

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Data Riskesdas (Riset kesehatan dasar) Kementerian kesehatan Indonesia tahun 2013 menunjukkan, prevalensi tertinggi untuk penyakit Kardiovaskuler di Indonesia adalah penyakit jantung koroner, yakni sebesar 1,5%. Dari prevalensi tersebut, angka tertinggi ada di Provinsi Nusa Tenggara Timur (4,4%) dan terendah di Provinsi Riau (0,3%). Menurut kelompok umur, penyakit jantung koroner paling banyak terjadi pada kelompok umur 65-74 tahun (3,6%) diikuti kelompok umur 75 tahun ke atas (3,2%), kelompok umur 55-64 tahun (2,1%) dan kelompok umur 35-

44 tahun (1,3%). Sedangkan menurut status ekonomi, terbanyak pada tingkat ekonomi bawah (2,1%) dan menengah bawah (1,6%). Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. Lebih dari 3/4 kematian akibat penyakit kardiovaskuler terjadi di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang. Dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskuler 7,4 juta (42,3%) di antaranya disebabkan oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan 6,7 juta (38,3%) disebabkan oleh stroke. Pembiayaan penyakit katastropik, menurut data Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) bidang Kesehatan tahun 2016, menghabiskan biaya hampir 14,6

Triliun Rupiah. Sedangkan tahun 2015, menghabiskan biaya hampir 14,3 Triliun Rupiah. Paling besar biaya adalah untuk penyakit jantung, dimana terjadi peningkatan pembiayaan dibanding tahun 2015, yakni sebesar 6,9 Triliun Rupiah (48,25%) menjadi 7,4 Triliun Rupiah (50,7%) pada 2016, dan 9,3 Triliun Rupiah pada tahun 2018 (Sulistiyowati, 2018).

Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik, termasuk penyakit serebrovaskular, penyakit jantung koroner, dan penyakit arteri perifer; biasanya tanpa gejala sampai aterosklerosis yang signifikan telah berkembang. Komplikasi hiperkolesterolemia dan aterosklerosis meliputi infark miokard, kardiomiopati iskemik, kematian jantung mendadak, stroke iskemik, disfungsi ereksi, klaudikasio, dan iskemia ekstremitas akut. Faktor risiko untuk hiperkolesterolemia sekunder pada populasi industri termasuk gaya hidup yang menetap dan diet yang ditandai oleh konsumsi berlebihan lemak jenuh, asam trans-lemak, dan kolesterol. Asosiasi lain termasuk diabetes, kelebihan berat badan terutama di daerah perut, hipotiroidisme, sindrom nefrotik, dan penyakit hati kolestatik. Kadar HDL-C yang rendah dikaitkan dengan merokok dan obesitas perut. Ini didiagnosis oleh profil lipid, yang terdiri dari pengukuran kolesterol total, LDL-C (diperkirakan atau langsung), HDL-C, dan trigliserida. Non-HDL-C dihitung dengan mengurangi HDL-C dari kolesterol total (Santos, 2019).

Selain faktor penyebab diatas ternyata polusi udara sekitar (APP=*Ambient air pollution*) diakui sebagai faktor risiko kardiovaskular dan disregulasi profil lipid tampaknya menjadi faktor penting sebagai mediator potensial yang terlibat (Gaio *et al*, 2019). Polusi udara luar ruangan adalah salah satu masalah lingkungan terpenting di negara industri dan berkembang. Polusi lingkungan adalah penyebab terbesar kematian dini dan cacat di dunia saat ini (Rajagopalan *et al*, 2018), dan pada tahun 2013, diklasifikasikan oleh Badan Penelitian Kanker Internasional (IARC= *International Agency for Research on Cancer*) sebagai karsinogenik bagi manusia (Grup 1) karena peningkatan risiko kanker paru dikaitkan dengan peningkatan level paparan *partikulat matter*. Ini berdampak pada lebih dari 600 juta orang yang tinggal di daerah perkotaan yang terpapar pada tingkat polutan berbahaya yang dihasilkan terutama oleh lalu lintas kendaraan, aktivitas industri, dan, selama musim dingin, oleh sistem pemanas domestik. Khususnya, polusi udara perkotaan yang dihasilkan oleh lalu lintas adalah umum di antara semua kota dan di semua musim dan kaya akan beberapa polutan udara yang paling berbahaya seperti PM (*Particulate matter*) dan benzena. *Particulate matter*, khususnya komponen yang kurang dari 10 μm (PM₁₀), merupakan unsur utama pencemaran udara luar. Ini adalah campuran partikel dan gas yang sangat bervariasi dan kompleks yang dipancarkan langsung dari sumber atau terbentuk di atmosfer dari emisi gas. Resuspensi tanah yang dilacak ke jalan dan lalu lintas, suspensi dari tanah yang terganggu, resuspensi debu industri, konstruksi, dan pembakaran batubara dan

