

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Perkembangan industri dunia terjadi sangat pesat di abad ini. Negara-negara maju, antara lain: Cina dan Amerika Serikat, diikuti India serta beberapa negara berkembang terus meningkatkan industrinya. Industri-industri tersebut dapat tumbuh dan berkembang sangat memerlukan sumber daya untuk energi penggeraknya. Sumber daya untuk energi yang saat ini masih diperlukan dan dipergunakan luas antara lain adalah batu bara. Perkembangan penggunaan batu bara sebagai energi terus meningkat di dunia (Erdogan *et al.*, 2024), seiring dengan itu telah terjadi pula peningkatan polutan debu batu bara (Asif *et al.*, 2022). Berdasarkan laporan Badan Energi Internasional (*International Energy Assosian (IEA)*) penggunaan batubara diperkirakan 27% dari bauran energi dunia dan Cina merupakan negara pengguna terbanyak saat ini (Budhiartie, 2018). Selanjutnya, Indonesia termasuk 10 besar negara produsen batu bara di dunia. Asosiasi Pertambangan Batubara Indonesia (APBI) menyatakan bahwa produksi batu bara nasional tahun 2019 mencapai 500 juta ton. Diperjelas oleh Ketua APBI Pandu Sjahrir bahwa produksi batu bara nasional tahun ini cukup tinggi hingga 500 juta ton disebabkan pemerintah ingin meningkatkan produksi dalam negeri untuk meningkatkan ekspor, di samping itu juga untuk mengantisipasi konsumsi PLN yang diperkirakan mencapai 120 juta ton (Wareza, 2018).

Indonesia merupakan salah satu produsen batu bara terbesar di dunia. Industri batu bara tersebar di berbagai propinsi. Propinsi Kalimantan Selatan (Kalsel) menduduki urutan kedua setelah Kalimantan Timur (urutan kesatu) sebagai propinsi

yang memiliki industri batu bara. Pada tahun 2018 produksi batu bara Kalsel mencapai 150 juta ton (Susanto, 2019). Industri batu bara ini telah lama berkembang dan berdampak polusi udara, antara lain berupa polutan debu pada masyarakat. Ada tiga kelompok masyarakat yang terpapar polutan debu batu bara, pertama adalah kelompok pekerja di industri tersebut, kedua adalah kelompok masyarakat yang berada di sekitar tambang dan *stockfield* (penampungan sementara) dan ketiga adalah masyarakat yang di jalur transportasi darat industri tersebut. Berdasarkan hasil pengukuran kualitas udara di beberapa daerah Kalsel berada di atas baku mutu, hal ini disebabkan antara lain polutan debu batu bara. Pengukuran kadar debu batubara di lokasi yang berhubungan dengan kegiatan penambangan batubara di Kalsel menunjukkan *particular matter (PM)10*, angka ini melebihi baku mutu menurut PP 14 tahun 1999. Keadaan ini berakibat gangguan saluran pernapasan yang ditimbulkan oleh timbunan partikel-partikel (*PM 10*) debu batu bara di paru (Wibisono, 2008). Selain itu, di samping merokok, polutan debu batu bara adalah salah satu memicu kasus kanker paru, sehingga kasus kanker paru tinggi di Kalsel dan kanker ini menempatkan urutan 10 penyakit terbanyak penyakit paru RSUD Ulin Banjarmasin, Kalsel (selama periode 2006-2011 telah ditemukan 134 pasien kanker paru) (Aisah *et al.*, 2013). Penyakit lain yang diterkait polutan debu misalnya alergi paru dan asma, kedua penyakit ini meningkat di dunia (Panebianco *et al.*, 2019).

Polutan debu batu bara telah diteliti terhadap sistem pernapasan, yaitu jaringan paru (*bronchiolus*) tikus Wistar yang mengalami peradangan akut dan menyebabkan metaplasia setelah dipapar debu batu bara selama 28 hari (Kania, 2012). Peradangan (*inflamasi*) akut merupakan respon protektif tubuh. Respon protektif ini melibatkan sistem imunitas dan peranan antioksidan. Sistem imunitas yang bekerja

pada inflamasi akut dan subakut adalah leukosit berupa neutrofil bersama dengan monosit dan makrofag berperan untuk memusnahkan jaringan nekrotik dan pelepasan sitokin untuk modulasi kemotaksis, respon imunitas tubuh tersebut, antara lain: *interleukin 6 (IL-6)* dan *interleukin 10 (IL-10)* (Abbas *et al.*, 2018, Wahid & Miskad, 2019).

Keadaan patologis menyebabkan inflamasi yang berlebihan lalu berakibat menyebabkan kerusakan sel, karena itu perlu anti inflamasi yang berasal dari luar tubuh, antara lain asam dokosaheksanoid (*docosahexanoic acid=DHA*) (Miyata & Arita, 2015). Selain itu, peranan antioksidan pada inflamasi adalah untuk meredam radikal bebas yang terbentuk akibat inflamasi tersebut. Keadaan patologis akan terbentuk jika antioksidan tubuh (endogen) tidak seimbang dengan radikal bebas yang terjadi, karena itu diperlukan antioksidan luar tubuh (eksogen), sehingga radikal bebas yang terbentuk dapat diredam dan tidak berlanjut keadaan yang lebih parah (Halliwell & Gutteridge, 2015). Salah satu antioksidan eksogen yang dikenal sangat baik meredam radikal bebas adalah buah-buahan (Belitz *et al.*, 2009). Buah-buahan merupakan bahan alam menjadi alternatif yang penting karena mempunyai efek samping yang relatif ringan (Tukiran *et al.*, 2023).

Pohon Kasturi (*Mangifera casturi*) merupakan tanaman endemis Kalsel (Sukmana, 2020). Pada bagian buah menjadi buah panganan khas Kalsel (Sutomo *et al.*, 2019). Pada saat musim buahnya masyarakat langsung mengkonsumsi buah matang. Sampai saat ini penelitian tentang manfaat secara molekuler belum banyak dilakukan, di masyarakat buah ini dikonsumsi bahkan sampai ke luar Kalsel. Hal ini merupakan suatu kesenjangan, pada prinsipnya masyarakat atau orang harus mengetahui manfaat zat gizi makanan yang dikonsumsinya, agar manfaat dapat dirasakan dengan nyata untuk kesehatannya (sebagai *herbal medicine*), tapi

kenyataannya masyarakat banyak yang tidak mengetahui, karena keterbatasan penelitian tentang buah Kasturi.

Analisis telah dilakukan terhadap buah Kasturi, antara lain kandungan zat gizi, yang telah dilaporkan yaitu hasil uji (*report of analysis, certified number 208-08/FL/4.2.4/LJA/ITP*) dari Laboratorium Jasa Analisis Pangan Fakultas Teknologi Pertanian IPB pada 2008 menyatakan bahwa buah Kasturi matang mengandung vitamin C sebesar 0,46 g/100 g (Edyson, 2010). Vitamin C adalah vitamin yang bermanfaat sebagai antioksidan. Vitamin ini harus bersinergis dengan vitamin E dalam meredam radikal bebas (Chatterjea & Sinde, 2012, Murray *et al.*, 2018).

