

BAB I PENDAHULUAN

Latar Belakang

Keputusan menteri negara kependudukan dan lingkungan hidup Nomor: Kep-02/MENKLH/I/1988 tentang pedoman penetapan baku mutu lingkungan, pasal 1 telah menjelaskan pencemaran adalah masuk atau dimasukkannya makhluk hidup, zat, energy, atau komponen lain ke dalam air dan udara, lalu berubahnya tatanan/komposisi air dan udara oleh kegiatan manusia dan proses alam, sehingga kualitasnya menjadi kurang atau tidak dapat berfungsi lagi sesuai dengan kegunaannya (Manajemen lingkungan, 2019). Emil Salim menyatakan “segala benda yang ada dalam keadaan dan kondisi yang sama dan memiliki pengaruh terhadap ruang, waktu dan kehidupan manusia disebut dengan lingkungan hidup”. Lingkungan hidup adalah lingkungan tempat kita hidup bertempat dan berkembang biak, lingkungan yang baik akan selalu mempengaruhi kebaikan dalam kehidupan manusia dan makhluk hidup lainnya yang hidup dalam ekosistem yang sama. Pencemaran lingkungan berdasarkan sifat zatnya terdiri dari pencemaran mikroorganisme dan pencemaran fisik seperti kantong plastik bekas, kaleng bekas, pecahan kaca, serta pencemaran kimia beracun seperti senyawa logam, nitrat, asam sulfat, detergen, dan lain-lain (RomaDecade, 2020).

Menurut kementerian kesehatan R.I, kesehatan lingkungan merupakan masalah besar di Indonesia, antara lain, air bersih, pembuangan kotoran/tinja, kesehatan pemukiman, pembuangan sampah, serangga dan binatang pengganggu, makanan dan minuman, pencemaran lingkungan akibat limbah cair yang dibuang tanpa pengolahan dari pabrik, dan emisi gas buang seperti asap pabrik dan asap kendaraan. Penyebab masalah kesehatan lingkungan di Indonesia dipengaruhi oleh pertambahan dan kepadatan penduduk, keanekaragaman sosial budaya dan adat istiadat dari sebagian besar penduduk, belum memadainya pelaksanaan fungsi manajemen lingkungan hidup (Kemenkes R.I. 2012).

Polusi udara sekitar (APP=*Ambient air pollution*) diakui sebagai faktor risiko dan berkontribusi pada peningkatan risiko dan hasil yang buruk dari berbagai gangguan neurologis (Chen *et al*, 2015). 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, pernapasan (DeDonno *et al*, 2018) dan berbagai gangguan neurologis (Chen *et al*, 2015).

Ambient air pollution (polusi udara sekitar) dan masalah *particulate matters* (PM) telah erat terkait dengan efek kesehatan yang merugikan seperti penyakit pernapasan, penyakit kardiovaskular dan kanker paru (Lee *et al*, 2014), namun pencemaran air dan tanah seperti mengkonsumsi air yang sudah tercemar juga dapat menyebabkan sejumlah penyakit seperti demam tifoid, muntah mencret, kanker, kerusakan ginjal, hati (Ali dan Susanti, 2019), serta neurotoksikologi eksperimental dan klinis mencantumkan lebih dari 350 senyawa sintetis maupun alami yang diketahui menyebabkan kerusakan fungsional atau structural pada system saraf (Harris dan Blain, 2004). Polusi udara membunuh sekitar tujuh juta orang di seluruh dunia setiap tahun. Data WHO (Organisasi kesehatan dunia) menunjukkan bahwa 9 dari 10 orang menghirup udara yang melebihi batas pedoman WHO yang mengandung polutan tingkat tinggi, dengan negara berpenghasilan rendah dan menengah menderita paparan tertinggi (WHO, 2018). WHO melaporkan bahwa polusi udara sekitar bertanggung jawab atas 3,7 juta kematian pada tahun 2012, mewakili 6,7% dari total kematian di seluruh dunia, dan merupakan penyebab 16% dari kematian akibat kanker paru-paru, 11% dari penyakit paru obstruktif kronis terkait penyakit kematian, 29% penyakit jantung dan stroke, dan sekitar 13% kematian karena infeksi pernapasan (Lee *et al*, 2014).

