

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH)

PAH adalah senyawa organik yang terdiri dari dua hingga enam cincin aromatik. PAH dapat terbentuk melalui proses *pyrolysis*. PAH yang terbentuk dapat teradsorb secara kuat di dalam partikel-partikel karbon dan juga terdapat dalam bentuk gas. Kestabilannya di alam membuat PAH bisa tersebar secara meluas tanpa ada pengurangan konsentrasi (Verosa *et al.*, 2014).

PAH merupakan polutan lingkungan sebagai hasil pembakaran bahan bakar fosil yang tidak sempurna (misalnya batu bara dan minyak) , berasal juga dari mobil, dari knalpot diesel, dan makanan yang diasapi. Selain itu , PAH juga ditemukan dalam kondensat asap rokok dan tembakau (Huang *et al.*, 2012). PAH adalah senyawa hidrofobik dengan kelarutan dalam air rendah, sehingga memiliki kecenderungan besar untuk berikatan dengan partikel bahan organik padat dan membentuk mikropolutan rekalsitran di lingkungan. Semakin tinggi berat molekul PAH, maka semakin hidrofobik, toksik, dan resisten (Wardani, 2016).
Dibawah PAH yang berbahaya dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Jenis PAH yang Berbahaya

Jenis PAH	Formula	Berat Jenis
Naphthalene	C ₁₀ H ₈	128
Acenaphthylene	C ₁₂ H ₈	152
Acenaphthene	C ₁₂ H ₈	154
Fluorene	C ₁₄ H ₁₀	166
Phenanthrene	C ₁₄ H ₁₀	178
Anthracene	C ₁₄ H ₁₀	178
Pyrene	C ₁₆ H ₁₀	202
Fluoranthene	C ₁₆ H ₁₀	202
Benzo[a]anthracene	C ₁₈ H ₂₀	228
Chrysene	C ₁₈ H ₂₀	228
Benzo[b]fluoranthene	C ₂₀ H ₁₂	252
Benzo[k]fluoranthene	C ₂₀ H ₁₂	252
Benzo[a]pyrene	C ₂₀ H ₁₂	252
Dibenzo[a,h]anthracene	C ₂₂ H ₁₄	278
Indeno[1,2,3-c,d]pyrene	C ₂₂ H ₁₂	276
Benzo[g,h,i]perylene	C ₂₂ H ₁₂	276

Sumber : (Wardani, 2016)

a. Benzopiren (BaP)

Benzopiren atau disingkat BaP merupakan senyawa anggota Polisiklik Aromatik Hidrokarbon (PAH) bercincin lima yang berasal dari pembakaran yang tidak sempurna pada bahan

makanan (misalnya : daging dan ikan) dan juga berasal dari asap rokok maupun asap kendaraan. BaP merupakan kelompok senyawa organik yang bersifat mutagenik dan karsinogenik. BaP adalah salah satu faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya penyakit kanker paru-paru karena sebagai peran utama dalam karsinogenes (Liangan *et al.*, 2015).

Benzopiren untuk mendapatkan sifat mutagenik dan karsinogeniknya dibioaktivasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Langkah aktivasi BaP diawali dengan pembentukan B(a)P-7,8-epoksida, lalu diikuti oleh hidrolisis oleh epoksida hidrolase (EH) ke B(a)P-trans-7,8-dihidrodiol (7,8-diol), selanjutnya dimetabolisme oleh enzim CYP sampai genotoxic (\pm) -B(a)P-2-27,t-8-dihidrodiol t-9,10-epoxide (BPDE). Isomer BPDE kemudian mengikat nitrogen exocyclic deoxycytosine dalam DNA melalui adisi trans dari posisi C-10 dalam molekul epoksida. Hasil tambahan ini yang selanjutnya menyebabkan aktivasi protooncogenes (Magesh.V *et al.*, 2007).