minyak dianggap sebagai sumber utama emisi PM di daerah perkotaan. Paparan PM telah diidentifikasi sebagai penyebab berbagai efek kesehatan termasuk penyakit kardiovaskular dan pernapasan (DeDonno *et al*, 2018).

Benzene dianggap sebagai salah satu polutan yang paling memprihatinkan di daerah perkotaan. Benzene dilepaskan ke atmosfer terutama dari uap bensin dan knalpot mobil dan dari tahun 1987 adalah bagian dari kelompok 1 klasifikasi karsinogenik oleh IARC karena, selama beberapa dekade, telah ada cukup bukti bahwa paparan inhalasi ke kontaminan ini dikaitkan dengan penyakit nonkanker dan kanker seperti leukemia myeloid akut, sindrom *myelodysplastic*, dan mungkin limfoma dan leukemia pada anak-anak. Namun demikian, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa paparan benzene dapat menyebabkan banyak penyakit lain, baik akut maupun kronis, yang dapat berdampak pada beberapa jaringan atau organ manusia. Efeknya juga dapat mempengaruhi sistem saraf pusat, sistem reproduksi dan perkembangan, sistem kekebalan tubuh, dan sistem pernapasan. Metabolit benzene juga terlibat dalam toksisitasnya. Baik efek toksik dan karsinogenik dari benzene 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 dan benzene, 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). Saat ini, benzene sebagian besar terbuat dari minyak bumi. Karena penggunaannya yang luas, benzene menempati peringkat 20 besar dalam volume produksi untuk bahan kimia yang diproduksi di Amerika Serikat. Berbagai industri menggunakan benzene untuk membuat bahan kimia lain, seperti *styrene* (untuk *Styrofoam* dan plastik lainnya), *cumene* (untuk berbagai resin), dan *cyclohexane* (untuk nilon dan serat sintetis). Benzene juga digunakan dalam pembuatan beberapa jenis karet, pelumas, pewarna, deterjen, obat-obatan, dan pestisida. Sumber alami benzene, yang meliputi emisi gas dari gunung berapi dan kebakaran hutan, juga berkontribusi terhadap keberadaan benzene di lingkungan. Benzene juga ada dalam minyak mentah, bensin, dan asap rokok (ATSDR, 2007).

Berdasarkan bank data zat berbahaya (HSDB=*Hazardous substances data bank*) zat benzene berdampak buruk bagi kehidupan dan kesehatan pada 500 ppm, paparan benzene 20.000 ppm selama 5-10 menit di udara berakibat fatal dan dosis oral diperkirakan 9-30 gram terbukti berakibat fatal (PubChem, 2020). Ketika benzene dilepaskan baik dari area yang luas, seperti pabrik industri atau dari wadah, seperti drum, kaleng, dan botol, zat benzene memasuki lingkungan. Banyak faktor akan menentukan kerugian dan efek buruk bagi kesehatan, seperti faktor dosisnya berapa banyak, durasi berapa lama, dan bagaimana anda melakukan kontak dengannya, usia, jenis kelamin, diet, sifat keluarga, gaya hidup, dan kondisi kesehatan, serta kemungkinan terpapar bersamaan dengan zat kimia lain (ATSDR,

2007). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan benzene secara signifikan terkait dengan kerusakan oksidatif DNA yang berefek pada multi organotoksitas akibat efek toksik yang ditimbulkannya (Pérez-Herrera *et al*, 2019).