Penelitian lain yang dilakukan terhadap buah Kasturi adalah pertama, pada tahun 2010 telah dilakukan penelitian efek jus daging buah Kasturi terhadap kadar karbonil dan *malondialdehyde (MDA)* pada tikus Wistar yang mengalami inflamasi akibat benda asing, hasil penelitian menunjukkan penurunan kadar karbonil dan *MDA*, hal ini membuktikan ada pengaruh jus buah Kasturi dalam meredam radikal bebas (Edyson, 2010). Kemudian pada tahun 2013 telah dilakukan penelitian tentang ekstrak buah Kasturi berupa aktivitas antiinflamasi ekstrak metanolik buah mangga Kasturi (*Mangifera castur*) melalui penghambatan migrasi leukosit pada mencit yang diinduksi thioglikolat (Fakhrudin *et al.*, 2013). Pada tahun 2018 telah dilakukan uji teratogenik fraksi buah Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.) terhadap fetus mencit (*Mus musculus*), hasil penelitian ditemukan bahwa buah Kasturi tidak ada pengaruh teratogenik (Sutomo *et al.*, 2018). Selanjutnya, telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian fraksi etil asetat buah Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.) (*Mangifera casturi* Kosterm.) terhadap toksisitas akut, gambaran makroskopis dan mikroskopis jantung tikus putih jantan, hasil penelitian

menunjukkan fraksi etil asetat buah Kasturi tidak memberikan pengaruh inflamasi pada jantung tikus (Sutomo *et al.*, 2019).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang bahwa jus buah Kasturi matang mengandung vitamin C dan bersinergis dengan vitamin E melalui nutrisi sebagai antioksidan, kandungan ini dapat meredam radikal bebas yang disebabkan antara lain polutan debu batu bara yang terjadi di wilayah Kalsel. Di samping itu, potensi antioksidan bermakna dalam mengurangi inflamasi jika ditambahkan pemberian *DHA* yang berperan sebagai anti- inflamasi akibat polutan debu batu bara, serta belum banyak penelitian molekuler daging buah Kasturi matang, maka perlu dibuktikan secara biologi molekuler: apakah pemberian jus buah Kasturi disertai pemberian vitamin E dan *DHA* berefek terhadap gambaran jaringan paru, ekspresi *mRNA* gen *IL-6* dan *IL-10* serta kadar *IL-6* dan *IL-10* pada kasus polutan debu batu bara?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Tujuan umum adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E + *DHA* terhadap gambaran histopatologi paru, ekspresi *mRNA* gen *IL-6* dan *IL-10*, serta kadar *IL-6* dan *IL-10* pada inflamasi paru tikus akibat paparan debu batu bara.

Tujuan Khusus

- a. Untuk membandingkan skor gambaran histopatologi kerusakan jaringan paru antara kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E + *DHA* dengan kombinasi jus

- buah Kasturi + vitamin E dan *DHA* saja pada inflamasi paru tikus putih akibat paparan debu batu bara.
- b. Untuk membandingkan ekspresi *mRNA* gen *IL-6* antara kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E + *DHA* dengan kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E dan *DHA* saja pada inflamasi paru tikus putih akibat paparan debu batu bara.
 - c. Untuk membandingkan kadar *IL-6* jus antara kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E + *DHA* dengan kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E dan *DHA* saja pada inflamasi paru tikus putih akibat paparan debu batu bara.
 - d. Untuk membandingkan ekspresi *mRNA* gen *IL-10* antara kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E + *DHA* dengan kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E dan *DHA* saja pada inflamasi paru tikus putih akibat paparan debu batu bara.
 - e. Untuk membandingkan kadar *IL-10* antara kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E + *DHA* dengan kombinasi jus buah Kasturi + vitamin E dan *DHA* saja pada inflamasi paru tikus putih akibat paparan debu batu bara.

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Manfaat akademis
 1. Memberikan informasi ilmiah terkait pengaruh jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* terhadap ekspresi gen *IL-6* dan *IL-10* serta kadar *IL-6* dan *IL-10*.
 2. Memberikan referensi materi pembelajaran dan topik penelitian lanjut terkait pengaruh jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* terhadap ekspresi gen *IL-6* dan *IL-10* serta kadar *IL-6* dan *IL-10*.
- b. Manfaat praktis

Memberikan informasi sebagai bahan acuan dalam penelitian selanjutnya, yaitu penelitian sebagai suplemen kesehatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tanaman Buah Kasturi

Kasturi (*Mangifera casturi*) merupakan tanaman endemis daerah Kalimantan Selatan dan banyak manfaatnya di bidang kesehatan (Sukmana *et al.*, 2020). Kasturi masih belum banyak dibudidayakan, buahnya berasal dari pohon-pohon tua yang tumbuh secara liar. Perkembangbiakannya selama ini masih melalui biji, baik dari biji yang jatuh maupun yang terbuang oleh manusia dan baru berbuah setelah berumur 20 tahun. Tanaman kasturi merupakan tanaman buah-buahan seperti mangga karena memiliki kesamaan turunan. Tanaman ini terdiri dari 5 kultivar, yaitu: Kasturi biasa, Mawar, Tuban, Kulipisan atau Pelipisan dan Rawa-rawa (Wajidi, 1995). *Mangifera casturi* merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis dan subtropis serta tumbuh dengan baik di daerah rawa gambut (seperti di daerah Kalimantan Selatan)(Wardani, 2019). Berdasarkan penelitian tanaman ini menunjukkan dapat tumbuh di daerah dengan pH 3,5-6 (Fakhrozi *et al.*, 2013).

Tanaman Kasturi berbunga juga pada musim kemarau, yaitu sekitar bulan Juli-Agustus, kadang-kadang berbunga juga pada bulan Januari. Musim buahnya terjadi pada bulan Nopember-Desember, sedangkan buah penyela kadang terjadi sampai bulan Mei. Buahnya lebat, satu tangkai bisa lebih dari 10 buah dan satu pohon bisa mencapai 3.000-4.000 buah per tahun. Bila masak buahnya jatuh sendiri dari pohonnya (seperti **gambar 1.**). Semua kultival buahnya relatif kecil dengan bobot sekitar 40-100 gram. Bentuk buah umumnya bulat, kecuali Rawa-rawa yang cenderung berbentuk lonjong (oval). Daging buahnya berserat, berair, berwarna kuning dan tebalnya rata-rata satu cm dengan biji yang kecil (Wajidi, 1995).

Masyarakat Kalimantan Selatan memanfaatkan buahnya untuk dimakan, buah Kasturi memiliki rasa yang manis dan aroma yang khas (seperti **gambar 2.**). Tanaman Kasturi memiliki senyawa aktif sehingga berpotensi menjadi obat (Santi *et al.*, 2016; Sutomo *et al.*, 2019).



Gambar 1. Pohon Buah Kasturi



Gambar 2. Buah Dan Daging Buah Matang Kasturi

Mangifera merupakan genus yang memiliki anggota spesies cukup besar.

Kedudukan *Mangifera* dalam taksonomi adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisio	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisio	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Sapindales</i>
Familia	: <i>Anacardiaceae</i>
Genus	: <i>Mangifera</i>
Spesies	: <i>Mangifera casturi</i> (Kosterm.)

Tumbuhan *Mangifera casturi* memiliki perakaran tunggang yang berwarna coklat keabu-abuan. Batang berbentuk silindris, batang utama memiliki ketinggian mencapai 25 m, diameter batang mencapai 1 m. Permukaan batang kasar, lembab dan bergetah, lapisan luar kulit batang berwarna coklat tua dengan retakan keabu-abuan dari kulit yang telah mati, lapisan dalam berwarna coklat muda. Daun berwarna hijau muda sampai hijau tua dengan ukuran panjang \pm 20 -27 cm dan lebar \pm 5,5 -8,5 cm. Tulang daun menyirip dengan jumlah 17-23 pasang. Daun berbentuk lancet dengan ujung runcing, tepi daun rata, dan permukaan daun kasar. Buah berwarna coklat keunguan dengan dengan bintik-bintik bulat kecil kehijauan saat matang. Permukaan kulit licin dan bergetah. Buah memiliki panjang \pm 6-8 cm dan diameter \pm 4-5 cm. Daging buah tipis dan berair, berwarna kuning terang hingga jingga, memiliki rasa yang manis dan banyak mengandung serabut. Pada pemeriksaan anatomi kulit batang terdapat sel epidermis, korteks, trikoma, sklerenkim, berkas pembuluh dan jari-jari empulur. Pada epidermis kulit batang

terdapat kutikula yang rapat, sklerenkim berbentuk kubus dengan dinding sel yang tebal. Jari-jari empulur berbentuk balok, pada penampang membujur juga terdapat trikoma berupa rambut-rambut halus pada permukaan tumbuhan (Sutomo *et al.*, 2014).

2.2. Tinjauan Radikal Bebas, Antioksidan Vitamin C Dan E

Radikal bebas

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya, karena tidak berpasangan, maka radikal bebas bersifat sebagai oksidan serta sangat reaktif. Reaktivitas ini disebabkan oleh kemampuannya menarik elektron dari atom atau molekul lain yang selanjutnya dapat menyebabkan reaksi berantai. Elektron yang tidak berpasangan cenderung untuk membentuk pasangan dan hal ini terjadi dengan menarik elektron dari senyawa lain (Murray *et al.*, 2018). Sama halnya dengan oksidan, radikal bebas adalah penerima (akseptor) elektron, karena itu dalam kepustakaan kedokteran radikal bebas digolongkan dalam oksidan, tetapi tidak semua oksidan adalah radikal bebas (Miyata *et al.*, 2000).