Benzena dianggap sebagai salah satu polutan yang paling memprihatinkan di daerah perkotaan. Benzena 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 benzena 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 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 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). Saat ini, benzena sebagian besar terbuat dari minyak bumi. Karena penggunaannya yang luas, benzena menempati peringkat 20 besar dalam volume produksi untuk bahan kimia yang diproduksi di Amerika Serikat. Berbagai industri menggunakan benzena 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 benzena, yang meliputi emisi gas dari gunung berapi dan kebakaran hutan, juga berkontribusi terhadap keberadaan benzena di lingkungan. Benzene juga ada dalam minyak mentah, bensin, dan asap rokok (ATSDR, 2007).

Hazardous substances data bank (HSDB) mencatat dampak buruk zat benzena bagi kehidupan dan kesehatan pada 500 ppm, paparan benzena 20.000 ppm selama 5-10 menit di udara berakibat fatal dan dosis oral diperkirakan 9-30 gram terbukti berakibat fatal (PubChem, 2020). Ketika benzena dilepaskan baik dari area yang luas, seperti pabrik industri atau dari wadah, seperti

drum, kaleng, dan botol, zat benzena 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 benzena 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 benzena adalah pembentukan epoksida, benzena oksida, dikatalisis oleh isoenzim oksidatif utama sitokrom P450 2E1, yang kemudian metabolisme selanjutnya melalui jalur enzimatis dan nonenzimatis untuk menghasilkan produk-produk radikal bebas dan produk-produk yang dapat mengekspresikan hematotoksitas, mielotoksitas dan genotoksitas. Toksisitas benzena kemungkinan besar dihasilkan dari metabolisme oksidatif benzena terhadap produk reaktif ini. Benzena 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 berbagai gangguan neurologis (Chen *et al*, 2015), yang apabila kejadiannya kronis dapat menyebabkan efek neurologis, seperti euforia, sakit kepala, vertigo, ataksia, narkosis, kebingungan, neuropati, dan kelainan EEG, sedangkan pada turunannya dapat meningkatkan resiko perubahan neurobehavioral dan perubahan motorik akibat neurotoksisitas yang ditimbulkannya. Dan apabila paparan akut benzena pada tikus hamil dapat menyebabkan perubahan perilaku jangka panjang pada turunannya yaitu penurunan aktivitas motorik dan kapasitas kognitif (Pumo *et al*, 2006).

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 toksitas 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 latar belakang benzena yang berbahaya bagi kesehatan dan dikaitkan dengan penyakit neurotoksik dan neurodegeneratif, serta kandungan zat gizi dan antioksidan yang tinggi pada daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.), peneliti ingin melakukan uji

efektifitas daun salam sebagai preventif dan tata laksana pada tikus Wistar jantan yang diinduksi benzena, dengan melakukan pemeriksaan: (1) scrining masalah mikroglia immunocompoten pada sitokin interferon- γ (2) menilai aktivitas cyclooxygenase-2.

Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah ekstrak etanol daun salam mengandung zat yag berfungsi sebagai neuroprotektif berdasarkan pemeriksaan phytokimia.
2. Berapakah dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas menurunkan kadar serum proinflamsi INF- γ dan serum siklooksigenase -2.
3. Apakah EEDS lebih efektif berpengaruh pada serum proinflamsi INF- γ dan serum siklooksigenase -2 dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
4. Apakah kenaikan kadar serum sitokin proinflamasi INF- γ cairan otak berhubungan dengan kadar serum siklooksigenase -2 pada cedera otak akibat induksi benzena.
5. Apakah induksi benzena 1940 mg/kgBB/3 hari menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamsi INF- γ dan siklooksigenase -2 melebihi kelompok induksi per 6 hari.

Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan diatas maka tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui kandungan EEDS yang bermanfaat sebagai neuroprotektif berdasrkan pemeriksaan fitokimia.
2. Mengetahui dosis EEDS yang bermanfaat sebagai neuroprotektif.
3. Mengetahui pengaruh EEDS pada serum proinflamasi INF- γ dan siklooksigenase -2 dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
4. Mengetahui hubungan kenaikan kadar serum sitokin INF- γ cairan otak berhubungan dengan kadar serum siklooksigenase -2 pada cedera otak akibat induksi benzena.
5. Mengetahui perbedaan induksi benzena 1940 mg/kgBB/3 hari dibandingkan dengan kelompok pemberian dosis yang sama per 6 hari.

Manfaat Penelitian

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