2. Sistem Imun

Imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama pada infeksi. Sedangkan sistem imun merupakan gabungan dari sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Reaksi yang dikoordinasi oleh sel-sel dan molekul untuk melakukan pertahanan

terhadap infeksi disebut respons imun. Pada tubuh kita terdapat pertahanan imun yang terdiri atas sistem imun nonspesifik dan sistem imun spesifik (Baratawidjaja K.G, 2012).

a. Sistem Imun Nonspesifik

Mekanisme fisiologik imunitas nonspesifik berupa komponen normal yang selalu ditemukan pada individu sehat dan siap melindungi tubuh dari mikroba. Pada imunitas nonspesifik, jumlahnya akan meningkat seiring dengan banyaknya penyakit dan dapat melakukan pertahanan terhadap serangan berbagai mikroba karena tidak mempunyai spesifitas tertentu pada benda asing. Pertahanan pada sistem imun non spesifik ini dibagi menjadi pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, dan pertahanan seluler (Baratawidjaja KG, 2012).

1) Pertahanan Fisik/Mekanik

Merupakan garis pertahanan terdepan terhadap infeksi. Sistem pertahanan fisik/ mekanik yaitu terdapat pada kulit, selaput lendir, silia, batuk dan bersin (Baratawidjaja K.G, 2012).

2) Pertahanan Biokimia

Beberapa mikroba dapat menembus kulit yang sehat, namun beberapa dapat masuk melalui kelenjar sebaceous dan folikel rambut. Untuk melindungi dari mikroba, tubuh

mempunyai efek denaturasi yang dapat mencegah infeksi melalui kulit.

Lisozim berperan sebagai perlindungan tubuh terhadap bakteri gram positif karena dapat menghancurkan lapisan peptidoglikan dinding bakteri. Air susu ibu juga mengandung laktooksidase dan asam neurominik yang mempunyai sifat antibakterial terhadap E.coli dan stafilokok. Saliva dapat merusak dinding sel mikroba dan dapat menimbulkan kebocoran sitoplasma dan juga mengandung antibodi serta komplemen yang dapat berfungsi sebagai opsonin dalam lisis sel mikroba (Baratawidjaja K.G, 2012).

3) Pertahanan Humoral

Mikroorganisme yang dapat menembus barrier jaringan maka sistem imun nonspesifik lainnya akan bekerja, antara lain adalah inflamasi akut. Sistem komplemen merupakan suatu faktor pada mekanisme pertahanan humoral yang nonspesifik. Apabila sistem komplemen teraktivasi maka akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, merangsang mobilisasi sel-sel fagosit dan mampu melisis atau melakukan opsonisasi sel-sel bakteri. Laktoferin dan transferin dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Interferon merupakan

protein yang dapat menghambat replikasi dari virus di dalam sel hospes dan mengaktifkan aktivitas sel NK (*natural killer*). Lisozim suatu enzim yang dapat merusak dinding sel bakteri. Interleukin-1, selain bersifat sebagai antimikroba juga dapat menginduksi demam dan merangsang produksi berbagai protein fase akut (Saraswati *et al.*, 2016).

4) Pertahanan Seluler

Fagosit, sel NK (*natural killer*), sel mast dan eosinofil berperan dalam sistem imun nonspesifik seluler. Pertahanan seluler mempunyai fungsi utama yaitu fagositosis. Neutrofil merupakan sel pertama yang dikerahkan ke tempat infeksi yang akan menelan dan membunuh mikroorganisme secara intraseluler. Basofil dan sel mast mengeluarkan histamin dan heparin yang juga terlibat dalam manifestasi reaksi alergi. Eosinofil berperan dalam membunuh parasit dan berperan penting dalam reaksi alergi. Sel NK berfungsi membunuh virus dan sel-sel tumor (Baratawidjaja K.G , 2012). Makrofag selain berfungsi untuk memfagositosis juga membunuh mikroorganisme. Makrofag merupakan produk tahap akhir monosit yang memasuki jaringan dari dalam darah. Fungsi makrofag yang terpenting adalah fagositosis, yang berarti

pencernaan seluler terhadap agen yang mengganggu. Makrofag adalah sel fagosit yang kuat karena mampu memfagositosis sampai 100 bakteri (Guyton A.C and Hall J.E, n.d. 2014).

