa-senyawa tersebut telah dilaporkan untuk menunjukkan berbagai antivirus, antiinflamasi, apoptosis, sitotoksik, sitoprotektif, sifat antimikroba dan antioksidan. *N. lappaceum* memiliki antioksidan yang jauh lebih besar daripada antioksidan sintesis (BHT). Kulit buah dan daun *N. lappaceum* menunjukkan kemampuan DPPH *radical-scavenging* tertinggi, dengan ekstrak etanol kulit memiliki nilai  $1/IC_{50}$  tertinggi. Aktivitas ini ditunjukkan oleh ekstrak kulit etanol sebanding dengan Vitamin C dan jauh lebih baik daripada ekstrak biji anggur (Palanisamy *et al.* 2008).

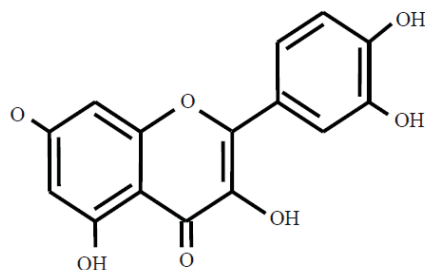
## 2.5 Senyawa Aktif Kulit Buah Rambutan sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah molekul yang dapat menetralkan radikal bebas dengan cara menerima atau mendonorkan satu elektron untuk menghilangkan kondisi elektron tidak berpasangan. Hal ini berarti bahwa dalam proses menetralkan molekul radikal bebas menjadi molekul stabil (tidak radikal), molekul antioksidan tersebut menjadi radikal. Akan tetapi biasanya molekul antioksidan radikal kurang reaktif dibandingkan dengan radikal bebas yang dinetralkannya. Ukuran molekul antioksidan dapat sangat besar (untuk mengencerkan elektron tidak berpasangan),

dan dapat segera di netralisir oleh antioksidan lain dan/atau mempunyai mekanisme lain untuk mengakhiri kondisi radikalnya (Muchtadi 2013).

Kulit buah rambutan mengandung berbagai macam antioksidan seperti alkaloid, fenolik, steroid, terpenoid (Wardhani & Saptono 2015), tannin (Worngsiri *et al.* 1993), flavonoid (Nurdin *et al.* 2013) dan Vitamin C (asam askorbat) (Wall 2006). Menurut Fila (2012), dalam kulit buah rambutan kandungan senyawa tertinggi yaitu senyawa fenolik. Antioksidan bekerja sebagai *free radical scavengers*, yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif sehingga memungkinkan untuk menghambat dan memperbaiki kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas (Winarsi 2007).

Flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya (Redha 2010). Flavonoid adalah antioksidan eksogen yang telah dibuktikan bermanfaat dalam mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif. Mekanisme kerja dari flavonoid sebagai antioksidan bisa secara langsung maupun secara tidak langsung. Flavonoid sebagai antioksidan secara langsung adalah dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas. Flavonoid sebagai antioksidan secara tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme (Sumardika & Jawi 2012).



Gambar 2.5. Struktur kimia flavonoid (Redha 2010).

Vitamin C (asam askorbat) merupakan antioksidan larut air dan sebagai pertahanan pertama terhadap ROS dalam plasma dan sel. Vitamin C dapat membersihkan secara efektif anion superoksida *singlet oxygen* sekaligus. Vitamin C dapat memutus reaksi radikal yang dihasilkan melalui lipoperoksidasi. Vitamin C bereaksi secara langsung pada fase cair dengan radikal lipid peroksida, lalu berubah menjadi askorbil sedikit reaktif (Muchtadi 2013). Vitamin C sangat efisien dalam menghambat pembentukan radikal superoksida ( $\bullet\text{O}_2$ ), radikal hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ), radikal peroksi ( $\text{ROO}\bullet$ ), oksigen singlet ( $^1\text{O}_2$ ) dan hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (Suhartono & Setiawan 2006). Rata-rata kandungan vitamin C dalam rambutan 36,4 mg / 100 g berat segar (Wall 2006).

