

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Berbagai macam kegiatan industri dan teknologi yang ada saat ini banyak menghasilkan pencemaran lingkungan. Pencemaran lingkungan dapat berupa pembuangan limbah industri dan rumah tangga, asap dari hasil pembakaran dan kendaraan serta asap rokok telah mencemari udara, sumber air minum dan tanah. Apabila tidak disertai dengan program pengelolaan dan pengendalian limbah yang baik, akan memungkinkan dampak bagi kesehatan manusia, tata kehidupan, pertumbuhan flora dan fauna yang berada dalam jangkauan pencemaran. Dampak pencemaran semula tidak begitu kelihatan. Namun setelah menjalani waktu yang relatif panjang dampak pencemaran kelihatan nyata dengan berbagai akibat yang ditimbulkan. Ambien polusi udara menempati peringkat tinggi di antara faktor-faktor risiko untuk beban penyakit global, dan terkait dengan beberapa kondisi kronis yang tidak menular seperti penyakit kardiovaskular, asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), diabetes mellitus, dan penyakit keganasan (termasuk paru-paru kanker serviks, otak dan darah) (Eze *et al*, 2015), anemia aplastik (Elsayed, 2016).

Mengidentifikasi jenis bahan kimia yang tercemar serta mekanisme aksi bahan pencemar sangat penting untuk mengembangkan strategi pengobatan baru dan kebijakan public untuk mengurangi dampak penyakit yang ditimbulkannya pada kesehatan manusia (Kirkley dan Sargis, 2014).

Benzene merupakan salah satu bahan kimia hidrokarbon aromatic yang banyak mencemari di sekitar lingkungan kita, sifatnya sangat mudah diserap dari paparan melalui oral, inhalasi dan melalui kontak kulit, dan dikaitkan dengan beberapa efek kesehatan yang merugikan. Ini terbukti menginduksi hematotoksitas pada manusia sejak 100 tahun yang lalu, dan penelitian terbaru telah melaporkan efek paparan benzene dapat menyebabkan beberapa perubahan yang berkontribusi pada proses leukemia myeloid akut (AML=*Acute myeloid leukemia*), leukemia non-limfositik akut (ANLL=*Acute nonlymphocytic leukemia*), leukemia limfositik akut (ALL=*Acute lymphoblastic leukemia*), leukemia limfositik kronis (CLL=*Chronic lymphocytic leukemia*), multiple myeloma (MM) dan sindrom myelodysplastic dan kemungkinan penyebab keganasan hematologis lainnya, seperti limfoma non-Hodgkin (Lyon, 2018). Selain itu, studi epidemiologis juga telah memberikan beberapa bukti untuk hubungan dengan leukemia anak-anak. Meskipun yang lain telah memperdebatkan hubungan sebab akibat untuk penyakit selain AML, ada kebutuhan untuk penilaian lebih lanjut dari risiko kesehatan yang terkait dengan paparan benzena, terutama pada tingkat pekerjaan dan lingkungan yang rendah (McHale *et al*, 2012).

Setiap orang terpapar sejumlah kecil benzena setiap hari, menurut CDC (*Centers for disease control and prevention*). Orang-orang dapat terkena benzena tingkat rendah dari asap tembakau, stasiun layanan mobil, knalpot dari kendaraan bermotor, dan emisi industri. Menurut Institut Kanker Nasional A.S, eksposur tertinggi terhadap benzena biasanya berada di tempat kerja di mana para pekerja memproduksi atau menggunakan benzena. Namun bernapas dengan kadar benzena yang sangat tinggi, atau makan atau minum makanan yang terkontaminasi dengan kadar benzena yang tinggi dapat menyebabkan efek kesehatan yang serius atau kematian (Chemical Safety Facts. Org, 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa studi epidemiologis utama telah menunjukkan bahwa polusi udara jelas terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, kanker paru-paru, dan kematian karena sebab alami. Namun, efek polusi udara pada risiko diabetes tipe 2 belum dijelaskan dengan jelas. Beberapa penelitian telah menilai hubungan antara paparan jangka panjang terhadap polusi udara dan risiko diabetes tipe 2, tetapi hubungan tersebut masih belum jelas karena hasil yang bertentangan. Akhirnya Wang *et al*, (2014) melakukan meta-analisis studi kohort

prospektif yang sesuai pedoman standar untuk melaporkan studi observasi terkait paparan partikel matter (PM₂₅, PM₁₀ dan NO₂) dalam jangka waktu lama meningkatkan resiko penyakit diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), metabolic sindrom dan kardiovaskular. Penelitian ini terdaftar di International PROSPERO (*Prospective Register of Systemic Reviews*), nomor CRD42014009081 (Wang *et al*, 2014).