Radikal bebas lebih berbahaya dibandingkan dengan oksidan yang bukan radikal. Hal ini disebabkan oleh sifat radikal bebas yang reaktivitasnya tinggi dan kecenderungannya untuk membentuk radikal baru, yang bila menjumpai molekul lain akan membentuk radikal bebas baru lagi, sehingga terjadi reaksi rantai (*chain reaction*). Reaksi rantai tersebut baru berhenti apabila radikal bebas itu dapat direndam (Zoccali *et al.*, 2000). Radikal bebas yang terbenan mempengaruhi tubuh berasal dari luar tubuh (eksogen) dan dari dalam tubuh (endogen). Radikal bebas yang berasal dari dalam tubuh sebagian besar adalah senyawa oksigen dan

merupakan bentuk *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Simanjuntak & Etti, 1998; Halliwell & Gutteridge, 2015).

ROS merupakan metabolit oksigen utama yang dihasilkan melalui reduksi satu elektron oksigen. ROS terdiri dari superoksida ($\bullet\text{O}_2$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$), radikal organik ($\bullet\text{R}$), radikal peroksil ($\bullet\text{OOH}$), radikal peroksida organik (RCOO^*), asam hipoklorit (HOCL), dan oksigen singlet (O_2^{\prime}) (Widjaja, 1999; Mansjoer, 2001). Dalam keadaan normal, ROS dibentuk melalui jalur respirasi dalam jumlah yang mampu ditoleransi oleh tubuh (Mark *et al.*, 2000).

Antioksidan Vitamin C Dan E

Dalam keadaan normal tubuh memiliki mekanisme pertahanan terhadap pengrusakan oleh radikal bebas yang beragam dan tersebar di berbagai tempat dalam sel. Menurut konsep radikal bebas, kerusakan sel akibat molekul radikal bebas dapat terjadi bila kemampuan mekanisme pertahanan tubuh sudah dilampaui atau menurun (Sadikin & Adhiyanto, 2001). Sistem pertahanan antioksidan tubuh tidak akan efektif lagi bekerja sebagai pelindung terhadap serangan radikal bebas jika produksi radikal bebas terus meningkat. Dalam keadaan ini akan timbul stress oksidatif atau kerusakan oksidatif dan berbagai penyakit akan timbul terutama penyakit degeneratif (Subarnas, 2001).

Pencegahan pembentukan radikal bebas dapat dilakukan melalui komponen yang disebut antioksidan yaitu yang bertugas menangkal proses oksidasi yang merugikan dengan cara mengikat atau mengasingkan bahan prooksidan (seperti Fe, Cu, dan hem) sehingga prooksidan tidak dapat bekerja. Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa pemberi elektron, tetapi dalam biologis, yaitu semua senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, termasuk enzim-enzim dan protein-protein pengikat logam (Simanjuntak & Etti, 1998).

Secara endogen, enzim antioksidan dianggap sebagai pelindung pertama dari sel-sel karena mengandung protein yang berfungsi menguraikan pelopor O_2 dan H_2O_2 sehingga tidak berbentuk oksidan yang lebih kuat (Trenggono *et al.*, 1991).

Berdasarkan mekanisme pencegahan dampak negatif oksidan, antioksidan dapat dibagi menjadi 2 golongan (Simanjuntak & Etti, 1998), yaitu:

a. Antioksidan pencegah

Pada dasarnya mencegah terbentuknya radikal hidroksil yaitu radikal yang paling berbahaya. Yang termasuk antioksidan pencegah adalah:

- enzim *SOD* (Seperoksida Dismutase) yang ada dalam tubuh manusia, yang berada di mitokondria (*MnSOD*) dan di sitoplasma (*CuZnSOD*).
- katalase (dalam sitoplasma) dapat mengkatalisir H_2O_2 menjadi H_2O melalui siklus redoks glutation.
- senyawa yang mengandung gugusan sulfihidril (glutation, sistein, kaptopril) dapat mencegah timbunan radikal bebas hidroksil dengan mengkatalisis menjadi H_2O .

b. Antioksidan pemecah rantai

Antioksidan pemecah rantai golongan eksogen yaitu: vitamin C, vitamin E, dan betakaroten. Sedangkan golongan endogen adalah glutation, sistein dan kaptopril.

Struktur vitamin C (asam askorbat) sangat mirip dengan glukosa. Pada sebagian besar mamalia, asam askorbat berasal dari glukosa, namun manusia tidak dapat mensintesis vitamin ini karena tidak mempunyai enzim L-gulonolakton oksidase. Bentuk vitamin C yang aktif adalah asam askorbat yang merupakan donor ekuivalen pereduksi. Asam askorbat larut dalam air dan mekanisme kerjanya masih belum jelas. Beberapa proses di dalam tubuh yang memerlukan asam askorbat, antara lain sistensis kolagen, penguraian tirosin, sintesis efinefrin dari tirosin, pembentukan

asam empedu, komponen korteks adrenal, penyerapan besi, dan antioksidan (Murray *et al.*, 2018).

Vitamin C dapat berperan sebagai antioksidan dan dapat bereaksi dengan radikal oksigen, superoksid anion (O_2^\bullet) dan radikal hidroksil (OH^\bullet). Dalam konsentrasi rendah, tiap 2 mol radikal peroksid direduksi oleh setiap mol asam askorbat. Dalam konsentrasi vitamin C yang tinggi, reaksi radikal yang lambat akan memperbanyak radikal askorbat dan adanya molekul oksigen menjadi lebih signifikan, hal ini akan menghasilkan asam dehidroaskorbat dan superoksid radikal yang dapat mengoksidasi askorbat kembali menjadi radikal askorbat (Combs, 1995).

Telah banyak bukti yang menunjukkan asam askorbat berperan sebagai antioksidan. Sebagai contoh potensi asam askorbat sebagai antioksidan telah dibuktikan oleh Kunert dan Tappel, mereka menyuntikkan karbon tetraklorida pada kelompok babi yang mempunyai kadar asam askorbat yang rendah dan kelompok dengan kadar tinggi. Pada kelompok babi yang kadar asam askorbat rendah menghasilkan pentane yang tinggi dan signifikan, sedangkan pada kelompok yang kadar asam askorbatnya tinggi tidak demikian, kadar pentane dan etananya lebih rendah. Pentane dan etana merupakan indikator peroksidasi lipid (Yunus, 2001).

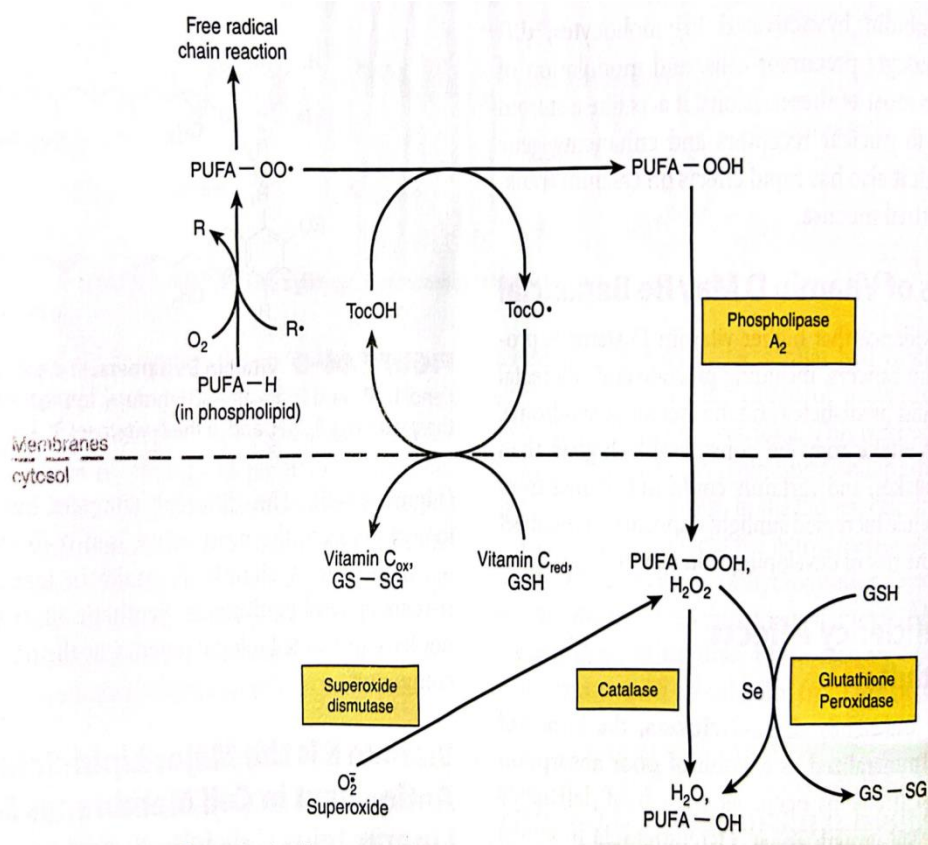
Asam askorbat bekerja sebagai antioksidan melalui efek pembersihan terhadap ROS (Simanjuntak & Etti, 1998). Asam askorbat juga dapat bertindak sebagai donor hidrogen untuk mengubah radikal tokoferol menjadi alfa tokoferol. Asam askorbat yang teroksidasi menjadi radikal dehidroaskorbat, dapat menjadi asam askorbat kembali setelah mendapati ion H^+ dari *NADH* atau pembawa hidrogen lain (Koentjahja, 2001).