## 2.6 Makrofag Alveolar

Makrofag alveolar merupakan sel fagositik dengan ciri-ciri khas dapat bermigrasi dan mempunyai sifat enzimatik. Sel ini bergerak bebas pada permukaan alveolus dan bisa meliputi serta menelan benda asing/mikroba. Setelah meliputi partikel mikroba, maka enzim litik yang terdapat dalam makrofag akan membunuh dan mencernakan mikroorganisme tersebut tanpa menimbulkan reaksi peradangan yang nyata. Partikel benda asing ini pun kemudian ditranspor oleh makrofag ke pembuluh lymfe atau ke bronkiolus, dimana mereka dibuang oleh kerja mucus dan

silia (Muluk 2009). Phipps *et al.* (2010) menyatakan bahwa dalam kondisi normal, makrofag alveoli merupakan mayoritas sel imun di dalam ruang alveolar dan bertindak sebagai garis pertama pertahanan inang bawaan di paru-paru, menggunakan serangkaian reseptor untuk mengenali pola molekul patogen terkait dan untuk memfasilitasi penyerapan fagositosis.

Makrofag alveoli berperan penting pada pertahanan paru-paru untuk menjaga paru-paru tetap kering dan steril. Pada kondisi normal, makrofag berasal dari sumsum tulang. Makrofag alveoli akan menuju lokasi target untuk menangkap benda asing dan mengeluarkannya melalui *mucosiliary clearance*. Beberapa peran makrofag alveoli diantaranya adalah: presentasi reseptor di membran sel, metabolisme asam arakidonat, produksi *reactive oxygen species* (ROS), aktivitas antimikroba (fungsi fagolisosom) dan produksi sitokin (Jatu & Lusiana 2015).

Oksidan dalam asap rokok menimbulkan respon inflamasi dalam saluran pernapasan. Jejas sel epitel dan aktivasi makrofag menyebabkan lepasnya faktor kemotaktik yang mengikat neutrofil, TNF  $\alpha$ , IL-8, LTB<sub>4</sub>, dan ROS dalam sirkulasi. Makrofag dan neutrofil lalu melepaskan protease dan juga oksidan *singlet oxygen* (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) yang bersama dengan matrix metalloproteinase (MMPs) dan neutrophil elastase mengakibatkan hipersekresi mukus, fibrosis, dan proteolisis pada jaringan paru-paru. Sel T CD8<sup>+</sup> sitotoksik juga terlibat dalam proses inflamasi ini (Hansel & Barnes 2004). Makrofag alveolar yang terstimulasi oleh asap rokok dapat menginaktivasi  $\alpha_1$ -AT sebagai proteinase inhibitor dalam paru-paru melalui dua cara yaitu dengan memproduksi elastase sebagai metalloenzim yang dapat menghambat dan menghidrolisa  $\alpha_1$ -AT serta dengan memproduksi *reactive oxygen*



*species* (ROS) yang akan secara langsung menghambat  $\alpha_1$ -AT. Elastase dapat merusak struktur protein paru-paru, salah satunya adalah destruksi septum alveolar (Simmons 1991 dalam Hapsari 2010).

