

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sistem Respirasi Manusia**

Respirasi merupakan suatu proses pengambilan oksigen dan pengeluaran karbondioksida dalam usaha untuk memperoleh energi (Anindyajati, 2007). Sistem respirasi manusia dapat dibagi menjadi respirasi bagian atas dan bawah. Respirasi bagian atas meliputi lubang hidung sampai ke faring, dan respirasi bagian bawah dari laring sampai alveolus (Rahayu, 2008).

Menurut fungsinya, sistem respirasi manusia terbagi menjadi dua bagian (Alsagaff, 2005) :

1. Bagian saluran udara (konduksi) terdiri dari rongga hidung, nasofaring, laring, trakea, bronkus, bronkiolus, dan bronkiolus terminalis. Fungsi dari bagian konduksi adalah untuk mengalirkan udara, sebagai penyaring udara, penghangat, dan melembabkan udara sebelum sampai ke bagian respirasi.
2. Bagian pernapasan (respirasi) terdiri atas bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, sacus alveolaris, dan alveoli. Bagian ini merupakan tempat pertukaran udara dari lingkungan luar dan dalam tubuh.

Menurut Sherwood (2011), proses pernapasan dapat dibedakan menjadi empat tahap, yaitu :

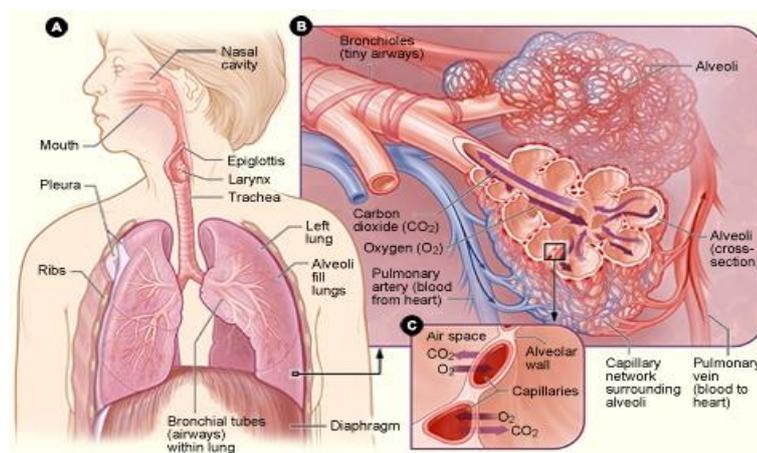
1. Ventilasi, merupakan proses sirkulasi keluar masuknya udara atmosfer di alveoli pulmo.

2. Respirasi eksternal, merupakan tahap pemasukan oksigen ( $O_2$ ) ke dalam dan pengeluaran karbondioksida ( $CO_2$ ) keluar tubuh melalui organ-organ pernapasan.
3. Transpor gas, adalah pengangkutan  $O_2$  dan  $CO_2$  dalam darah dan jaringan tubuh. Proses ini terjadi di sistem sirkulasi.
4. Respirasi internal, adalah tahap pertukaran gas pada metabolisme energi yang terjadi di dalam sel. Terjadi pertukaran  $O_2$  dari cairan tubuh (darah) dengan  $CO_2$  dari sel-sel dalam jaringan tubuh.

Rongga hidung dapat dibagi menjadi dua struktur, yaitu vestibulum dan fosa nasal. Proses penghangatan udara yang masuk ke rongga hidung, dilakukan di fosa nasal. Setelah itu, udara akan memasuki nasofaring kemudian ke laring dan trakea. Trakea berbentuk tabung panjangnya  $\pm 10$  cm dengan cincin tulang rawan hialin berbentuk C dan dilapisi oleh mukosa respirasi. Trakea kemudian bercabang menjadi dua bronkus primer yang memasuki hilus pulmo. Bronkus primer bercabang menjadi bronkus lobar. Bronkus lobar ini, bercabang menjadi bronkiolus yang kemudian memasuki lobulus paru dan bercabang menjadi lima sampai tujuh bronkiolus terminalis. Setiap bronkiolus terminalis bercabang menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius. Dinding bronkiolus respiratorius diselingi banyak alveolus sakular, tempat terjadi pertukaran gas  $O_2$  dan  $CO_2$  antara udara dan darah (Junquiera & Carneiro, 2009).