Tingkat penyakit metabolik telah meningkat pada tingkat yang luar biasa dalam beberapa dekade terakhir. Meskipun pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik merupakan pendorong utama, perubahan gaya hidup ini saja gagal untuk sepenuhnya memperhitungkan besarnya dan kecepatan epidemi. Dengan demikian, perhatian telah berubah untuk mengidentifikasi faktor-faktor risiko baru, termasuk kontribusi bahan kimia pengganggu endokrin lingkungan. Data epidemiologis dan praklinis mendukung peran berbagai kontaminan dalam patogenesis diabetes (Kirkley dan Sargis, 2014). Diabetes mellitus tipe 2 sekarang merupakan penyakit yang umum di dunia, dan prevalensinya masih meningkat jelas dalam beberapa tahun terakhir. Federasi Diabetes Internasional melaporkan bahwa diabetes mellitus mempengaruhi setidaknya 366 juta orang di seluruh dunia pada 2011, dan jumlah itu diperkirakan akan mencapai 566 juta pada tahun 2030. Meskipun peningkatan insiden diabetes tipe 2 mungkin merupakan hasil dari peningkatan obesitas, faktor risiko potensial lain telah diusulkan, seperti polusi udara, efek buruk dari paparan jangka panjang terhadap polusi udara pada risiko diabetes tipe 2 adalah sangat penting mengingat pertemuan luar biasa dari polusi udara tingkat tinggi di lingkungan perkotaan, terutama di negara-negara yang mengalami urbanisasi cepat. Temuan dari meta-analisis lebih lanjut menambahkan bukti untuk efek buruk dari polusi udara pada risiko diabetes mellitus tipe 2. Bahkan, pengaruh polusi udara pada risiko diabetes tipe 2 selanjutnya dapat mengakibatkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, karena diabetes dan resistensi insulin memiliki peran mendasar dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular, dan hubungan yang jelas antara paparan jangka panjang terhadap polusi udara dengan mortalitas terkait diabetes juga telah diidentifikasi dalam dua studi kohort prospektif (Wang *et al*, 2014).

Beberapa mekanisme yang mungkin untuk efek buruk pencemaran udara pada diabetes mellitus tipe 2. Resistensi insulin adalah mekanisme potensial utama yang menjelaskan hubungan yang disebutkan sebelumnya. Studi eksperimental dan epidemiologis menunjukkan bahwa paparan lingkungan terhadap polutan udara dapat meningkatkan risiko resistensi insulin, yang dapat menyebabkan hubungan yang jelas antara polusi udara dan diabetes mellitus tipe 2. Peradangan adalah mekanisme potensial lain yang menjelaskan hubungan yang dilaporkan dalam meta-analisis ini. Ada kemungkinan tinggi untuk aktivasi jalur inflamasi dan jalur stres oksidatif oleh partikel. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa PM_{2.5} dapat merekrut sel-sel inflamasi melalui mekanisme *CC Chemokine receptor 2-dependent*, yang merupakan mekanisme inflamasi yang diketahui dalam patogenesis yang mendasari hubungan antara polusi udara dan diabetes tipe 2. Selain itu, studi eksperimental sebelumnya juga menunjukkan bahwa tumor necrosis factor- α , interleukin-6, dan tingkat leptin juga meningkat pada paparan PM_{2.5}, yang menunjukkan bahwa paparan PM_{2.5} ambien dapat dikaitkan dengan peningkatan biomarker pro-inflamasi dan respons inflamasi (Wang *et al*, 2014).

