

# BAB I

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Kesehatan lingkungan merupakan masalah besar di Indonesia, menurut Kementerian kesehatan, 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 pertumbuhan dan kepadatan penduduk, keanekaragaman sosial budaya dan adat istiadat dari sebagian besar penduduk, belum memadainya pelaksanaan fungsi manajemen lingkungan hidup (Kemenkes R.I. 2012).

Pencemaran udara adalah masuknya atau dimasukkannya zat, energy atau komponen lain ke dalam udara oleh kegiatan manusia sehingga melampaui baku mutu udara yang ditetapkan (Abidin dan Hasibuan, 2019). *Ambient air pollution* (polusi udara sekitar) dan masalah *particulate matters* (PM) telah erat terkait dengan efek kesehatan yang merugikan seperti penyakit pernapasan, penyakit kardiovaskular (Lee *et al*, 2014), kanker paru. Pencemaran air dan tanah seperti mengkonsumsi air yang sudah tercemar dapat menyebabkan sejumlah penyakit seperti demam tifoid, muntah mencret, kanker, kerusakan ginjal dan hati (Ali dan Susanti, 2019), serta neurotoksikologi eksperimental dan klinis mencantumkan lebih dari 350 senyawa sintesis 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).

Nilai paparan benzena yang merupakan elemen umum pencemar yang sangat tinggi pada manusia, ini disebabkan benzena banyak digunakan sebagai pelarut di industri, sebagai perantara dalam sintesis kimia, sebagai komponen bensin, dan lain-lain. Paparan melalui inhalasi adalah rute utama paparan benzena, meskipun rute oral dan dermal juga perlu diperhatikan. Toksikokinetik (penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi) benzena telah dipelajari pada manusia dan spesies hewan percobaan. Benzena mudah diserap oleh hewan uji dan manusia dan didistribusikan di antara beberapa kompartemen tubuh. Senyawa induk lebih disukai disimpan dalam lemak, dan serapan relatif tampaknya tergantung pada tingkat perfusi darah jaringan. Metabolisme benzena diperlukan untuk ekspresi toksisitas benzena (Bayliss *et al*, 2002). Benzena adalah zat pencemar yang mudah menguap di mana-mana pada konsentrasi racun yang tinggi seperti asap tembakau, asap hitam hasil pembakaran yang mencemari hewan dan manusia selama kehamilan, 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 dibimbulkannya. 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).

Menemukan cara untuk memprediksi, mengobati dan mencegah penyakit neurotoksisitas dan neurodegeneratif akibat pencemaran, menjadi prioritas yang terpenting dalam bidang kedokteran. Antioksidan merupakan senyawa yang telah terbukti mampu menangkap dan menurunkan stress oksidatif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sifat antioksidan daun salam mampu melindungi sel dari apoptosis akibat radikal bebas. Antioksidan daun salam juga mampu meningkatkan kadar neurotropic dan neuroasterosit, memodulasi fungsi otak, dan mengembalikan fungsi otak yang terluka (Pumo *et al*, 2006).

Daun salam dengan nama ilmiahnya *Syzigium polyanthum* (Wight) Walp, salah satu spesies dari *family Myrtaceae*, dan merupakan tanaman yang telah banyak dikenal oleh masyarakat, dan biasanya banyak dimanfaatkan sebagai bumbu dapur atau rempah rempah penyedap masakan karena memiliki aroma khas. Selain itu, daun salam (*Syzigium polyanthum* (Wight) Walp.) sering dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan alternatif karena tumbuhan ini banyak terdapat di masyarakat dan mudah didapatkan. Daun salam dikenal dengan nama *salam* di Jawa, Madura, dan Sunda, *kastolam* di Kangean dan Sumenep, *manting* di Jawa, dan *meselengan* di Sumatra (Novira *et al*; 2018).