Udara cenderung bergerak menuruni gradien tekanan dari tinggi ke rendah. Udara mengalir masuk dan keluar pulmo selama proses pernapasan dengan mengikuti penurunan tekanan gradien yang berubah berselang-seling

antara alveolus dan atmosfer akibat dari kerja otot-otot pernapasan. Oksigen dapat masuk ke dalam darah karena adanya proses difusi dari tekanan tinggi ke tekanan yang lebih rendah (Aditama, 2006).



Gambar 1. Sistem respirasi ( NHLBI, 2010)

## B. Struktur Histologis Pulmo

Paru-paru (pulmo) adalah organ pernapasan yang utama (Eroschenko, 2010). Pulmo terbagi menjadi dua, yaitu pulmo *dexter* (kanan) dan *sinister* (kiri). Masing-masing bagian pulmo dimulai dari bronkus, bronkiolus, bronkiolus terminalis, bronkiolus respiratorius, dan alveoli. Epitel-epitel yang melapisi pulmo, diantaranya adalah sel kolumnar bersilia, sel goblet yang mengandung droplet mukus glikoprotein, *brush cell* sebagai reseptor sensoris yang memiliki banyak microvillus pada permukaannya, sel basal di lamina basalis dan sel granula kecil (Young & Healt, 2013).

Bronkus primer adalah percabangan dikotom dari trakea yang memasuki hilus pulmo. Bronkus primer akan bercabang menjadi bronkus lobaris. Terdapat dua lobus pada paru kiri, dan tiga lobus pada paru kanan. Struktur bronkus primer sampai memasuki paru sangat mirip dengan trakea, kecuali pada tulang rawan dan

otot polosnya. Cincin tulang rawan trakea, pada bronkus primer akan berganti dengan lempeng tulang rawan hialin yang tidak teratur. Di bawah epitel lamina propia bronkus, terdapat anyaman otot polos yang bersilangan (Junquiera & Carneiro, 2009). Epitel bronkus tersusun oleh epitel kolumnar bersilia dengan banyak sel goblet dan kelenjar submukosa. Lamina propia terbentuk dari jaringan ikat longgar dengan serat retikulin dan elastin (Fawcett, 2002).

Bronkiolus tidak memiliki tulang rawan serta kelenjar dalam lamina propia. Otot polos hanya berupa berkas-berkas dan serat-serat dengan jaringan longgar, yang bekerja dipersyarafi saraf parasimpatis. Otot polos akan berkontraksi pada saat ekspirasi dan relaksasi pada saat inspirasi (Fawcett, 2002). Epitel yang menyusun bronkiolus adalah epitel bertingkat silindris bersilia yang semakin sederhana sampai menjadi epitel selapis silindris bersilia atau kuboid pada bronkiolus terminal yang lebih kecil. Pada epitel bronkiolus terminalis juga terdapat sel Clara. Sel ini tidak bersilia dan pada bagian apikalnya akan disekresikan glikosaminoglikan yang diduga melindungi lapisan bronkiolus (Junquiera & Carneiro, 2009).

Bronkiolus respiratorius berfungsi sebagai daerah peralihan antara bagian konduksi dan respirasi dalam sistem pernapasan. Berbentuk tabung pendek berdiameter 0,2-0,5 mm. Dinding bronkiolus respiratorius dilapisi sel Clara dan epitel kuboid bersilia. Selain itu, pada bagian dindingnya diselingi oleh banyak alveolus sakular yang merupakan tempat pertukaran gas. Semakin ke arah distal, semakin banyak jumlah alveolusnya. Otot polos dan jaringan ikat elastis terdapat di bawah epitel dari bronkiolus respiratorius (Junquiera & Carneiro, 2009).