Makrofag juga memiliki enzim dengan fungsi sitotoksik dan melepaskan mediator oksidatif seperti superoksid dan oksidase nitrit. Makrofag juga melepaskan TNF- α yang mengawali apoptosis. Sel kanker dikenali makrofag melalui IgG-R yang berikatan dengan antigen kanker, lalu makrofag akan memakan dan mencerna sel kanker dan mempersentasikan ke CD4+. Jadi, makrofag dapat berfungsi sebagai inisiator dan efektor imun terhadap kanker (Baratawidjaja K.G , 2012).

b. Sistem Imun Spesifik

Sistem imun ini berbeda dengan sistem imun nonspesifik. Pada sistem imun spesifik ini dapat mengenal benda yang dianggap asing bagi tubuh. Jadi pada saat benda asing tersebut muncul lagi , maka sistem imun akan segera mengenali dengan cepat. Tetapi pada sistem imun ini hanya dapat menyingkirkan benda asing yang dikenalnya saja. Pada sistem imun spesifik ini dibagi menjadi sistem imun spesifik humoral dan sistem imun spesifik seluler (Baratawidjaja K.G, 2012).

1) Sistem imun spesifik humoral

Limfosit yang berperan dalam sistem imun spesifik humoral adalah limfosit B. Limfosit B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi, dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Limfosit B membutuhkan bantuan limfosit T-*helper* (CD4+ T cell/ Th) yang atas sinyal-sinyal tertentu baik melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) maupun sinyal yang dilepaskan oleh makrofag merangsang produksi antibodi. Selain oleh sel Th, produksi antibodi juga diatur oleh sel-sel T-*suppressor*, sehingga produksi antibodi seimbang dan sesuai dengan kebutuhan. Fungsi utama antibodi sebagai pertahanan terhadap infeksi ekstraselular, virus dan bakteri serta menetralisasi toksinnya (Saraswati *et al.*, 2016 ; Baratawidjaja K.G, 2012).

2) Sistem imun spesifik seluler

Pada sistem imun seluler, limfosit yang berperan adalah limfosit T atau sel T. Sel T terdiri dari beberapa sel , yaitu : sel Th1, sel Th2, Tdth dan CTL atau Tc, Ts atau sel Tr aau Th3 . Yang berperan pada imunitas seluler ini adalah CD4+ yang akan mengaktifkan makrofag dan CD8+. Fungsi utama yaitu pertahanan terhadap bakteri yang hidup

intaseluler, virus, jamur, parasit dan keganasan (Baratawidjaja K.G, 2012).

3. Minyak Biji Jintan Hitam

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman yang tumbuh tahunan yang umumnya tumbuh di Timur Eropa, Timur Tengah, dan Asia Barat. Sebutan lain pada tanaman obat ini yaitu “black cumin” atau Habbatusauda. Tanaman obat ini tumbuh dengan tinggi 20-90 cm dengan daun tunggal tetapi kadang dijumpai berdaun majemuk dengan posisi tersebar atau berhadapan. Bentuk daunnya bulat telur berujung lancip pada permukaannya terdapat bulu halus memiliki panjangnya 5 -10 cm. Buahnya berbentuk kapsul yang mengandung banyak biji-biji kecil berwarna putih dan berbentuk trigonal. Setelah matang kapsulnya akan terbuka dan biji-biji ini akan berubah menjadi hitam setelah terpapar di udara (Marlinda, 2015).



Gambar 2.1

Sumber : (Ahmad *et al.*, 2013)

a. Klasifikasi Jintan Hitam (*Nigella sativa*).