Upaya menemukan suatu metode baru untuk mencegah, memprediksi dan mengatasi masalah pada penyakit diabetes mellitus adalah hal yang terpenting dimasa sekarang dan masa depan. Banyak tumbuhan diakui mengandung molekul pelindung yang akan memberikan perlindungan maksimum ke organ-organ tubuh dan praktis sangat sedikit atau tidak ada efek samping, akan diberikan selama fungsinya dalam tubuh sebagai fungsi preventif terhadap berbagai gangguan kesehatan. Sejumlah tumbuhan secara tradisional dipercaya jauh lebih aman digunakan untuk mitigasi obat atau gangguan fungsi organ-organ di dalam tubuh manusia yang terinduksi racun (Naggayi *et al*, 2015). Dalam praktek klinis, model resiko mengidentifikasi pasien yang beresiko mengalami kejadian penyakit diabetes akibat terpapar

polutan beracun, maka penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit diabetes dan komplikasinya 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 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 spesi 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 (Lie, 2018)).

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 mellitus, 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).

Berdasarkan latarbelakang bahaya pencemaran lingkungan yang disebabkan zat benzene berakibat ke gangguan fungsi pankreas, serta manfaat daun salam yang kaya dengan zat gizi dan antioksidan yang tinggi, maka peneliti ingin mencoba membuktikan khasiat pankreoprotektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap efek kesehatan non-kanker pankreotoksitas pada tikus yang diinduksi zat benzene, dengan melakukan (1) scrining masalah pancreas (Analisis urin lengkap, KGD puasa), (2) menilai fungsi pankreas (menilai HbA1c, dan enzim tripsinogen, (3) pemeriksaan histopatologis pankreas.

Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah EEDS dapat memperbaiki masalah dan fungsi pankreas pada tikus pankreotoksis akibat induksi benzene pada penelitian secara *invivo*.
2. Apakah EEDS memiliki kandungan zat yang bermanfaat untuk perlindungan terhadap pankreas, melalui pemeriksaan *phytochemical*.
3. Apakah EEDS berpengaruh pada kerusakan pancreas akibat induksi benzene.
4. Apakah EEDS dapat menunjukkan gambaran histologi pankreas yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif (Vitamin E) pada tikus yang diinduksi benzene.
5. Berapakah dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas pankreoprotektif.

6. Apakah EEDS lebih efektif melindungi pankreas dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin E).
7. Apakah kenaikan kadar serum HbA1c berhubungan dengan kadar enzyme tripsinogen pada cedera pankreas akibat induksi benzene.

Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui aktivitas pankreoprotektif EEDS (Ekstrak etanol daun salam) secara invitro.
2. Mengetahui pengaruh EEDS terhadap kadar KGD ad Random dan HBA1c pada tikus pankreotoksik yang diinduksi benzena.
3. Mengetahui kandungan zat gizi pada EEDS yang berpengaruh pada pankreoprotektif berdasarkan pemeriksaan fitokimia.
4. Mengetahui perubahan fungsi pankreas setelah pemberian EEDS.
5. Mengetahui pengaruh EEDS terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi benzena.
6. Mengetahui jumlah dosis EEDS yang paling efektif untuk fungsi pankreoprotektif.
7. Mengetahui perbandingan efektifitas pankreoprotektif EEDS dengan kontrol positif (Vitamin E).
8. Mengetahui kenaikan kadar serum HbA1c berhubungan dengan enzyme tripsinogen pada cedera pankreas akibat induksi benzene.

Manfaat Penelitian

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar serum HbA1c dan KGD ad random pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi benzena.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) untuk dapat mengurangi kadar serum KGD ad random dan HbA1c.
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 pankreoprotektif.
5. Menilai efek toksisitas yang diakibatkan zat benzene terhadap gangguan fungsi pankreas.
6. Memberikan rekomendasi terhadap pelaksanaan pemeriksaan uji laboratorium terhadap masalah gangguan fungsi pankreas yang disebabkan toksisitas zat benzene.

Memberikan interpretasi data laboratorium, sehingga dapat menyajikan informasi yang berharga bagi penelitian yang akan datang, sehingga penelitiannya dapat memberikan implikasi klinik yang bermanfaat.