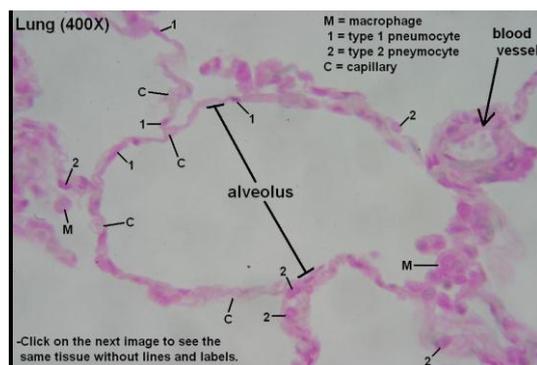
Makin ke arah distal, dinding dari bronkiolus respiratorius akan berubah menjadi muara alveolus yang disebut sebagai ductus alveolaris. Sel otot polos terdapat dalam lamina propria yang mengelilingi tepi alveolus. Namun, otot polos tidak ditemukan di distal duktus alveolaris. Duktus ini bermuara pada atrium yang berhubungan dengan sakus alveolaris. Adanya serat elastin memungkinkan alveolus mengembang saat inspirasi, dan serat retikulin sebagai pencegahan pengembangan yang berlebihan (Junquiera & Carneiro, 2009).

Alveolus merupakan penonjolan kecil seperti kantung dengan diameter  $\pm 200 \mu\text{m}$ . Jumlah alveolus dalam tubuh manusia sekitar 200-500 juta. Alveolus merupakan bagian terminal cabang bronkus dan bagian yang paling banyak terdapat dalam struktur pulmo yang menyerupai busa (spons) dan sarang lebah. Proses difusi pertukaran gas antara udara dan darah, akan berlangsung di dalam alveolus (Junquiera & Carneiro, 2009).

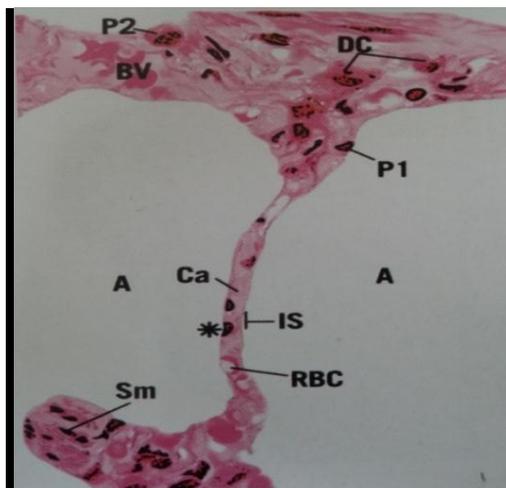
Septum interalveolaris adalah dinding yang terletak diantara dua alveolus. Septum interalveolaris terdiri dari dua epitel gepeng tipis yang mengandung kapiler, fibroblast, elastin, retikuler, dan makrofag. Septum tersebut terdiri atas lima jenis sel utama : sel endotel kapiler (30%), sel alveolus tipe I (gepeng) (8%), sel tipe II (septal, alveolar besar) (16%), sel interstitial termasuk fibroblast dan sel mast (36%), dan makrofag alveolar (10%). Sel endotel adalah sel yang sangat tipis dengan ciri mencolok memiliki banyak vesikel pinositotik pada sitoplasmanya. Inti dan organel sel berkelompok dengan tujuan sisa ruangan sel dapat mempercepat pertukaran gas. Sel tipe I adalah sel yang sangat tipis yang mudah dilalui gas. Sel tipe II terletak di antara sel tipe I. Berbentuk agak kuboid dengan

ciri-ciri sitoplasma vesikular khas atau berbusa akibat adanya badan-badan berlamela. Badan lamela menghasilkan surfaktan pulmoner yang digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan alveolar (Junquiera & Carneiro, 2009).

Bagian dari septum alveolar dan permukaan alveolus memiliki makrofag alveolar atau sel debu yang berasal dari monosit sumsum tulang. Makrofag merupakan pertahanan terhadap infeksi paru dengan cara menghasilkan enzim hidrolitik untuk fagositosis bakteri. Apabila individu menghirup udara terkontaminasi dalam waktu lama, benda eksogen dapat menumpuk di septum dan memberikan warna hitam di parenkim paru (Junquiera & Carneiro, 2009).



Gambar 2. Histologi pulmo (McClain, 2009)



Gambar 3. Septum interalveolaris (Gartner, L & Hiatt, J. 2012)

### **C. Perkembangan Pulmo**

Ketika lahir di dunia, bayi harus dapat melakukan pertukaran gas secara mandiri. Untuk itu, dibutuhkanlah perkembangan dari pulmo yang adaptif. Fase awal perkembangan pulmo ditandai dengan aktifnya proses pembentukan septum interalveolaris. Konfigurasi ruang udara menjadi semakin kompleks akibat perkembangan septum baru dan pemanjangan serta pelipatan struktur alveolar yang sudah ada (Rahayu, 2008).

Septum interalveolaris pada hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* memiliki perkembangan dan ciri-ciri yang sama dengan septum interalveolaris manusia. Hal tersebut terbukti dengan ditemukannya serabut fibroblast, makrofag, dan kapiler darah seperti milik manusia (Susilowati, 2009).

### **D. Pewangi Ruangan**

#### **1. Pengertian Pewangi Ruangan**

Pewangi ruangan adalah produk yang digunakan untuk mengurangi bau tidak menyenangkan di ruangan tertutup. Produk rumah tangga ini akan melepaskan bahan-bahan kimia ke udara yang dapat dihirup oleh konsumen. Bahan kimia berupa parfum dalam produk ini berbentuk kabut halus harum dan akan tetap diam di udara dalam waktu yang panjang (Pratiwi, 2010).

#### **2. Sediaan Pewangi Ruangan**

Berbagai jenis sediaan pewangi ruangan yang ada di pasaran meliputi padat, cair, gel, dan spray. Perbedaan sediaan pewangi ruangan, akan

mempengaruhi cara penggunaannya. Sediaan yang padat, biasanya digunakan di toilet dan almari. Adapula yang jenis penggunaannya hanya diletakkan begitu saja atau ditempatkan di bibir AC dan kipas angin (Viktor, 2008).

Zat pewangi yang beredar di pasaran saat ini dapat berbahan dasar air atau minyak. Pewangi yang berbahan dasar air umumnya memiliki kestabilan aroma yang singkat tiga sampai lima jam. Oleh sebab itu, pewangi berbahan dasar air relatif lebih aman bagi kesehatan dibandingkan yang berbahan dasar minyak. Tetapi, pewangi berbahan dasar minyak akan lebih tahan lama. Pewangi berbahan dasar minyak biasanya menggunakan bahan pelarut/ cairan pembawa, seperti *isoparafin*, *diethylphthalate* atau campurannya (Viktor, 2008).

### **3. Kandungan Berbahaya dalam Pewangi Ruangan**

Suatu produk pewangi dapat mengandung ratusan campuran bahan kimia berbahaya. Bahan kimia dalam pewangi ruangan yang mempengaruhi fungsi dari pulmo adalah *Volatile Organic Compound* (VOC) dan ftalat. VOC adalah senyawa yang mengandung karbon dan memiliki tekanan uap yang tinggi pada temperatur ruang (Ismail, A, 2011). Senyawa VOC yang terkenal adalah *benzena*, *toluena*, *etil benzena*, *xylene*, *styrene*, *terpene* (*α-pinene* dan *d-limonene*) serta *aldehyde* (*formaldehyde*) (Patkó, 2013).