Dalam jumlah tertentu vitamin C diperlukan untuk melindungi jaringan secara optimal. Keperluan sehari orang dewasa adalah 60 mg (Rohm & Koolman, 1994).

Jumlah yang dianjurkan *Recommended Dietary Allowances* (RDA) adalah 60 mg/hari untuk dewasa normal, kebutuhan vitamin C sehari-hari 20-50 mg/hari untuk bayi, 25-75 mg/hari untuk dewasa dan dosis terapi sampai 500 mg/hari untuk dewasa (Goodman, 1995).

Vitamin E diperlukan juga sebagai antioksidan dalam dosis 10 mg/hari untuk dewasa normal. Vitamin ini merupakan senyawa tokoferol dan membentuk suatu pelindung oksidasi yang efektif terhadap lemak tak jenuh, serta bekerja pada membrane sel (Murray *et al.*, 2018).

Vitamin C dalam bekerja sebagai pemecah radikal bebas perlu bersinergis dengan vitamin E (Murray *et al.*, 2018) seperti pada **gambar 3**. Penelitian pada marmot yang telah dilakukan Chen 1989 menunjukkan pemberian vitamin C dan E dapat menurunkan peroksidasi lipid (Yunus, 2001). Penelitian lain menunjukkan pemberian kombinasi antioksidan vitamin C dan E dapat mencegah nekrosis sel parenkim hati (Widjaja, 1999). Selanjutnya, penelitian juga membuktikan pemberian vitamin C dan E (bersama probiotik dan *DHA* terhadap hewan coba yang mengalami inflamasi paru akibat terpapar debu *PM 2,5*) dapat menurunkan inflamasi (Panebianco, 2019).



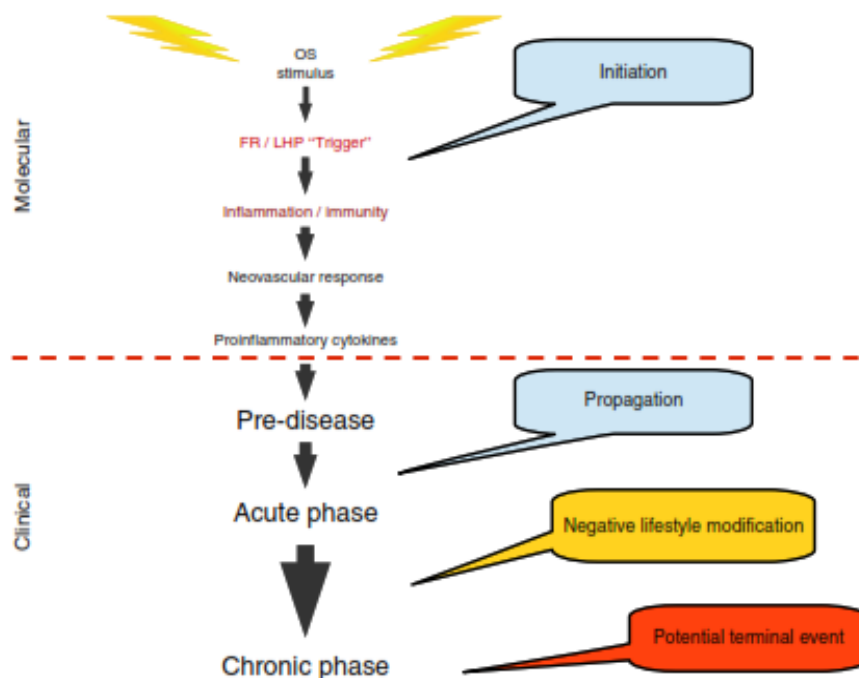
Gambar 3. Interaksi Antar Antioksidan Vitamin C Dan E Pada Membran Sel Dan Sitosol
(Sumber: Murray *et al.*, 2018)

2.3. Stres Oksidatif

Konsep stres oksidatif pada penyakit berarti stimulus lingkungan mampu membuat radikal bebas secara berlebihan. Radikal bebas ditandai dengan kehilangan spesies pembuat elektron yang sangat reaktif terhadap biokimia lain yang menghasilkan kerusakan selular sebagai titik keseimbangan terhadap penyakit. Ketika radikal bebas meningkat pada penyakit progresif dan antioksidan berkurang dikonsumsi akibatnya stres oksidatif, sehingga homeostasis mengarah ke penyakit. Suplementasi dengan antioksidan mengarah ke perlindungan dan homeostasis, akhirnya ketika dua proses menjadi sama. Stres oksidatif paling tinggi pada

membran plasma, mitokondria, nukleus, golgi, dan lisosom (Armstrong & Stratton, 2016).

Peradangan paling sering merupakan langkah awal dalam suatu proses penyakit diikuti oleh respons imun, tetapi respons imun dapat terjadi pada waktu yang hampir bersamaan. Langkah pertama disebut inisiasi, diikuti oleh propagasi, penghentian, dan / atau proteksi. Jalur antioksidan dihasilkan oleh sumber endogen (disintesis secara internal) atau eksogen yang berasal dari preferensi diet dan modifikasi pengendalian gaya hidup. Jalur tersebut berasal dari rangsangan yang memicu pembentukan radikal. Peristiwa-peristiwa molekular ini menyebabkan peradangan dan respon imun, memprovokasi neovaskularisasi, dan meningkatkan sitokin proinflamasi (**gambar 4.**).



Gambar 4. Stres Oksidatif Memulai Kaskade Yang Dapat Menyebabkan Penyakit Kronis Jika Tidak Dimodifikasi Oleh Tindakan Korektif (Sumber: Donald Armstrong & Robert D. Stratton, 2016)

Dalam dunia klinis, ini dapat menyebabkan penyakit pra, akut, dan kronis dan dapat berkembang menjadi peristiwa yang berpotensi mematikan. Selanjutnya, biomarker

stres oksidatif dapat dianalisis dalam sel, jaringan, darah, air seni, *cerebro-spinal fluid* (CSF) cairan sinovial, air liur, air mata, dan banyak zat lain seperti *bot-nutraceuticals*, ganggang laut, dan *sampel* makanan. Penanda kunci yang digunakan dalam sebagian besar publikasi ilmiah ditunjukkan oleh metrik stres oksidatif berikut (**tabel 1.**) (Armstrong & Stratton, 2016).