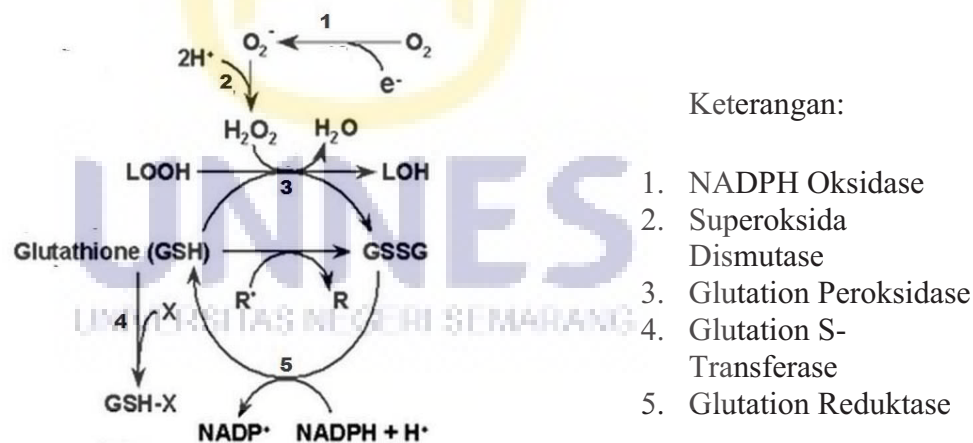
## 2.7 GSH

Salah satu pertahanan primer paru-paru terhadap asap rokok adalah cairan dinding epitel. Cairan lapisan epitel terdiri dari campuran heterogen lendir, sel makrofag, protein, dan antioksidan dengan berat molekul rendah. Pada dasarnya, cairan dinding epitel memberikan penghalang fisik terhadap banyak oksidan yang terinhalasi dan merupakan komponen penting dari pertahanan inang terhadap patogen. Selain mampu bertindak sebagai penghalang fisik, dalam cairan dinding epitel terdapat antioksidan dalam konsentrasi tinggi yang bertindak untuk detoksifikasi oksidan eksogen atau endogen. Salah satu antioksidan ini adalah GSH yang terkonsentrasi di cairan dinding epitel 10-100 kali lebih banyak daripada dalam plasma (Gould *et al.* 2011).

GSH adalah tripeptida yang tersusun atas asam amino glutamat (Gla), sistein (Cys), dan glisin (Gly). Meskipun bukan merupakan enzim, namun keberadaannya merupakan kosubstrat bagi enzim glutathion peroksidase. Oleh sebab itu, GSH juga berperan sebagai antioksidan. Sebagai antioksidan, tripeptida tersebut difasilitasi oleh gugus sulfhidril dari sistein (Winarsi 2007). GSH dapat berfungsi sebagai antioksidan melalui berbagai mekanisme. Senyawa tersebut secara kimia dapat bereaksi dengan oksigen singlet, radikal superoksida, dan hidroksil dan secara langsung dapat berperan sebagai *scavenger* radikal bebas (Price *et al.* 1990). Ketika GSH teroksidasi, membentuk GSH disulfida (GSSG),

dan dapat direduksi kembali dengan enzim spesifik, glutathione reduktase (Ghezzi 2011).

Asam amino sistein (penyusun GSH) merupakan asam amino yang memiliki gugus -SH (sulfhidril). Senyawa ini rentan sekali terhadap reaksi oksidasi, bahkan terhadap udara. Sistein yang teroksidasi akan membentuk ikatan disulfida. Ikatan ini merupakan hasil kondensasi 2 molekul sistein melalui gugus -SH. Ikatan disulfida juga merupakan hasil kondensasi dari glutathion bentuk tereduksi (GSH) dan glutathion bentuk teroksidasi (GSSG). Dalam hal ini, glutathion berperan sebagai kosubtrat dari enzim glutathion reduktase. Berubahnya bentuk glutathion tersebut diperkirakan sebagai akibat pindahnya GSSG dari sel ke dalam plasma. GSH yang teroksidasi menjadi GSSG dalam sel merupakan bukti bahwa didalam tubuh terjadi peningkatan jumlah radikal bebas (Winarsi 2007).