Pewangi ruangan dalam bentuk cair/spray, memiliki konsentrasi senyawa kimia *benzene*, *terpene*, dan *diethyl phthalate* yang lebih tinggi di udara dibandingkan sediaan dalam bentuk gel. Sedangkan sediaan pewangi ruangan dalam bentuk gel, lebih banyak mengandung *formaldehyde* daripada

sediaan cair/spray (SCHER, 2006). Penelitian Pratiwi (2010), mampu membuktikan adanya kandungan *formaldehyde* dalam pewangi ruangan gel.

*Formaldehyde* merupakan bagian dari senyawa VOC yang paling berbahaya bagi pulmo. Hal tersebut terjadi karena pendedahan *formaldehyde* dalam waktu 30 menit, sudah dapat mempengaruhi penurunan fungsi sistem respirasi (SCHER, 2006). Hal ini menunjukkan bahwa efek negatif pendedahan *formaldehyde* akan nampak lebih cepat jika dibandingkan dengan senyawa lain, yang baru berefek ketika terakumulasi dalam jumlah yang relatif banyak dan jangka waktu yang relatif lebih lama.

Sembilan puluh lima persen pewangi sintetis mengandung bahan kimia berbahaya dasar *petroleum* yang merupakan turunan *benzene* dan *aldehyde* (Corriher, 2011). *Formaldehyde* dapat menyebabkan peradangan dan stres oksidatif dalam saluran pernapasan (Lino, dkk., 2011). *Formaldehyde* memiliki angka toksikologi  $0,013\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Freed, 2009).

Senyawa *benzene* merupakan zat kimia yang bersifat karsinogen apabila terpapar  $>1,00\ \mu\text{g}/\text{m}^3$  selama hidup (Freed, 2009). Studi dari *National Institute of Environmental Health Sciences* atau NIEHS dalam *Massachusetts Department of Public Health* (2012), menemukan bahwa pendedahan *1,4 dichlorobenzene* dapat menyebabkan kerusakan pada pulmo dan menyebabkan penurunan fungsi organ tersebut.

*Centers for Disease Control and Prevention* atau CDC (2009), menyatakan bahwa ftalat adalah senyawa kimia yang dapat melunakkan plastik sehingga lebih fleksibel. *Di-(2-ethylhexyl) phthalate* (DEHP) adalah senyawa

turunan dari ftalat yang diduga paling berperan dalam inflamasi alveolus pulmo (Abdel, 2013). Pola pengendapan ftalat cenderung berbeda-beda tergantung dari berat molekul dan kelarutannya dalam air. Jika kelarutan ftalat dalam air rendah, maka deposisi ftalat akan terjadi di daerah bronchiolar dan alveolar. Sebaliknya, jika kelarutan dalam air tinggi, maka deposisi terjadi di saluran napas atas. Menurut Donaldson dalam Kocbach (2013), menyatakan bahwa ftalat dalam molekul berukuran besar yang terhirup, akan terdeposisi di antara bronchiolus terminal dan alveolar.

*Terpene* merupakan senyawa organik tidak jenuh yang mudah menguap di alam dan dipancarkan dalam konsentrasi tinggi oleh pewangi ruangan. Senyawa *d-limonene* dan *α-pinene* adalah bentuk umum dari *terpene* yang banyak digunakan dalam pewangi (Freed, 2009). Senyawa organik *d-limonene* berasal dari ekstrak tumbuhan dan banyak digunakan sebagai pemberi aroma jeruk dalam pewangi ruangan. Konsentrasi normal *d-limonene* dan *α-pinene* dalam ruangan,  $\pm 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Jika konsentrasinya lebih tinggi, hal ini dapat menyebabkan gejala iritasi di hidung dan tenggorokan (Patkó, 2013). Senyawa *d-limonene* yang bereaksi dengan ozon akan menghasilkan produk metabolisme sekunder dalam bentuk *formaldehyde* (Potera, 2011).

#### **4. Hubungan Kandungan Pewangi Ruangan dengan Pulmo**

Menurut Putranto (2007), jalur masuk zat kimia ke dalam tubuh dapat di bagi menjadi : inhalasi, absorpsi melalui kulit, dan ingesti. Inhalasi merupakan jalur yang paling penting terhadap masuknya zat kimia toksik ke dalam tubuh (WHO, 2006).