Nigella sativa menurut taksonomi tumbuhan diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida*
 Ordo : *Ranunculales*
 Famili : *Ranunculaceae*
 Genua : *Nigella L.*
 Speseis : *Nigella sativa L*

b. Kandungan kimia *Nigella sativa*

Komposisi biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terdiri dari volatile oil(0,5 1,6%), fixed oil(35,6- 41,6 %), protein (22,7 %), asam amino seperti: Albumin, Globulin, Lisin, Leusin, Isoleusin, Valin, Glisin, Alanin, Fenilalanin, Argini, Asparagin, Sistin, Asam Glutamat, Asam Aspartat, Prolin, Serin, Threonin, Trytophan, Tyrosin, gula reduksi, Alkaloid, asam organik, Tanin, Resin, Methabin, Melathin, serat, serta mineral seperti : Fe, Na, Cu, Zn, P, Ca, dan Vitamin seperti Askorbat, Tiamin, Niasin, Piridoksin, Asam Folat. Selain itu mengandung asam lemak seperti Asam Linoleat (50%), Asam Miristat (0,35%). Senyawa aktif yang terkandung adalah thymoquinone (30% -48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7% -15%),

carvacrol (6% -12%), 4-terpineol (2% -7%), T-anetol (1% -4%), sesquiterpene longifolene (1% -8%) a-pinene dan timol dll. Selain itu, N. Sativa juga mengandung alpha-hederin, triterpen dan pentaplikat larut dalam air, agen antikanker potensial (Janfaza and Janfaza, 2012).

c. Manfaat *Nigella sativa*

Nigella sativa atau jintan hitam bermanfaat hampir di setiap sistem tubuh. Studi eksperimental telah mengkonfirmasi bahwa tanaman tersebut merupakan stimulan pernafasan , sebagai obat diuretik, antihipoglikemik, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan mempunyai sifat analgesik (Abdelwahab *et al.*, 2013).

Jintan hitam ini telah digunakan sebagai obat selama berabad-abad dalam bentuk ramuan maupun dalam bentuk minyak. Kegunaan obat ini untuk mengobati penyakit termasuk penyakit asma, bronkitis, rematik dan penyakit inflamasi terkait, untuk meningkatkan produksi susu pada ibu menyusui, hingga melancarkan pencernaan dan untuk melawan infeksi parasit, kesehatan, kesehatan perut dan usus, fungsi ginjal dan hati, dukungan sistem peredaran darah dan sistem kekebalan tubuh (Janfaza and Janfaza, 2012).

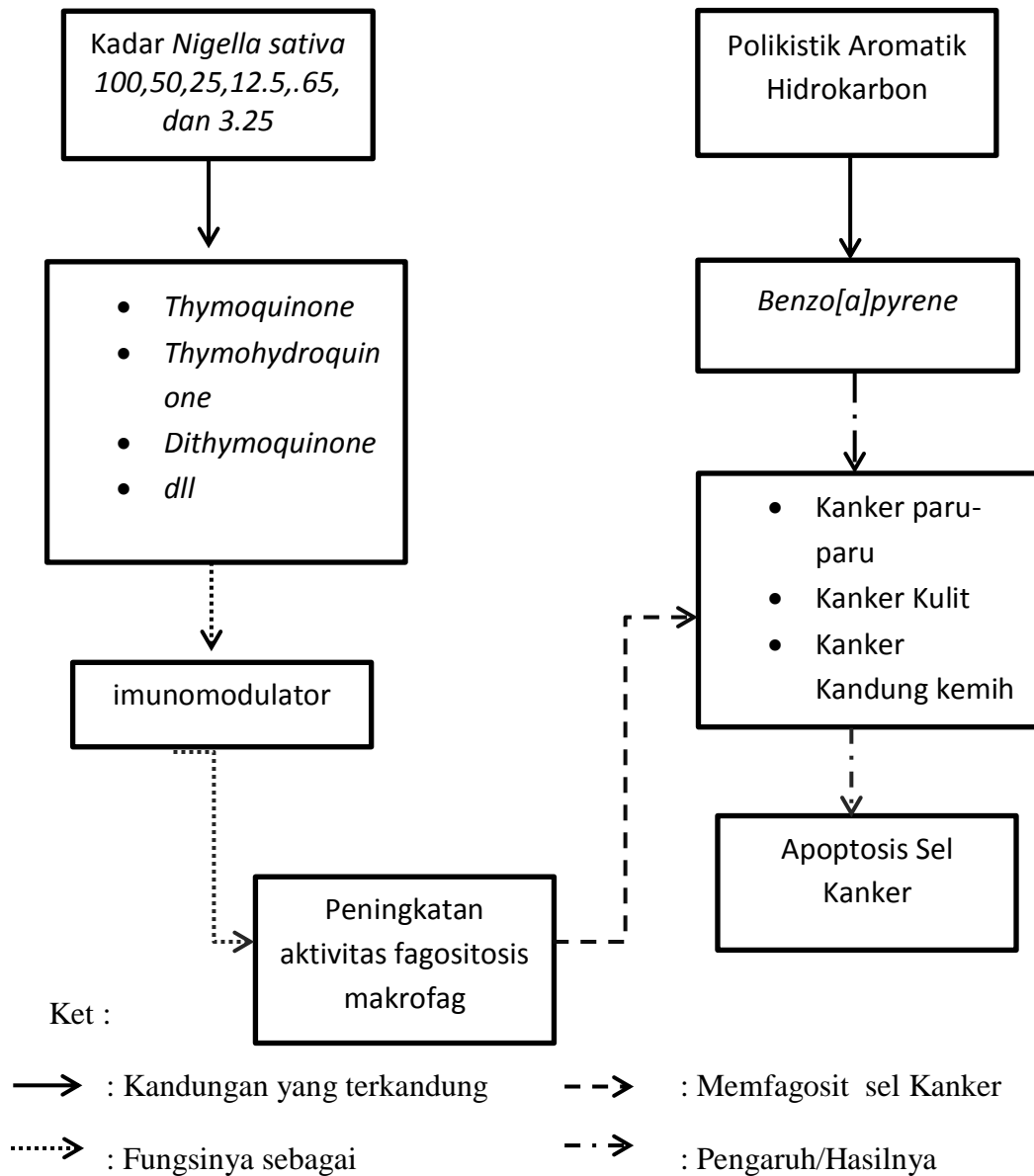
Salah satu sifat yang penting dari N.sativa adalah efek immunomodulator dari konstituensinya, imunomodulator (*Immunomodulatingagents*) yaitu bahan (obat) yang dapat