Tabel 1. Biomarker Stres Oksidatif

Organelle	Biomarker activity
Nucleus	8-Hydroxy deoxyguanosine
Mitochondria	Catalase, Cu/Zn-SOD, Mn-SOD
Endoplasmic reticulum and golgi	PEG-SOD, F2-isoprostanes, HNE
Plasma	TBARS, CUPRAC, 8-iso-PGF(2 α), LHP
Total cellular constituents	Cytokines, chaperones, telomeres

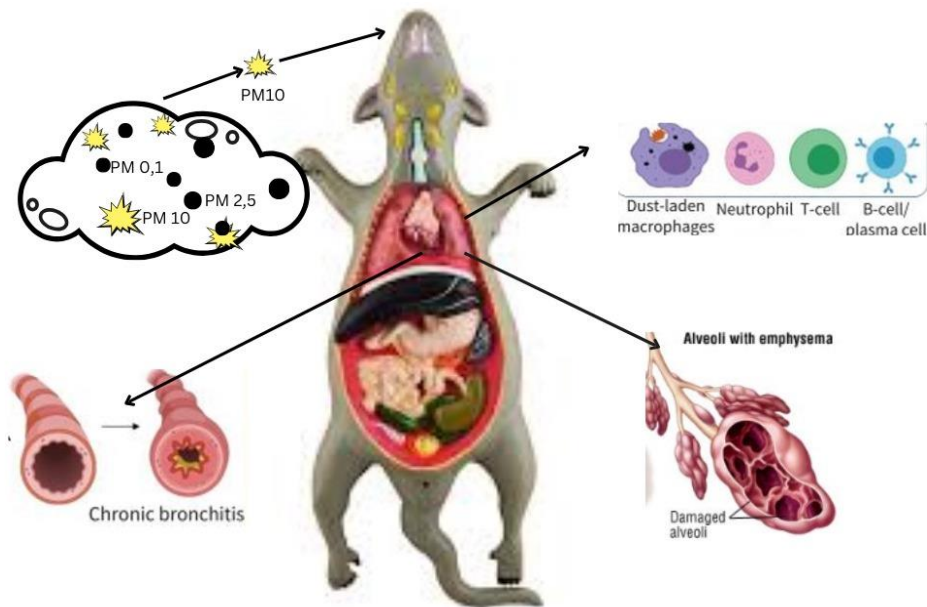
2.4. Tinjauan Polutan Debu Batubara Dan Stres Oksidatif Paru Akibat Polutan Batubara

Debu batubara merupakan campuran yang mengandung berbagai bahan, komposisinya antara lain: mineral, *trace metal* dan organic (Dalal *et al.*, 2015). Komposisi debu batubara yang terbanyakj adalah SiO₂ (54,2%) dan senyawa lainnya (seperti pada **Tabel 2.**) (Kania *et al*, 2012).

Tabel 2. Komposisi Kimiawi Debu Batu Bara Dari Tambang Di Kalimantan Selatan

Senyawa Kimia	Kandungan (%)
SiO ₂	54,200
Al ₂ O ₃	29,500
Fe ₂ O ₃	9,990
CaO	1,860
MgO	0,669
TiO ₂	1,050
Na ₂ O	0,154
K ₂ O	0,940
SO ₃	0,030
P ₂ O ₃	0,164
Mn ₃ O ₄	1,450

Debu adalah salah satu polutan udara yang berpotensi menghasilkan toksin yang bisa berdampak pada pekerja tambang, masyarakat sekitar maupun organisme hidup lainnya (Tasidjawa *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023). Debu batu bara merupakan jenis debu yang sangat beracun dan telah terbukti menyebabkan beberapa gangguan kesehatan, terutama gangguan fungsi paru-paru (Arumdani *et al.*, 2024). Proses inflamasi akibat paparan debu batu bara dalam penelitian ini dapat dijelaskan sebagai berikut. Pada awal proses, masuknya partikulat (*PM 10*) melalui paparan lingkungan ke dalam paru dan perkembangan komplikasi pernapasan berikutnya (**gambar 5.**), yang meliputi peningkatan masuknya sel makrofag, neutrofil, limfosit T, dan sel B (Vanka *et al.*, 2022).



Gambar 5. Proses Inhalasi Paparan Debu Batu Bara *PM 10*
(Sumber: Vanka *et al*, 2022 yang dimodifikasi)

Inflamasi adalah respon tubuh terhadap infeksi atau cedera, yang ditujukan untuk menghancurkan agen infeksiosa dan memperbaiki bagian tubuh yang rusak. Proses inflamasi ditandai oleh kemerahan (*rubor*), panas (*kalor*), pembengkakan (*tumor*), nyeri (*dolor*), dan gangguan fungsi (*functionlaesa*) (Suryohudoyo, 2000). Pada inflamasi akut terjadi peningkatan pasokan darah ke daerah yang terkena melalui vasodilatasi (Gayton, 1995). Kapiler menjadi lebih permeable sehingga cairan, molekul besar, dan sel darah putih terutama sel granulosit, bergerak dengan kemotaksis menuju ke tempat yang cedera (Prayitno, 2001). Kemerahan dan panas disebabkan oleh meningkatnya aliran darah. Pembengkakan terjadi akibat meningkatnya masukan cairan dan sel darah putih ke dalam daerah yang meradang. Nyeri disebabkan oleh pelepasan senyawa kimia dan penekanan saraf di sekitar daerah yang meradang (Marks *et al.*, 2000). Pada inflamasi akut juga terjadi pelepasan dan sintesis eikosanoid, yang meliputi prostaglandin (PG), tromboksan (TX), dan leukotrien (LT) (Murray *et al.*, 2018). Eikosanoid di sintetis dari asam

lemak *polyunsaturated* yang mempunyai 20 atom karbon antara lain asam arakidonat (*arachidonate acid*) (Miyata *et al.*, 2000).

Proses inflamasi dapat meningkatkan pembentukan senyawa reaktif dalam tubuh terutama *ROS*. Hal ini sangat penting karena senyawa tersebut secara fisiologis diperlukan dalam proses penghancuran dan fagositosis agen infeksi dengan cara mengikat protein, asam nukleat, dan lipid pada sel dan menyebabkan penghancuran sel (Leeuwenburgh & Heinecke, 2001).

Dampak negatif oksidan sering dimanfaatkan oleh tubuh untuk melawan serangan organism patogen. Untuk menghadapi “serangan dari luar”, sel-sel khusus yang disebut sel-sel radang akut (*inflammatory cells*) seperti granulosit, yang menghasilkan senyawa oksidan seperti H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$, ClO^- , dan O_2^{\bullet} . Namun perlu diingat bahwa oksidan selain dapat menghancurkan mikroorganisme dapat pula merusak sel tubuh, sehingga apabila terjadi peradangan hebat yang melibatkan banyak sel radang, kerusakan jaringan tak dapat dihindarkan (Suryohudoyo, 2000).