Langkah pertama dalam metabolisme benzene adalah pembentukan epoksida, benzene oksida, dikatalisis oleh isoenzim oksidatif utama sitokrom P450

2E1, yang kemudian metabolisme selanjutnya melalui jalur enzimatik dan nonenzimatik untuk menghasilkan produk-produk radikal bebas dan produk-produk yang dapat mengekspresikan hematotoksitas, myelotoksitas dan genotoksitas. Toksisitas benzene kemungkinan besar dihasilkan dari metabolisme oksidatif benzene terhadap produk reaktif ini. Benzene juga dapat secara bioaktif diaktifkan untuk intermediet reaktif yang dapat menyebabkan peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) (Emaram dan El-Bahrawy, 2008). ROS dapat memberikan efek sitotoksik, kadar MDA yang terus meningkat menunjukkan kelebihan radikal bebas dan mengarah ke peroksidasi lipid dan cedera oksidatif seluler, dan ini dapat dianggap sebagai pengembangan hiperlipidemia. Hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia lebih lanjut dikaitkan dengan modifikasi oksidatif LDL, glikasi protein, glukosa-autooksidasi, sehingga menyebabkan kelebihan produksi produk peroksidasi lipid yang dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif pada subjek lipid dan hiperlipidemia yang lebih tinggi. Studi klinis dan epidemiologis telah membuktikan bahwa individu dengan peningkatan LDL menunjukkan peningkatan risiko penyakit

kardiiovaskular. HDL dapat melindungi dengan membalikkan transportasi kolesterol, menghambat oksidasi LDL, dan dengan menetralkan efek aterogenik LDL teroksidasi. Penurunan HDL dan peningkatan LDL pada kelompok lipid yang lebih tinggi dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit (Rui *et al*, 2008).

ROS dihasilkan dalam organisme aerob selama metabolisme oksidatif fisiologis atau fisiopatologis mitokondria. ROS dapat bereaksi dengan berbagai biomolekul, termasuk lipid, karbohidrat, protein, asam nukleat, dan

makromolekul jaringan ikat, sehingga mengganggu fungsi sel. Dalam kondisi fisiologis normal, ada keseimbangan kritis dalam pembentukan radikal bebas oksigen dan sistem pertahanan antioksidan. Gangguan dalam keseimbangan oksidan / antioksidan memicu situasi stres oksidatif dan umumnya hasil dari hiperproduksi ROS. Stres oksidatif dikenal sebagai komponen mekanisme kerusakan jaringan molekuler dan seluler dalam spektrum luas penyakit manusia. Banyak senyawa teroksidasi, terutama aldehida seperti malondialdehida (MDA) dan diena terkonjugasi, diproduksi selama serangan radikal bebas terhadap membran lipoprotein dan asam lemak tak jenuh ganda. Enzymic superoxide dismutase (SOD) dan glutathione peroxidase (GSH-Px) dan antioksidan non-enzimatik memainkan peran penting dalam mengurangi kerusakan jaringan akibat pembentukan radikal bebas. Banyak penelitian telah menemukan bahwa MDA serum lebih tinggi pada subjek dengan hiperlipidemia dan menurun setelah suplementasi makanan dengan antioksidan. Pengamatan serupa telah dilaporkan dalam model hewan hiperlipidemia (Rui *et al*, 2008).

Medical plants (Tanaman obat) 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 (Middha *et al*, 2015). Antioksidan alami memiliki peran penting dalam melindungi sel terhadap kerusakan oleh ROS / RNS, yang dapat menyebabkan beberapa kesengsaraan

seperti peradangan dan diabetes, 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 (Suzery *et al*, 2015).

Selama lima dekade terakhir, beberapa penelitian menunjukkan bahwa keamanan dan kemanjuran ekstrak herbal atau senyawa turunan tanaman yang digunakan baik sebagai monoterapi atau sebagai terapi tambahan bersama dengan obat-obatan konvensional untuk hepatotoksitas telah menunjukkan respons yang menguntungkan. Phytochemical mengurangi kematian sel nekrotik dan melindungi dan mencegah terhadap toksisitas multi organ akibat bahan toksik dengan mengembalikan system pertahanan dan antioksidan seluler, membatasi stres oksidatif dan kemudian melindungi disfungsi mitokondria dan peradangan. Bukti eksperimental terbaru menunjukkan bahwa phytochemical ini juga mengatur ekspresi gen diferensial untuk memodulasi berbagai jalur seluler yang terlibat dalam perlindungan seluler (Subramanya *et al*, 2018). *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. atau yang dikenal dengan nama daun salam merupakan salah satu spesies dari famili *Myrtaceae* yang digunakan sebagai obat tradisional oleh berbagai etnis khususnya di Asia Tenggara seperti Malaysia dan Indonesia. Pemanfaatan *Syzygium polyanthum* sebagai obat berhubungan dengan kandungan metabolit sekundernya. Pada *Plant resources of South East Asia* (PROSEA) dikelompokkan ke dalam spices yaitu kelompok tumbuhan yang digunakan sebagai bumbu masak bersama-sama dengan kemiri (*Aleurites moluccana* (L.) Willd., lengkuas (*Alpinia galanga* (L.) Willd, dan *Curcuma longa* L . Secara umum fungsi tumbuhan yang digunakan sebagai bumbu masak adalah pemberi warna, penambah aroma, dan penambah cita rasa, namun sering memiliki efek ganda sebagai