Daun salam sangat aman dikonsumsi karena terbukti tidak menunjukkan efek toksik, teratogenitas, dan genotoksik pada hewan percobaan. Dari beberapa penelitian menunjukan bahwa daun salam memiliki berbagai macam khasiat yang bermanfaat dalam pengobatan. Kandungan zat gizi pada daun salam mampu meningkatkan kadar hemoglobin. Selain itu kandungan metabolit sekunder daun salam juga sangat bermanfaat sebagai penurun kolesterol, pengobatan hipertensi, diare, gastritis dan terapi diabetes melitus. Filtrat dari daun salam diketahui dapat menurunkan kadar asam urat. Salam mengandung minyak asiri (sitral, eugenol) tanin dan flavonoid. Ekstrak kental daun salam mengandung tanin, flavonoid dengan komponen utama fluoretin dan kuersitrin (Rivai *et al*, 2015). Flavonoid juga merupakan senyawa antioksidan yang mampu berperan sebagai neuroprotektor dari neurotoksin, menekan peradangan saraf, penghambatan apoptosis serta menginduksi angiogenesis, neurogenesis dan perubahan morfologi neuron yang menguntungkan, sedangkan tannin adalah salah satu jenis dari kelompok metabolit fenolik yang memiliki aktivitas pembersih radikal bebas serta mampu menghambat peroksidase lipid dan lipoksigenase.<sup>34</sup> Tannin juga dapat memberikan efek perlindungan dengan bertindak sebagai penangkap radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan. Tannin juga mampu meningkatkan pengambilan glukosa melalui mediator jalur pensinyalan insulin, seperti aktivasi PI3K, P38 MAPK dan translokasi GLUT-4.<sup>35</sup> Kemampuan tannin menangkap ROS inilah yang kemudian diharapkan dapat menjadikan tannin mampu mencegah terjadinya apoptosis neuron dan atropi sel-sel otak (Anggraini, 2020).

benzena yang berbahaya bagi kesehatan dan dikaitkan dengan penyakit neurotoksisitas dan neurodegeneratif, serta kandungan zat gizi dan antioksidan yang tinggi pada daun salam (*Syzigium polyanthum* (Wight) Walp.), atas dasar inilah peneliti ingin melakukan uji efektifitas daun salam sebagai preventif dan tata laksana pada tikus Wistar jantan yang diinduksi neurotoksis benzena, dengan melakukan analisa terhadap (1) scrining masalah mikroglia immunocompeten pada sitokin proinflamasi Interleukin-6. (2) menilai aktivitas sitokin antiinflamasi Interleukin-4.

## **Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah EEDS memiliki kandungan zat yang bermanfaat sebagai neuroprotektif dengan melakukan pemeriksaan phytochemical.

2. Apakah EEDS bermanfaat menekan jumlah sitokin proinflamasi Interleukin -6 dan meningkatkan jumlah sitokin antiinflamasi Interleukin -4 pada tikus yang diinduksi neurotoksis benzena secara invivo.
3. Berapakah dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas menurunkan kadar sitokin proinflamasi Interleukin -6 dan meningkatkan sitokin antiinflamasi Interleukin -4 pada tikus neurotoksis benzena.
4. Apakah EEDS lebih efektif melindungi otak dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
5. Apakah kenaikan kadar serum sitokin proinflamasi Interleukin -6 cairan otak berhubungan dengan kadar serum sitokin antiinflamasi Interleukin -4 pada cedera otak akibat induksi benzena.
6. Apakah induksi benzena 1940 mg/kgBB/3 hari menunjukkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi Interleukin -6 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 dengan melakukan pemeriksaan phytochemical.
2. Mengetahui manfaat EEDS pada penekanan jumlah sitokin proinflamasi Interleukin -6 dan meningkatkan jumlah sitokin antiinflamasi Interleukin -4 pada tikus yang diinduksi neurotoksis benzena secara invivo.
3. Mengetahui dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas menurunkan kadar sitokin proinflamasi Interleukin -6 dan meningkatkan sitokin antiinflamasi Interleukin -4 pada tikus neurotoksis benzena.
4. Mengetahui efektifitas EEDS sebagai perlindungan otak dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
5. Mengetahui hubungan kenaikan kadar serum sitokin proinflamasi Interleukin -6 cairan otak dengan kadar serum sitokin antiinflamasi Interleukin -4 pada cedera otak akibat induksi benzena.
6. Mengetahui perbandingan kelompok yang diberikan induksi benzena 1940 mg/kgBB/3 hari dengan kelompok yang diberikan induksi benzena 1940 mg/kgBB/6 hari.
7. Mengetahui gambaran histopatologis otak antar kelompok kontrol positif (Vitamin C) dengan kelompok dengan pemberian EEDS.

### **Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap kadar Interleukin -6 dan Interleukin-4 pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi benzena.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) untuk dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi Interleukin-6 dan meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi Interleukin-4.
3. Menemukan metode penelitian sebagai kasanah ilmu yang bermanfaat 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.