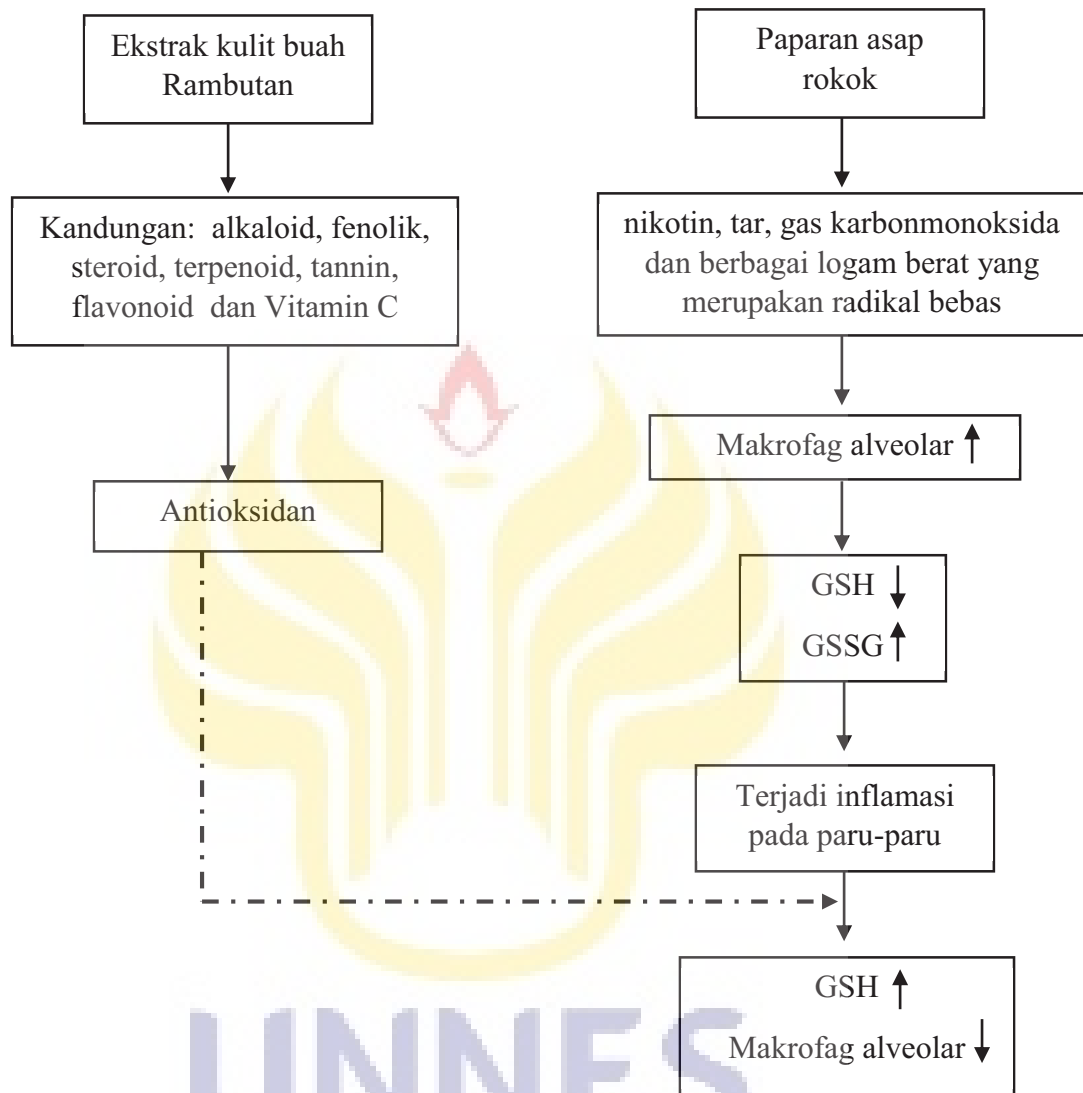
Gambar 2.6. Peran GSH Menangkal Radikal Bebas (Safyudin & Subandrate 2015)

GSH mempunyai peran sebagai antioksidan dengan cara mereduksi radikal bebas secara langsung atau sebagai kofaktor enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase dan glutathion transhidrogenase. Fungsi utama GSH adalah mendetoksifikasi obat, xenobiotik atau pestisida yang dikatalisis oleh enzim GSH-

Transferase. GSH juga berperan mempertahankan gugus tiol (-SH) pada protein esensial, dengan mereduksi ikatan disulfida pada protein, yang dikatalisis oleh enzim tiol transferase (Safyudin & Subandrate 2015).

Selama proses fosforilasi oksidatif, oksigen akan tereduksi menjadi air dengan penambahan 4 elektron. Dalam reaksi reduksi ini akan terbentuk radikal anion superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ), yang kemudian diubah menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) oleh enzim superoksida dismutase. GSH secara luas digunakan sebagai kosubstrat oleh peroksidase glutathion (GSH-Px) mereduksi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) atau peroksida organik (ROOH atau LOOH dalam kasus peroksida lipid) dengan produksi GSSG. GSSG dihasilkan dari pemakaian GSH dapat juga dikembalikan lagi dengan bantuan enzim glutathion reduktase (Breen & Murphy 1995; Lushchak 2012).

## 2.8 Kerangka Berpikir



Gambar 2.7. Kerangka berpikir penelitian tentang ekstrak kulit buah rambutan terhadap jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH tikus yang dipapar asap rokok.

## 2.9 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dikemukakan, maka hipotesis yang akan diuji dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak kulit buah rambutan berpengaruh terhadap jumlah makrofag alveolar dan kadar GSH paru-paru tikus yang dipapar asap rokok.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

- 1) Pemberian ekstrak kulit buah rambutan pada dosis 12mg/200g BB dapat menurunkan jumlah makrofag alveolar pada tikus yang dipapar asap rokok.
- 2) Pemberian ekstrak kulit buah rambutan pada dosis 3mg/200g dapat meningkatkan kadar GSH paru-paru yang rendah akibat paparan asap rokok.