mengembalikan ketidakseimbangan sistem imun. Cara kerja imunomodulator adalah mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu (imunrestorasi), memperbaiki fungsi sistem imun (imunostimulasi) dan menekan respons imun (imunosupresi). Imunomodulator digunakan terutama pada penyakit imunodefisiensi, infeksi kronis dan kanker. Pemberian imunostimulan atau imunomodulator sangat diperlukan untuk mencegah penghancuran sel helper CD4+ pada pasien AIDS dan kanker. Pada fagositosis, sel T akan memproduksi IL-2 untuk diferensiasi sel T menjadi sel TCD4 ataupun sel TCD8 yang bersifat sitolitik. Makrofag akan mengeluarkan IL-12 yang akan membantu diferensiasi sel T menjadi sel Th1. Sel ini akan menghasilkan sitokin-sitokin seperti TNF- α dan IFN- γ untuk mengaktivasi makrofag serta memacu sel NK (Nugroho, 2012).

Pada kandungan *Nigella sativa*, *thymoquinone* menunjukkan efek imunomodulator yaitu meningkatkan respon imun pada sel-sel yang dimediasi oleh sel T (Mukherjee Pulok K *et al.*, 2014). Hasil yang telah dipresentasikan oleh A. El-Kadi dan O. Kandil ke Konferensi Internasional ke-1 tentang Ilmiah Keajaiban Quran dan Sunnah, yang diselenggarakan di Islamabad, Pakistan menunjukkan bahwa subjek manusia mayoritas yang diobati dengan minyak *Nigella sativ* (minyak biji jintan hitam) selama 4 minggu menunjukkan peningkatan sebesar 55% pada

rasio sel CD4+ dan CD8+, dan peningkatan sebesar 30% sel NK (Mukherjee Pulok K *et al.*, 2014; Salem, 2005).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis dalam penelitian ini adalah

H₀ : Tidak ada pengaruh minyak biji jintan terhadap aktivitas fagositosis makrofag yang diinduksi benzopiren

H₁ : Terdapat pengaruh minyak biji jintan terhadap aktivitas fagositosis makrofag yang diinduksi benzopiren