Zat kimia pewangi ruangan dapat terbawa udara dalam bentuk partikel yang halus (debu) dan sebagai gas atau uap. Partikel halus berdiameter  $\leq 10\mu\text{m}$ , mampu menembus jauh ke dalam pulmo. Partikel aerosol yang berukuran 5-3 $\mu\text{m}$  akan mengendap di saluran napas bagian atas, sedangkan yang berukuran 1,0-5,0  $\mu\text{m}$  akan terkumpul di saluran napas bagian bawah. Ukuran partikel aerosol yang sangat kecil  $\pm 1,00\ \mu\text{m}$  dapat menembus alveolus dengan mudah (WHO, 2006). Inhalasi zat-zat toksik yang mampu mencapai alveolus, dapat merusak sebagian besar pelapis alveolus terutama sel tipe I dan II (Junquiera & Carneiro, 2009). Lokasi di mana partikel-partikel tersebut berkumpul akan sangat menentukan derajat keparahan dari kerusakan jaringan (WHO, 2006).

Zat kimia dalam pewangi ruangan yang paling berbahaya bagi pulmo adalah *formaldehyde* dan ftalat. *Formaldehyde* dapat menyebabkan peradangan pada alveolus pulmo. Mekanisme peradangan tersebut terjadi akibat *formaldehyde* dapat memacu saraf sensori yang mengaktifkan reseptor *tachykinin* NK1, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran mikrovaskular pada saluran pernapasan. Hal tersebut memicu invasi sel-sel inflamasi dan leukosit *polymorphonuclear* (PMN) seperti netrofil (Mohamed, dkk.,2012). Proses inflamasi dapat menimbulkan efek edema yang mampu memacu penebalan septum interalveolaris.

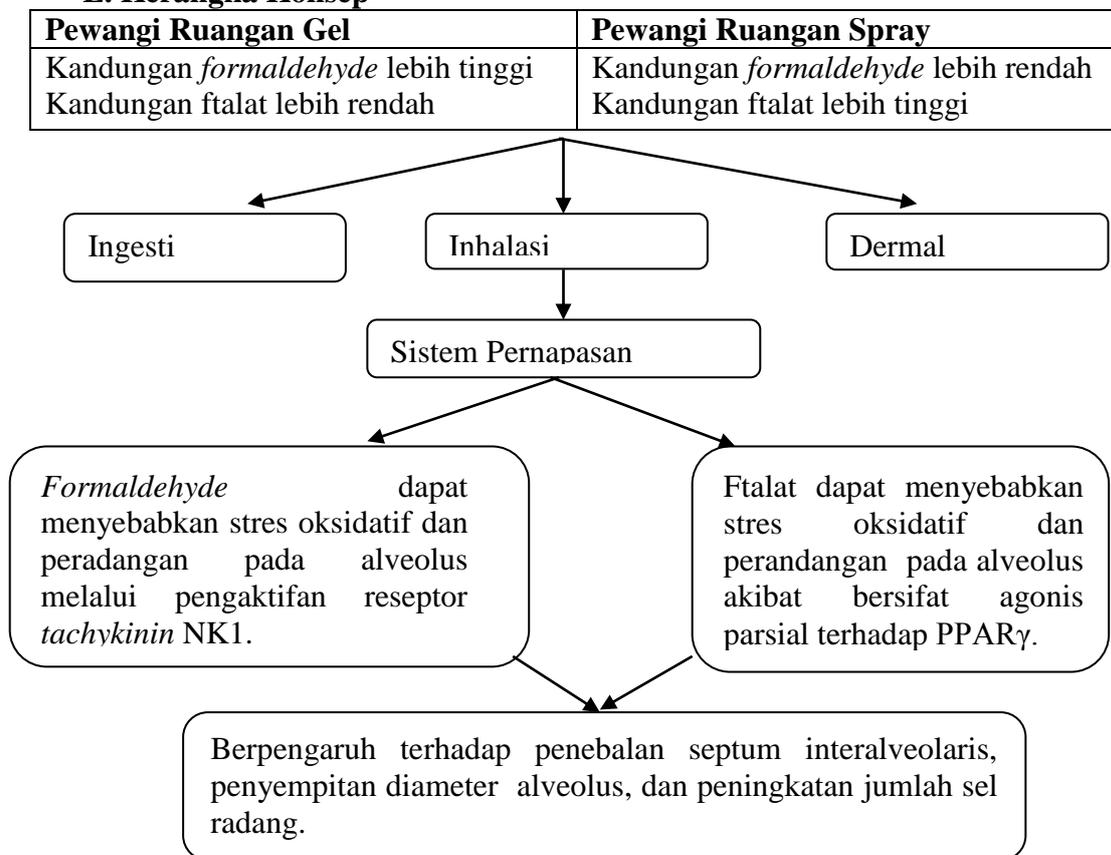
Pendedahan *formaldehyde* juga dapat meningkatkan *Reactive Oxygen Substance* (ROS) yang akan merusak DNA, protein, dan lipid penyusun membrane sel. Keadaan tersebut menyebabkan penurunan aktivitas enzim *superoxide dismutase* (SOD) yang berperan sebagai antioksidan enzimatis yang