2.5. Tinjauan Sistem Imunitas (*IL-6* Dan *IL-10*) Pada Kasus Polutan Batu Bara

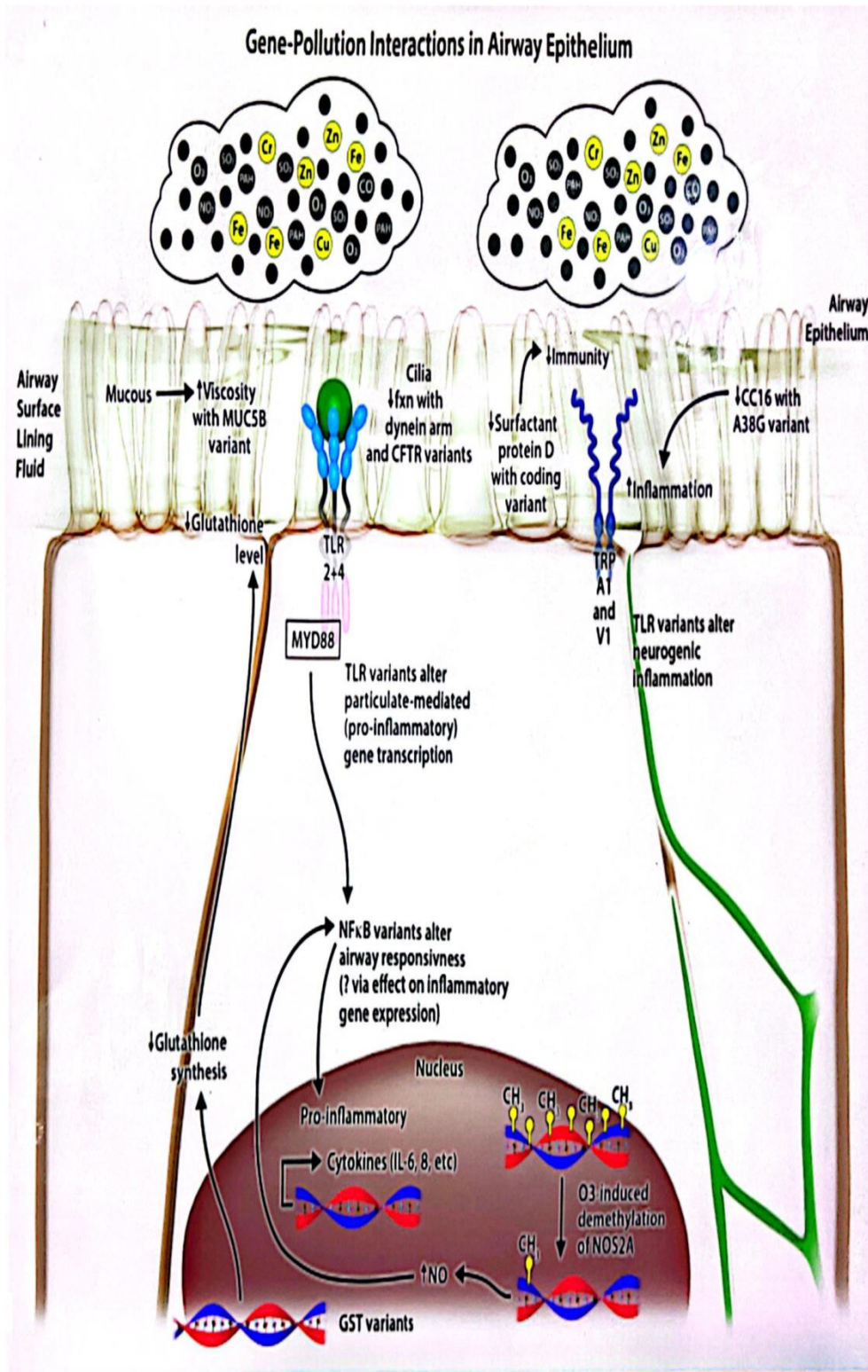
Partikel debu batu bara yang terdeposit di epitelium alveolar paru difagositosis oleh makrofag alveolar untuk memproduksi berbagai faktor potensial yang dapat memodulasi sel paru dan matriks ekstraselular. Makrofag akan memproduksi *ROS* dan sitokin secara berlebihan. Beberapa sitokin berperan dalam proses inflamasi paru sebagai sitokin proinflamasi, antara lain: *IL-6* dan $TNF-\alpha$, keduanya terjadi peningkatan pada inflamasi sebagai respon debu batu bara. Hal ini telah dibuktikan oleh penelitian terhadap tikus yang dipapar debu batu bara selama 1-4 minggu

(Armutcu *et al.*, 2007). *IL-6* merupakan sitokin yang memiliki aktivitas utama berupa: respon pada fase akut, proliferasi sel B, trombopoiesis dan berkerja sama dengan *IL-1* dan TNF terhadap sel T (Zhan & An, 2007).

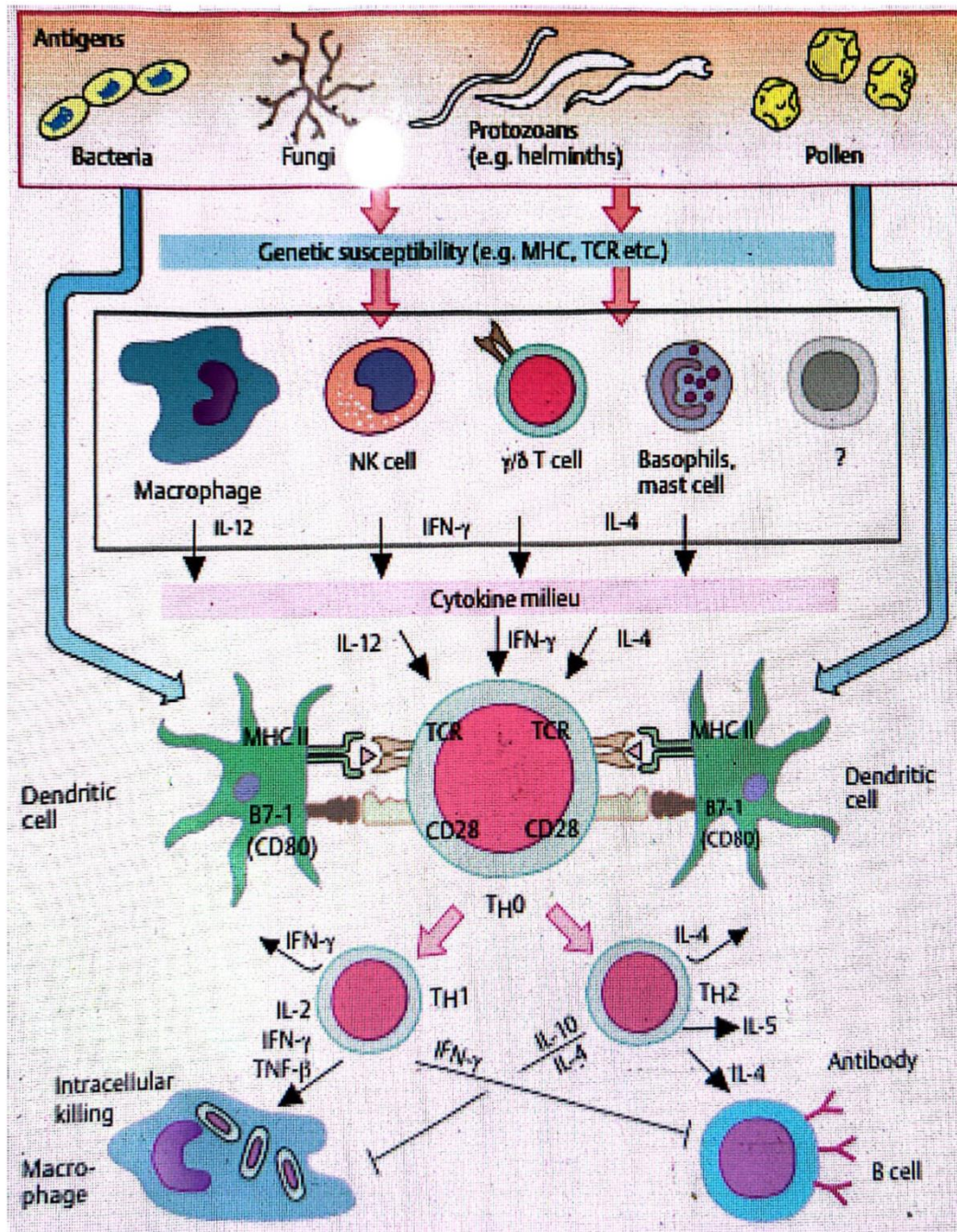
Polutan debu batu bara dapat berinteraksi dengan gen yang ada di permukaan epitel dan dalam sel. Salah satu gen yang terekspresi akibat polutan debu batu bara di paru adalah *IL-6*. Variabilitas dalam kemampuan genom untuk memediasi ROS intraselular yang disebabkan oleh paparan dan terjadi peningkatan varian NK-kB. Peningkatan tersebut berefek terhadap ekspresi gen sitokin proinflamasi, seperti: *IL-6*, *IL-8* dan lainnya seperti terlihat pada **gambar 6**. (Huff *et al.*, 2019).

Sitokin lain yang berperan dalam inflamasi sebagai antiinflamasi adalah *IL-10*. *IL-10* merupakan sitokin yang memiliki aktivitas utama berupa: menghambat produksi sitokin, promotor proliferasi sel B, promotor produksi antibodi, menekan sel imunitas dan pertumbuhan sel mast (Zhan & An, 2007). *IL-10* diproduksi oleh sel TH0 dan penganruh *IL-10* sebagai antiinflamasi dapat dilihat pada **gambar 7**. (Burmester & Pezzotto, 2013).

Pada penelitian telah dibuktikan bahwa *IL-10* meningkat akibat inflamasi akut dan kronis, dan terdapat hubungan keseimbangan antara *IL-6* dengan *IL-10* sebagai pro dan antiinflamasi dalam sistem imun (Masfufatun *et al.*, 2018). Selain itu, partikel debu batu bara yang terdeposit juga memicu leukosit polimormonuklear ketika terjadi fagositosis dan inflamasi menetap (Nadif *et al.*, 2015).