antioksidan (*Etlingera elatior*), anti mikroba, anti diabetes, gangguan pencernaan, anti hipertensi, anti kolesterol, serta fungsi organoprotektif (Silalahi, 2017).

Berdasarkan latarbelakang bahaya pencemaran lingkungan yang disebabkan zat benzene berakibat stress oksidatif akibat radikal bebas yang dihasilkan dan akhirnya mempengaruhi oksidasi lipid yang dapat meningkatkan kadar lemak dalam darah meningkat, serta menurut Lee *et al*, (2018) kerusakan hepatosit dapat menyebabkan gangguan metabolisme terutama asam lemak bebas yang akhirnya terjadi perlemakan hati dan tingginya kadar lemak dalam darah. Dan manfaat daun salam yang kaya dengan zat gizi dan antioksidan yang tinggi, maka peneliti ingin mencoba membuktikan khasiat ekstrak etanol daun salam terhadap penurunan kadar lemak dan stress oksidatif yang disebabkan induksi benzene pada tikus, dengan melakukan (1) scrining masalah profil lemak (total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL-kolesterol dan trigliserida), (2) menilai kejadian stress oksidatif (MDA), (3) pemeriksaan kadar serum antioksidan (SOD).

1.6 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah EEDS dapat memperbaiki masalah kadar lipid profile dan MDA yang tinggi pada tikus yang diinduksi benzene pada penelitian secara *invivo*.
2. Apakah EEDS memiliki kandungan zat yang bermanfaat untuk perlindungan terhadap stress oksidatif dan kadar lemak dalam darah yang meningkat, melalui pemeriksaan *phytochemical*.
3. Apakah EEDS berpengaruh pada lipidemia dan MDA yang tinggi akibat induksi benzene.
4. Apakah ada hubungan kenaikan kadar MDA dengan lipoprotein (a).
5. Berapakah dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas menurunkan MDA dan Lipidemia.
6. Apakah EEDS lebih efektif menurunkan kadar MDA dan hyperlipidemia dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).

1.7 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui aktivitas antioksidan EEDS (Ekstrak etanol daun salam) secara *invitro* menurunkan kadar MDA dan Lipidemia.
2. Mengetahui pengaruh EEDS terhadap kadar serum MDA dan lipidemia pada tikus yang diinduksi benzene.
3. Mengetahui kandungan zat gizi pada EEDS yang berpengaruh pada radikal bebas akibat induksi benzene dan lipidemia.
4. Mengetahui perubahan serum MDA, Lipid profile dan SOD setelah pemberian induksi benzene.
5. Mengetahui hubungan kenaikan MDA dengan kadar Lipid profile
6. Mengetahui jumlah dosis EEDS yang paling efektif untuk fungsi meningkatkan kadar antioksidan (SOD) menurunkan MDA dan lipidemia.
7. Mengetahui perbandingan efektifitas antioksidan EEDS dengan kontrol positif (Vitamin E).

1.8 Manfaat Penelitian

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar serum SOD, MDA dan kadar lipidemia pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi benzene.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) untuk dapat mengurangi kadar serum stress oksidatif MDA dan meningkatkan kadar antioksidan SOD dan menurunkan kadar lemak darah.
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 meningkatkan antioksidan dan menurunkan stress oksidatif dan lipidemia.
5. Menilai efek toksisitas yang diakibatkan zat benzene terhadap gangguan metabolisme lipid dan kenaikan kadar stress oksidatif.
6. Memberikan rekomendasi terhadap pelaksanaan pemeriksaan uji laboratorium terhadap masalah gangguan stress oksidatif 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.