#### **5.2 Saran**

Saran dari penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis dan lama pemberian ekstrak kulit buah rambutan sebagai antioksidan sehingga diketahui dosis yang efektif untuk menurunkan jumlah makrofag alveolar dan meningkatkan kadar GSH paru-paru akibat paparan asap rokok.



**UNNES**  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG

## DAFTAR PUSTAKA

- Adyitia A, Untari EK & Wahdaningsih S. 2014. Efek ekstrak etanol daun *Premna cordifolia* terhadap malondialdehida tikus yang dipapar asap rokok. *J Pharm Scie* 1(2): 104-115.
- Alam MB, MS Hossain & ME Haque. 2010. Antioxidant and anti-Inflammatory activities of the leaf extract of *Brassica nigra*. *International Journal of Pharmaceutical Science Research*, 2 (2): 303-310.
- Ambrose JA & Barua RS. 2004. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 43(10): 1731–1737.
- Amic D, Amic DD, Beslo D & Trinajstic N. 2003. Structure-Radical Scavenging Activity Relationships of Flavonoids. *Croatica Chemica Acta Ccacia* 76 (1): 55-61.
- Andrade RG, Dalvi LT, Silvia JMC, Lopes GKB, Alonso A & Lima MH. 2005. The Antioxidant Effect of Tannic Acid on the in Vitro Copper-Mediated Formation of Free Radicals. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 437: 1-9.
- Aoishiba K & Nagai A. 2003. Oxidative Stress, Cell Death, and Other Damage to Alveolar Epithelial Cells Induced by Cigarette Smoke. *Tobacco Induced Diseases* 1(3): 219-226.
- Ardianto. 2015. *Nyaman Tanpa Asap Rokok*. <http://dinkes.inhukab.go.id/?p=2826>. [diakses 20 Agustus 2016].
- Atik N, Avriyanti E, Januarsih IAR, Indrati AR & Rachmat G W. 2012. Pengaruh Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) pada Paru-Paru Tikus yang Diinduksi Asap Rokok. *MKB* 44(3): 159-164.
- Bendich A, Machlin LJ & Scandurra O. 1986. The Antioxidant Role of Vitamin C. *Free Radical Biology & Medicine* 2: 419-444.
- Bouayed J & Bohn T. 2010. Exogenous antioxidants-double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity* 3(4): 228-237.
- Breen AP & Muphy JA. 1995. Reactions of Oxyl Radicals with DNA. *Free Radical Biology & Medicine* 18(6): 1033-1077.

- Cakmus. 2016. *Nephelium lappaceum*. [http://www.plantamor.com/database/databasetumbuhan/daftartumbuhan\\_i618?genuspage=all&src=1&skw=Nephelium%20lappaceum&g=Nephelium&s=lappaceum](http://www.plantamor.com/database/databasetumbuhan/daftartumbuhan_i618?genuspage=all&src=1&skw=Nephelium%20lappaceum&g=Nephelium&s=lappaceum). [diakses 20 Agustus 2016].
- Caldwell E. 2001. *Berhenti merokok*. Terjemahan oleh Hasani, S dan Abdullah, S. Yogyakarta: Penerbit LkiS.
- Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. 2004. Theophylline Restores Histone Deacetylase Activity and Steroid Responses in COPD Macrophages. *J Exp Med* 200(5):689–695.
- Daheshia M. 2005. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Clinical and Applied Immunology Reviews* 5: 339–351.
- Decker EA. 1997. Phenolics: prooxidants or antioxidants?. *Nutrition Reviews* 55(11): 396-407.
- Direktorat PPTM, P2PL Kemenkes RI. 2012. Aliansi Bupati/Walikota dalam Pengendalian Masalah Kesehatan Akibat Tembakau dan Penyakit Tidak Menular. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan* 2(2): 29-41.
- Eroschenko VP. 2003. *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional*. Edisi 9. Jakarta: EGC.
- Fajrunni'mah R. 2011. Pengaruh Pemberian Jus Noni terhadap Selisih Jumlah Total Leukosit, Jumlah Neutrofil, dan Kadar Alkalifosfatase pada Tikus Wistar Sebelum dan Sesudah Diberi Paparan Asap Rokok. *Tesis*. Semarang: Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro.
- Fila WO, Johnson JT, Edem PN, Odey MO, Ekam VS, Ujong UP & Eteng OE. 2012. Comparative Anti-Nutrients Assessment of Pulp, Seed and Rind of Rambutan (*Nephelium Lappaceum*). *Annals of Biological Research* 3(11): 5151-5156.
- Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H & Cosio MG. 1995. Alveolar Inflammation and its Relation to Emphysema in Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152: 1666-1672.
- Fitria, Triandhini RINKR, Mangimbulude JC & Karwur FF. 2013. Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika* 5(2): 113-120.
- Ghezzi P. 2011. Role of Glutathione in Immunity and Inflammation in the Lung. *International Journal of General Medicine* 4: 105-113.