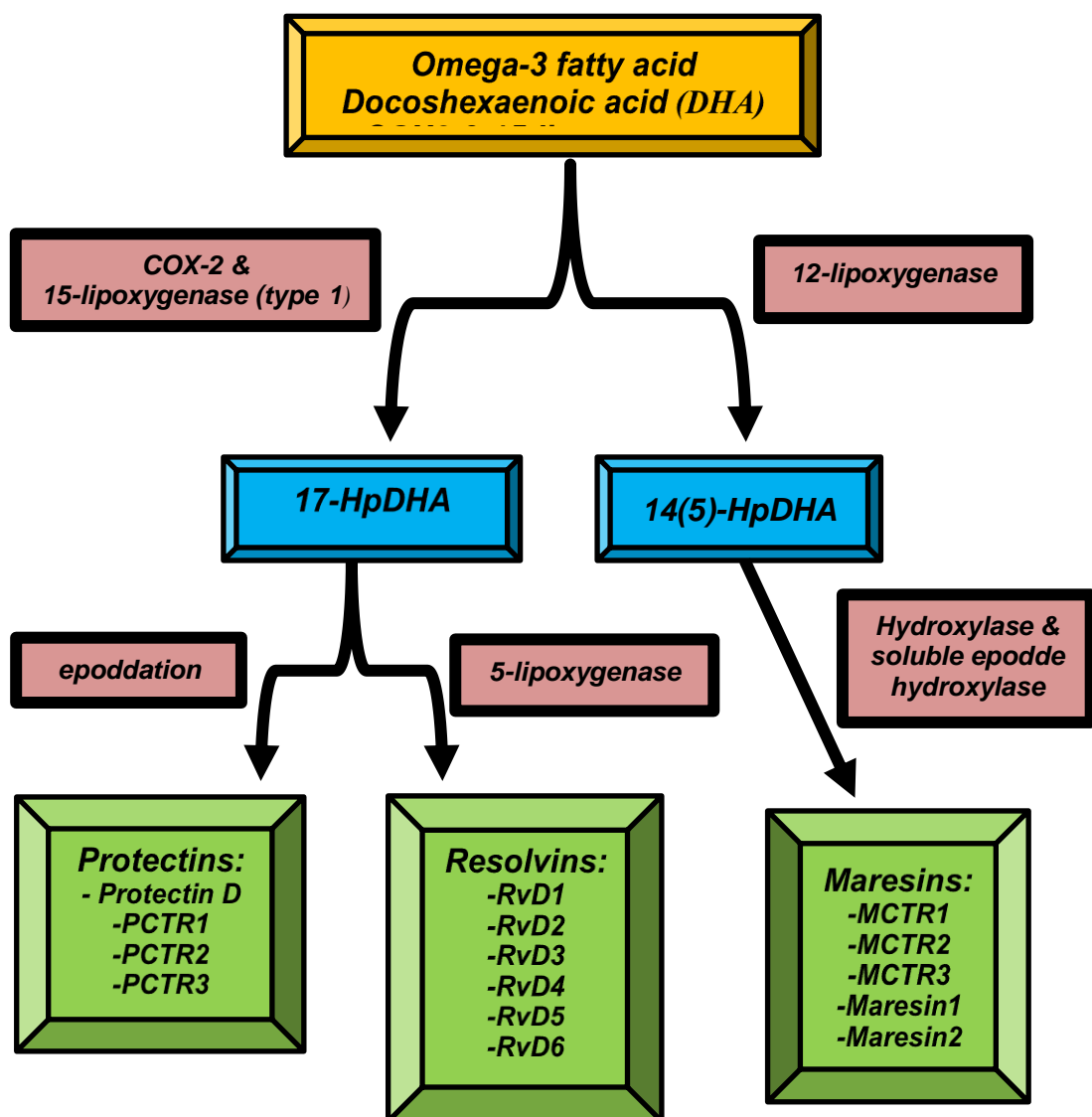
Gambar. 6. Interaksi Polutan Dengan Gen *IL-6* Yang Terjadi Di Sel (Sumber: Huff et al., 2019)



Gambar 7. Sumber Dan Efek *IL-10*
 (Sumber: Burmester & Pezzotto, 2013)

2.6. Nutrisi DHA

Keadaan patologis menyebabkan inflamasi yang berlebihan lalu berakibat menyebabkan kerusakan sel bahkan kematian sel, karena itu perlu antiinflamasi yang berasal dari luar tubuh. Salah satu antiinflamasi tersebut adalah DHA. DHA merupakan senyawa yang poten sebagai antiinflamasi (Saw *et al.*, 2010). Peranan DHA sebagai antiinflamasi bekerja sebagai protektin, resolvin dan maresin (**gambar 8.**) (Gutierrez *et al.*, 2019).



Gambar 8. Jalur Biokimia Sintesis Metabolit DHA
(Sumber: Gutierrez *et al.*, 2019)

Selanjutnya, pengaruh farmakologi protektin dan resolving sebagai antiinflamasi pada **tabel 3.** berikut. (Miyata & Arita, 2015). Penelitian lain, *DHA* dapat menurunkan stress oksidatif melalui penurunan kadar *malondialdehyde (MDA)* dan menaikkan kadar *SOD* pada model mencit malnutrisi protein (Sanyoto *et al.*, 2019). Pengaruh langsung terhadap produksi antioksidan pada neutrofil tikus, kambing dan manusia masih menjadi masalah kontadiktif (Gutierrez *et al.*, 2019).

Tabel 3. Pengaruh Farmakologi *SPM* Pada Mencit Model Asma

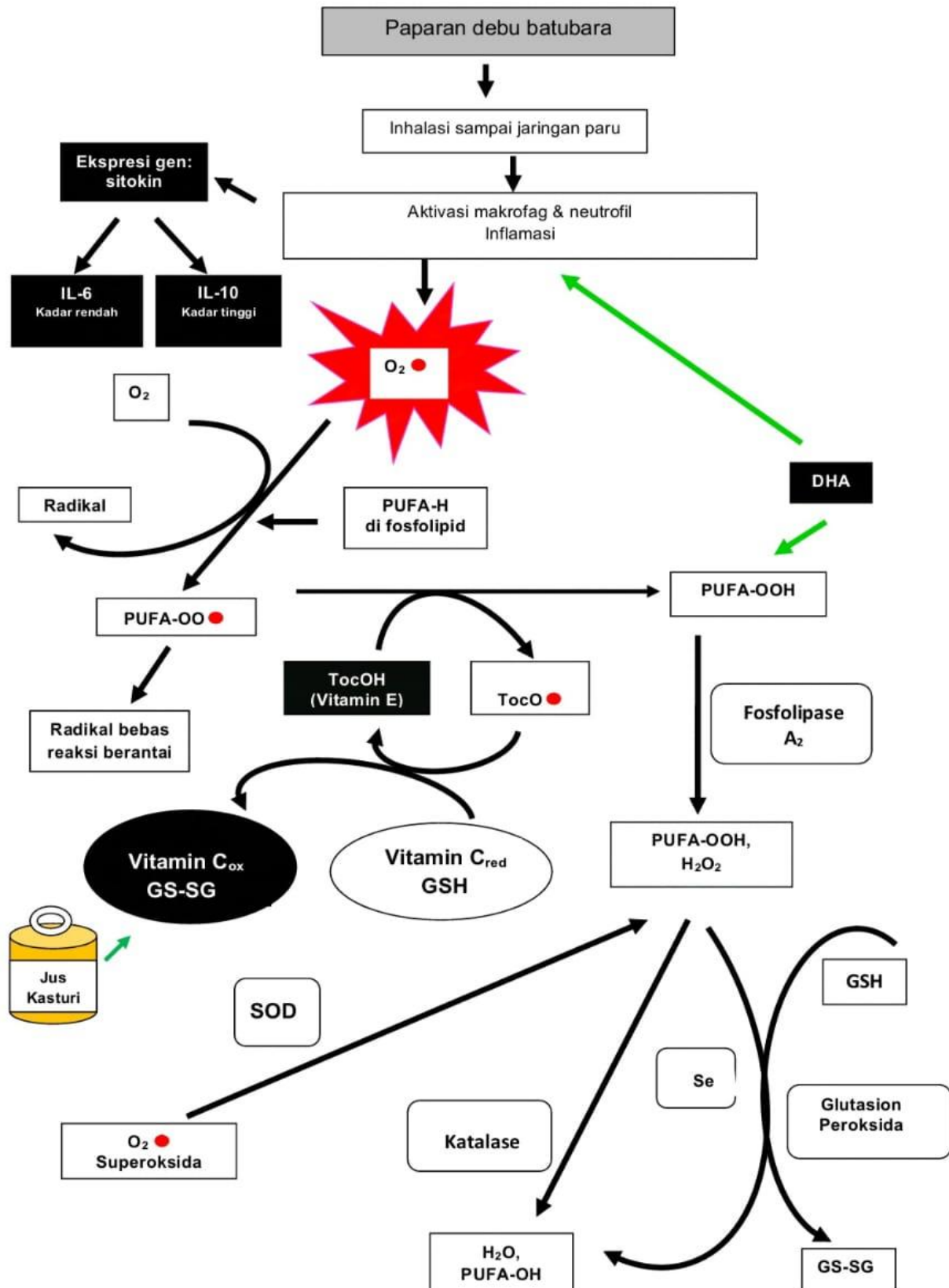
<i>SPM</i>	Pemberian	Sel Inflamasi (<i>BALF</i>)	Sitokin, Mediator Lipid Lainnya
<i>PD1</i>	<i>I.V.</i>	<i>EOS</i> ↓ <i>LYM</i> ↓	<i>IL-5</i> → <i>IL-13</i> ↓ <i>PGD2</i> ↓ <i>cysLTs</i> ↓
<i>RvD1.</i>	<i>I.V. I.N.</i>	<i>EOS</i> ↓ <i>LYM</i> ↓ <i>MF</i> ↑	<i>IL-4</i> → <i>IL-5</i> ↓ <i>IL-10</i> → <i>IL-13</i> → <i>IL-17</i> ↓ <i>IL-23</i> ↓ <i>CCL11</i> → <i>CCL</i> <i>IFN-γ</i> → <i>LTB4</i> ↓ <i>LXA4</i> →
<i>RvE1</i>	<i>I.P.</i>	<i>EOS</i> ↓ <i>LYM</i> ↓	<i>IL-4</i> ↓ <i>IL-5</i> ↓ <i>IL-13</i> ↓ <i>CCL5</i> ↓ <i>IgE</i> ↓
<i>RvE1</i>	<i>I.V.</i>	<i>EOS</i> ↓ <i>LYM</i> ↓ <i>NK</i> ↑	<i>IL-4</i> → <i>IL-5</i> → <i>IL-13</i> → <i>IL-6</i> ↓ <i>IL-17</i> ↓ <i>IL-23</i> ↓ <i>IL-27</i> ↓ <i>IFN-γ</i> ↑ <i>LTB4</i> ↓ <i>cysLTs</i> → <i>LXA4</i> ↑