merupakan *scavenger* utama dan terlibat dalam inaktivasi serta terminasi radikal oksigen bebas (Heryani, dkk., 2011). Kondisi ini disebut sebagai stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan terganggunya keseimbangan fisiologis antara enzim oksidan dan antioksidan dalam jaringan pulmo, sehingga memodulasi peradangan pulmo (Lino, dkk., 2011).

Ftalat dimetabolisme dengan cara pembelahan hidrolitik oleh enzim lipase yang ditemukan di makrofag alveolar pulmo (Kocbach, 2013). Makrofag alveolar pulmo adalah mekanisme perlindungan terhadap sistem pernapasan. Apabila mekanisme tersebut gagal, zat kimia akan mengendap di pulmo (WHO, 2006). Ftalat yang terhirup dan terdeposisi di pulmo, tidak dapat dieliminasi melalui hepar (Kocbach, 2013). *Di-(2-ethylhexyl) phthalate* (DEHP) adalah senyawa turunan dari ftalat yang dapat menyebabkan inflamasi pada alveolus pulmo akibat stres oksidatif (Abdel, 2013). DEHP dapat menjadi agonis parsial *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$*  (PPAR $\gamma$ ) sehingga menginduksi sel-sel inflamasi dan mensupresi sel T dalam jaringan pulmo. Hal tersebut menyebabkan edema pembuluh darah di sekitar daerah alveolus dan penebalan septum interalveolaris (Kocbach, 2013).

Zat-zat kimia yang masuk melalui pulmo akan menimbulkan efek langsung pada sel-sel pulmo atau dapat terserap ke dalam sistem sirkulasi sistemik tanpa menjalani proses detoksifikasi di hepar. Tingkat keparahan dari efek yang timbul akibat zat-zat kimia dalam pewangi ruangan tersebut, dapat dipengaruhi oleh konsentrasi materi yang dihirup, durasi pendedahan, dan sifat kimiawinya (WHO, 2006).

### E. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep penelitian

### F. Hipotesis

1. Pendedahan pewangi ruangan berbentuk gel dan spray mempengaruhi gambaran histologi alveolus pada bayi tikus *Rattus norvegicus* berupa penebalan septum interalveolaris, penyempitan diameter alveolus, dan peningkatan jumlah sel radang kronis (sel limfosit, histiosit, dan sel plasma).
2. Gambaran histologi alveolus pada bayi tikus *Rattus norvegicus* yang didedahkan dengan pewangi ruangan berbentuk gel, akan memiliki septum interalveolaris lebih tebal, diameter alveolus yang lebih sempit, dan jumlah sel radang kronis yang lebih banyak, jika dibandingkan dengan pendedahan pewangi ruangan berbentuk spray.