- Gould NS, Min E, Gauthier S, Martin RJ & Day BJ. 2011. Lung Glutathione Adaptive Response to Cigarette Smoke Exposure. *Respiratory Research* 12(1): 133-141.
- Groot HD & Rauen U. 1998. Tissue Injury by Reactive Oxygen Species and the Protective Effects of Flavonoids. *Fundam Clin Pharmacol* 12: 249-55.
- Hadi A. 2017. *Pengertian, Struktur dan Fungsi Paru – Paru*. <http://www.softilmu.com/2015/10/Pengertian-Fungsi-Struktur-Paru-Paru-Adalah.html>. [diakses 5 Desember 2017].
- Hansel TT & Barnes PJ. 2004. An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Care* 49(10): 1253-1258.
- Hapsari CMM. 2010. Pengaruh Pemberian Jus Tomat (*Lycopersicum esculentum Mill*) Terhadap Kerusakan Histologis Alveolus Paru Mencit yang Dipapar Asap Rokok. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Harahap NS. 2008. Pengaruh Aktifitas Maksimal Terhadap Jumlah Leukosit dan Hitung Jenis Leukosit pada Mencit (*mus musculus*) Jantan. *Tesis*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Hidayah N & Yuniastuti A. 2015. Kajian Glutation dan F2 Isoprostan pada Pasien Tuberkulosis Paru yang Mendapat Terapi Obat Anti Tuberkulosis. *Unnes Journal of Life Science* 4(1): 38-44.
- Hoy A. 2013. NSIP #2. <https://www.nationaljewish.org/participation-program-for-pulmonary-fibrosis/community/blog/participation-program-for-pulmonary-fibrosis/november-2013/nsip-2>. [diakses 10 Januari 2017].
- Husaini A. 2007. *Tobat Merokok: Rahasia & Cara Empatik Berhenti Merokok*. Depok: Pustaka IIMaN.
- Hutapea R. 2013. *Why Rokok? Tembakau dan Peradaban Manusia*. Jakarta: Bee Media Indonesia.
- Jatu A & Lusiana SU. 2015. Peranan Epitel Alveoli pada Edema Paru Non-Kardiogenik. *CDK-227* 42(4): 271-274.
- Kemenkes (Kementerian Kesehatan). 2011. *Pedoman Pengembangan Kawasan Tanpa Rokok*. Jakarta: Pusat Promosi Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.



- Kirana R. 2009. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Cammelia sinensis*) terhadap Kerusakan Struktur Histologi Alveolus Paru Mencit yang Dipapar Asap Rokok. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Kusuma DA, Yuwono SS & Wulan SN. 2014. Studi Kadar Nikotin dan Tar Sembilan Merk Rokok Kretek Filter yang Beredar di Wilayah Kabupaten Nganjuk. *J. Tek. Pert* 5(3): 151-155.
- Lopes GKB, Schulman HM & Lima MH. 1999. Polyphenol Tannic Acid Inhibits Hydroxyl Radical Formation from Fenton Reaction by Complexing Ferrous Ions. *Biochimica et Biophysica Acta* 1472: 142-152.
- Lu SC. 2013. Glutathione Synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta*: 3143–3153.
- Lushchak VI. 2012. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *Journal of Amino Acids* 1-26.
- MacNEE W & Rahman I. 1999. Oxidants and Antioxidants as Therapeutic Targets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160: S58–S65.
- Malangngi LP, Sangi MS & Paendong JJE. 2012. Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana Mill.*). *Jurnal MIPA Unsrat online* 1(1): 5-10.
- Martin, Terry. 2017. *Carbon Monoxide In Cigarette Smoke: How Does Carbon Monoxide Hurt Smokers?*. <https://www.verywell.com/carbon-monoxide-in-cigarette-smoke-2824730>. [diakses 04 Agustus 2017].
- Marwan, Widjajanto E & Karyono S. 2005. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Kadar GSH, MDA, Jumlah serta Fungsi Sel Makrofag Alveolar Paru Tikus Wistar yang Dipapar Asap Rokok Kronis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 21(3): 111-121.
- Meacher DM & Menzel DB. 1999. Glutathione Depletion in Lung Cells by Low-Molecular-Weight Aldehydes. *Cell Biology and Toxicology* 15: 163-171.
- Moore KL, Dalley AF & Agur AMR. 2010. *Clinically oriented anatomy*. 6th edition. Amerika: Lippincott William and Wilkins.
- Moriarty SE, Shah JH, Lynn M, Jiang S, Openo K, Jones DP & Sternberg P. 2003. Oxidation of Glutathione and Cysteine in Human Plasma Associated with Smoking. *Free Radic Biol Med* 35(12):1582-1588.
- Muchtadi D. 2013. *Antioksidan & Kiat Sehat di Usia Produktif*. Bandung: Alfabeta.

- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan* 7(2): 361-367.
- Muluk A. 2009. Pertahanan Saluran Nafas. *Majalah Kedokteran Nusantara* 42(1): 55-58.
- Nurdin BN, Yeni S & Emriadi. 2013. Inhibisi Korosi Baja Oleh Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* Linn) dalam Medium Asam Sulfat. *J.Kimia Unand* 2(2): 133-143.
- Palanisamy U, Cheng HM, Masilamani T, Subramaniam T, Ling LT & Radhakrishnan AK. (2008). Rind of the rambutan, *Nephelium lappaceum*, a potential source of natural antioxidants. *Food Chemistry*. 109(1): 54-63.
- Phipps JC, Aranoff DM, Curtis JL, Goel D, O'Brien E & Mancuso P. 2010. Cigarette Smoke Exposure Impairs Pulmonary Bacterial Clearance and Alveolar Macrophage Complement-Mediated Phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity* 78(3): 1214-1220.
- Price & Wilson. 1995. *Fisiologi Proses-proses Penyakit*. Edisi 4. Jakarta: EGC
- Price A, Lucas PW & Lea PJ. 1990. Age Dependent Damage and Glutathione Metabolism In Ozone Fumigated Barley: A Leaf Section Approach. *Journal of Experimental Botany* 41(231):1309-1317.
- Pryor WA, Stone K. 1993. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Annals New York Academy of Sciences* 686: 12-28.
- Raharjo LH & Santoso HTAL. 2014. Ekstrak Kulit Buah Manggis Menurunkan Aktivitas Gamma-Glutamiltransferase ( $\gamma$ -GT) Serum Pada Paparan Asap Rokok. *Jurnal Ilmiah Kedokteran* 3(1): 29-39.
- Rahman I & MacNee W. 2000. Oxidative Stress and Regulation of Glutathione in Lung Inflammation. *European Respiratory Journal* 16: 534-554.
- Redha A. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sistem Biologis. *Jurnal Belian* 9(2): 196-202.
- Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar). 2013. *Laporan Riskesdas 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI.
- Rodgman A & Perfetti TA. 2009. *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. USA: CRC Press Taylor and francis Group.