Keterangan: *SPM*= *Specific Proresolving Mediator*, *BALF*=*Bronchial Alveolar Lavage Fluid*, *PD*=*Protectin*, *RvD*=*Resovind*, *RvE*=*ResolvinE*, *IV*=*Intravenous*, *IN*=*Intranasal*, *IP*=*Intraperitoneal*, *EOS*=*Eosinophil*, *LYM*=*Lymphocyte*, *MF*=*Magrophage*, *NK*=*Natural Killer cell*, *cysLTs*=*CysteinyI leukotriene*,

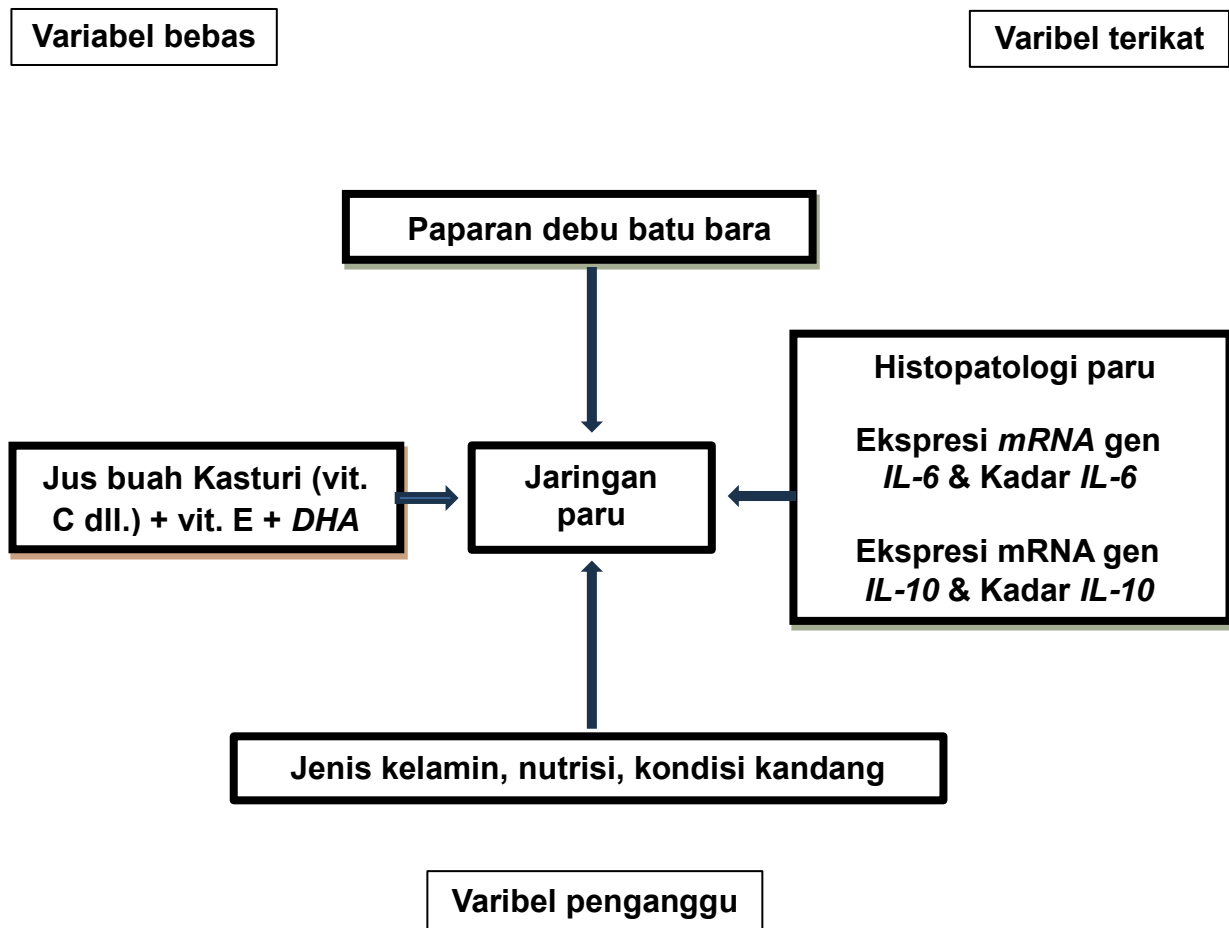
Pada penelitian lain ditemukan *DHA* dapat menurunkan inflamasi melalui penurunan produksi sitokin proinflamasi (Solanki *et al.*, 2013). Penelitian pada inflamasi perinatal ditemukan *DHA* dapat menekan apoptosis kronis di paru (Ali *et al.*, 2015). Penelitian lain juga membuktikan pemberian *DHA* (bersama dengan probiotik,

vitamin C dan E terhadap hewan coba yang mengalami inflamasi paru akibat terpapar debu *PM 2,5* dapat menurunkan inflamasi (Panebianco *et al.*, 2019).

2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep



2.9. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Rerata skor kerusakan jaringan paru dari pemeriksaan histopatologi kelompok yang dipapar debu batu bara kemudian diberi jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* lebih ringan dibandingkan dengan kelompok lain.
2. Rerata ekspresi mRNA gen *IL-6* kelompok yang dipapar debu batu bara kemudian diberi jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* lebih rendah dibandingkan dengan kelompok lain.

3. Rerata kadar *IL-6* kelompok yang dipapar debu batu bara kemudian diberi jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* lebih rendah dibandingkan dengan kelompok lain.
4. Rerata ekspresi mRNA gen *IL-10* kelompok yang dipapar debu batu bara kemudian diberi jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain.
5. Rerata kadar *IL-10* kelompok yang dipapar debu batu bara kemudian diberi jus buah Kasturi, vitamin E dan *DHA* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain.