

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Benzene merupakan suatu senyawa organik yang dikelompokkan sebagai hidrokarbon, tidak berwarna, berbau harum, cepat menguap, banyak digunakan sebagai agen kimia penting industri yang paling banyak dipergunakan, seperti komponen tinta dalam industri percetakan, sebagai pelarut untuk bahan organik, sebagai bahan awal dan perantara dalam industri kimia dan obat-obatan, misalnya untuk memproduksi karet, pelumas, pewarna, deterjen, pestisida, sebagai bahan aditif untuk bensin tanpa timbal (IARC, 2012), dan dapat menimbulkan polutan pada lingkungan, dapat dilepaskan dari asap rokok, limbah industri, minyak mentah, ornament arsitektur, penguapan bensin dan emisi mobil. Populasi yang terpapar benzena sebagian besar melalui menghirup uap ambien, melalui makanan dan minuman yang tercemar (Chen *et al*, 2018), sebagian besar paparan benzene tersebar luas baik di lingkungan udara dalam maupun luar ruangan (Pumo *et al*, 2006), berasal dari sejumlah sumber seperti kebakaran hutan, asal knalpot kendaraan, bensin dari stasiun pengisian bahan bakar. benzene dalam asap rokok adalah sumber utama paparan (Chemical safety facts.org, 2020), benzene juga sering terpapar melalui kontak dengan kulit (ATSDR, 2007). Metabolit benzena juga terlibat dalam toksisitasnya. Baik efek toksik dan karsinogenik dari benzena disebabkan oleh beberapa faktor seperti durasi dan tingkat paparan, cara paparan, dan faktor kerentanan individu (usia, jenis kelamin, gaya hidup, dan penyakit yang sudah ada sebelumnya). Oleh karena itu, karena efek toksik penting dari PM (*Particulate matter*) dan benzena, tingkat risiko populasi yang terpapar harus dinilai lebih awal sebelum efek kesehatan yang tidak dapat diperbaiki dapat terjadi dengan kerusakan sosial dan kesehatan yang tinggi (DeDonno *et al*, 2018).

Teratogenisitas benzene telah dipelajari pada mencit, tikus dan kelinci. Kematian janin dan penundaan osifikasi pada rahang dan cacat palatal telah diamati pada tikus yang terpapar benzene selama kehamilan. Benzene terdapat dalam darah tali pusat dengan konsentrasi yang sama dengan darah pada ibu. Data pada manusia

yang berasal dari penelitian yang dilakukan pada subjek dengan paparan kerja terhadap benzena selama kehamilan dan tidak cukup untuk mengkonfirmasi tidak adanya risiko. Frekuensi aborsi spontan yang meningkat secara signifikan diamati pada kehamilan 485 wanita yang terpapar benzena di tempat kerja selama trimester pertama. Anak-anak yang ibunya terpapar benzena secara kronis selama kehamilan menunjukkan peningkatan frekuensi kelainan sitogenetik limfosit yang didapat. Paparan benzena kronis pada hewan dan manusia selama kehamilan dapat menyebabkan efek neurologis, seperti euforia, sakit kepala, vertigo, ataksia, narkosis, kebingungan, neuropati, dan kelainan EEG (Pumo *et al*, 2006).

Menemukan suatu mekanisme untuk memprediksi dan mencegah penyakit neurologis akibat kontaminasi bahan berbahaya baik melalui makanan, minuman tercemar, melalui pernapasan ataupun kontak dengan kulit, menjadi yang terpenting dalam bidang kedokteran selama beberapa decade sebelumnya. Metode penilaian resiko telah diterapkan secara luas. Dalam praktek klinis, model resiko mengidentifikasi pasien yang beresiko mengalami kejadian penyakit neurologis akibat hal tersebut diatas, maka penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada gangguan neurologis perlu diprioritaskan. Obat alami sangat membantu dalam mempertahankan homeostasis. Ketika sel berada di bawah tekanan, mereka menghasilkan radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif (ROS=*Reactive oxygen species*) dan spesies nitrogen reaktif (RNS=*Reactive nitrogen species*) yang merusak sel dalam banyak cara seperti peroksidasi lipid (LPO=*Lipid peroxiaation*), denaturasi protein, dan kerusakan DNA. *Nitric oxide* (NO) adalah mediator penting dari banyak fungsi fisiologis dan perannya dalam proses inflamasi semakin dikenal. Antioksidan alami memiliki peran penting dalam melindungi sel terhadap kerusakan oleh ROS / RNS, yang dapat menyebabkan beberapa kesengsaraan seperti peradangan, dan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas di dalam tubuh manusia. Enzim-enzim seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione dan katalase merupakan antioksidan alami yang terdapat pada tubuh manusia. Pertumbuhan radikal bebas atau spesies reaktif yang melebihi kapasitas antioksidan di dalam tubuh akan meningkatkan resiko timbulnya berbagai penyakit regeneratif seperti kanker, jantung, katarak,

penuaan dini dan lain-lain. Oleh karena itu, selain mengandalkan antioksidan dari dalam tubuh, manusia juga membutuhkan antioksidan dari luar tubuh untuk mencapai keseimbangan. Sumber-sumber antioksidan dapat berasal dari bahan yang diperoleh dari laut dan tanaman yang tumbuh di darat (Eddy, 2019)).

Tanaman obat adalah anugerah alam yang berharga yang memainkan peran penting dalam sistem perawatan kesehatan negara berkembang dan sumber obat yang manjur untuk menyembuhkan berbagai penyakit di dunia. Ini memainkan peran penting untuk menjaga kesehatan kita. Tanaman obat dipercaya jauh lebih aman. Saat ini, penggunaan produk herbal telah menjadi pilihan utama bagi manusia di seluruh dunia karena menyembuhkan pengobatan tanpa efek samping. Organisasi Kesehatan dunia (WHO), 2000, juga merekomendasikan dan menyarankan penggunaan obat-obatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit, akan tetapi aspek keamanan penggunaan obat tradisional haruslah diutamakan dalam pemilihan obat-obatan tradisional (Eddy, 2019).

Salah satu tanaman tradisional yang banyak digunakan masyarakat untuk bumbu penyedap makanan dan mengobati berbagai macam penyakit dan pencegahan adalah tumbuhan daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) yang merupakan salah satu spesies dari *family Myrtaceae*. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa kandungan metabolit sekunder yang bersifat antioksidan di dalamnya seperti fenolat, alkaloid, saponin, steroid, terpenoid tannin pada daun salam mampu mendetoksifikasi tubuh, sehingga sangat berpotensi mengobati penyakit asam urat, menurunkan kadar kolesterol, menurunkan tekanan darah tinggi (Verawati *et al*, 2017), acetylcholinesterase inhibitory, pencegahan plak pada gigi (Ismail dan Ahmad, 2019), pengobatan haemorrhoid, diare, gangguan lambung (Silalahi, 2017). Antioksidan diperlukan untuk melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif, mencegah berbagai penyakit degenerative seperti kanker, penyakit kardiovaskular, katarak, diabetes, Alzheimer dan Parkinson (Verawati *et al*, 2017), kandungan Flavonoid, Alkaloid dan tannin pada ekstrak daun salam bermanfaat sebagai penghambat pertumbuhan bakteri (Tammi *et al*, 2018), pencegahan apoptosis neuron, deficit fungsi mitokondria dan gangguan ekspresi gen dan penghambatan caspases (Anggraini, 2020).

Berdasarkan latarbelakang bahaya pencemaran lingkungan yang disebabkan zat benzene berakibat ke gangguan neurologis, serta manfaat daun salam yang kaya dengan zat gizi dan antioksidan yang tinggi, maka peneliti ingin mencoba membuktikan khasiat neuroprotektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap efek kesehatan non-kanker neurotoksisitas pada tikus yang diinduksi zat benzene, dengan melakukan (1) scrining masalah mikroglia immunocompoten pada sitokin proinflamasi TNF- α . (2) menilai kerusakan dan kematian dari neuron dopamine otak tengah dengan pemeriksaan kadar neurotransmitter dopamine.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah EEDS dapat memperbaiki masalah dan fungsi otak pada tikus neurotoksis akibat induksi benzene pada penelitian secara *invivo*.
2. Apakah EEDS memiliki kandungan zat yang bermanfaat untuk perlindungan terhadap otak, melalui pemeriksaan *phytochemical*.
3. Apakah EEDS berpengaruh pada kerusakan otak akibat induksi benzena.
4. Berapakah dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas neuroprotektif.
5. Apakah EEDS lebih efektif melindungi otak dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
6. Apakah kenaikan kadar serum TNF- α cairan otak berhubungan dengan kadar serum neurotransmitter dopamin pada cedera otak akibat induksi benzene.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui aktivitas neuroprotektif EEDS secara *invitro*.
2. Mengetahui kandungan zat gizi pada EEDS yang berpengaruh pada neuroprotektif berdasarkan pemeriksaan fitokimia.
3. Mengetahui pengaruh EEDS terhadap kadar TNF- α dan dopamin pada tikus neurotoksis yang diinduksi benzena.
4. Mengetahui jumlah dosis EEDS yang paling efektif untuk fungsi neuroprotektif.

5. Mengetahui perbandingan efektifitas neuroprotektif EEDS dengan kontrol positif (Vitamin C).
6. Mengetahui kenaikan kadar TNF- α berhubungan dengan dopamin pada cedera otak akibat induksi benzene.
7. Mengetahui induksi benzene 1940 mg/kgBB/3 hari menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi TNF- α melebihi kelompok induksi per 6 hari.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar TNF- α dan dopamin pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi benzena.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) untuk dapat mempengaruhi kadar TNF- α , dan dopamine.
3. Menemukan metode dan menambah inventaris tanaman yang mampu sebagai sitoprotektif jaringan terhadap toksisitas polutan benzene.
4. Pengembangan Ekstrak etanol daun salam (EEDS) menjadi salah satu sediaan herbal berstandar dengan efek neuroprotektif.
5. Menilai efek toksisitas yang diakibatkan zat benzene terhadap gangguan otak.
6. Memberikan rekomendasi terhadap pelaksanaan pemeriksaan uji laboratorium terhadap masalah gangguan otak yang disebabkan toksisitas zat benzene.
7. Memberikan interpretasi data laboratorium, sehingga dapat menyajikan informasi yang berharga bagi penelitian yang akan datang, sehingga penelitiannya dapat memberikan implikasi klinik yang bermanfaat.