- Rosen GM, Pou S, Ramos CL, Cohen MS & Britigan BE. 1995. Free radicals and phagocytic cells. *FASEB J* 9:200–209.
- Rukmana R & Oesman Y. 2002. Rambutan Komoditas Unggulan dan Prospek Agribisnis. Yogyakarta: Kanisius.
- Rumley AG, Woodward M, Rumley A, Rumley J & Lowe GD. 2004. Plasma Lipid Peroxides: Relationships to Cardiovascular Risk Factors and Prevalent Cardiovascular Disease. *QJM* 97(12): 809-816.
- Safyudin & Subandrate. 2015. Kadar glutation (GSH) darah karyawan SPBU di Kota Palembang. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 2(3): 277-281.
- Sandhiutami NMD, Rahayu L & Azilia NYN. 2015. Antioxidant effect of ethanol extract from rambutan peel (*Nephelim lappaceum*) on malondialdehid content and superoxide dismutase activity in mice. Dalam: 1st APTFI CONGRESS International Symposium on Herbal Medicine. Makassar.
- Santoso U, Kubo K & Ota T. 1996. Antioxidative Effect of Coconut (*Cocos nucifera* L.) Water Extract on TBARS Value in Liver of Rats Fed Fish Oil Diet. *Indonesian Food and Nutrition Progress* 3(2): 42-50.
- Sismanto. 2015. Persepsi Bahaya Merokok bagi Kesehatan pada Mahasiswa Prodi PGSD FKIP Universitas Muhammadiyah Surakarta Tahun 2014/2015. *Naskah Publikasi*. Surakarta: Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sloane E. 2003. *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Jakarta: EGC.
- Suhartono E & Setiawan B. 2006. *Kapita Selekta Biokimia Radikal Bebas, Antioksidan dan Penyakit*. Banjarmasin: Pustaka Banua.
- Sumardika W & Jawi M. 2012. Ekstrak Air Daun Ubi Jalar Ungu Memperbaiki Profil Lipid dan Meningkatkan Kadar SOD Darah Tikus yang Diberi Makanan Tinggi Kolesterol. *Medicina* 43(2): 67-70.
- Susanna D, Hartono B & Fauzan H. 2003. Penentuan Kadar Nikotin dalam Asap Rokok. *MAKARA KESEHATAN* 7(2): 38-41.
- Taha DA and Imad AJT. 2010. Antioxidant status, C-Reactive Protein and Status in Patient with Pulmonary tuberculosis. *SQU MED.J* 10 (3):361-369.
- Teresa D & Tetley. 2002. Macrophages and the Pathogenesis of COPD. *CHEST* 121(5): 156s-159s.

- Thitilerdecha N, Teerawutgulrag A & Rakariyatham N. 2008. Antioxidant and Antibacterial Activities of *Nephelium lappaceum* L. extracts. *J Food Science and Technology* 41: 2029-2035.
- Thitilertdecha N & Rakariyatham N. 2011. Phenolic content and free radical scavenging activities in rambutan during fruit maturation. *Scientia Horticulturae* 129: 247-252
- Thitilertdecha N, Teerawutgulrag A, Kilburn JD & Rakariyatham N. 2010. Identification of Major Phenolic Compounds from *Nephelium lappaceum* L and Their Antioxidant Activities. *J.Molecules* 15: 1453-1465.
- Tirtosastro S & Murdiyati AS. 2010. Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok. *Buletin Tanaman Tembakau, Serat & Minyak Industri* 2(1): 33-43.
- Tiwari AK & Rao JM. 2002. Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospect. *Current Science* 83(1): 30-38.
- U.S. Department of Health and Human Services. 2010. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. *Final Report*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- Wall MM. (2006). Ascorbic acid and mineral composition of longan (*Dimocarpus longan*), lychee (*Litchi chinensis*) and rambutan (*Nephelium lappaceum*) cultivars grown in Hawaii. *Journal of Food Composition and Analysis*. 19: 655-663.
- Ward JPT, Ward J, Leach RM & Wiener CM. 2008. *At a Glance Sistem Respirasi*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Wardhani RAP & Supartono. 2015. Uji Aktivitas Anti Bakteri Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Bakteri. *J. Chem. Sci* 4(1): 46-51.
- Werdhasari A. 2014. Peran Antioksidasi Bagi Antioksidan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia* 3(2): 59-68.
- Widigdo AP. 2014. Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar pada Mencit Strain Balb/c Jantan yang Diberi Paparan Asap Rokok. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

- Winarsi H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. 2015. *Global Youth Tobacco Survey (GYTS): Indonesia report, 2014*. New Delhi: WHO-SEARO.
- Worngsiri S, Chavadej S & Disyabort P. 1993. Extraction of tannin from rambutan peel. *In Proceedings of the 29th Kasetsart University Annual Conference* (pp 185-200). Bangkok: Kasetsart University.
- Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G & Wouters EF. 2007. Systemic effect of smoking. *Chest* 131(5): 1557-1566.

