

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **Latar Belakang**

Ginjal merupakan organ penting yang berfungsi menjaga komposisi darah dengan mencegah menumpuknya limbah dan mengendalikan keseimbangan cairan dalam tubuh, menjaga level elektrolit seperti sodium, potassium dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu dalam mengendalikan tekanan darah, membuat sel darah merah dan menghasilkan vitamin D3 untuk menjaga tulang tetap sehat dan kuat. Setiap hari kedua ginjal menyaring sekitar 120-150 liter darah dan menghasilkan 1-2 liter urin perhari yang dikenal dengan fungsi ekskresi (Kemenkes, 2017). Sebagai organ vital, ginjal harus dirawat sebaik mungkin, apabila kelalaian ginjal akan mengalami gangguan fungsi sehingga bisa menyebabkan gagal ginjal (*Renal failure*) (Monaliza et al, 2015).

Penyakit ginjal merupakan salah satu penyakit tidak menular yang penyebabnya sangat kompleks, walaupun penyakit ini memiliki dampak tidak langsung pada morbiditas dan mortalitas global dengan meningkatkan resiko yang terkait dengan setidaknya lima pembunuh utama lainnya, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, infeksi dengan HIV (Human immunodeficiency virus), dan malaria. Studi GBD (Global burden of diseases) 2015 memperkirakan 1,2 juta orang meninggal karena gagal ginjal, meningkat 32% sejak tahun 2005 dan pada tahun 2010 diperkirakan 2,3-7,7 juta orang dengan penyakit ginjal tahap akhir meninggal tanpa akses ke dialysis kronis, dan setiap tahunnya diperkirakan sekitar 1,7 juta orang meninggal karena cedera ginjal akut. Secara keseluruhan diperkirakan 5-10 juta orang meninggal setiap tahun akibat penyakit ginjal. Penyakit ginjal dikaitkan dengan beban ekonomi yang luar biasa. Negara-negara berpenghasilan tinggi biasanya menghabiskan lebih dari 2-3% dari anggaran perawatan kesehatan tahunan mereka untuk pengobatan penyakit ginjal tahap akhir, meskipun mereka yang menerima perawatan tersebut mewakili kurang dari 0,03% dari total populasi. Pada 2010, 2,62 juta orang menerima dialysis di seluruh dunia dan kebutuhan untuk dialysis diproyeksikan akan berlipat ganda pada tahun 2030. Secara global, total biaya perawatan penyakit ginjal kronis yang lebih ringan nampaknya jauh lebih besar daripada total biaya untuk mengobati penyakit ginjal stadium akhir (WHO, 2018).

Di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung. Hasil Riskesdas 2013, populasi umur  $\geq 15$  tahun yang terdiagnosis gagal ginjal kronis sebesar 0,2%. Angka ini lebih rendah dibandingkan prevalensi PGK di negara-negara lain, juga hasil penelitian Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2006, yang mendapatkan prevalensi PGK sebesar 12,5%. Hal ini karena Riskesdas 2013 hanya menangkap data orang yang terdiagnosis PGK sedangkan sebagian besar PGK di Indonesia baru terdiagnosis pada tahap lanjut dan akhir. Hasil Riskesdas 2013 juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan peningkatan tajam pada kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi terjadi pada masyarakat perdesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%), dan kuintil indeks kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3%. Sedangkan provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4 %. Kematian pada pasien yang menjalani hemodialysis selama tahun 2015 tercatat sebanyak 1.243 orang dengan lama hidup dengan HD 13-17 bulan. Proporsi terbanyak pada pasien dengan lama hidup dengan HD 6-12 bulan (Kemenkes, 2017).

Paparan hidrokarbon memainkan peran penting dalam pengembangan disfungsi ginjal, ini terbukti pada skrining ginjal yang dilakukan pada kelompok penyemprot cat dengan paparan cat berbasis hidrokarbon, dengan hasil sesuai dengan hipotesis bahwa paparan

hidrokarbon melalui penyemprotan cat dapat mengakibatkan kerusakan tubular proksimal (Pai *et al*, 1998). Benzena 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 benzena berasal dari udara 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), benzena juga sering terpapar melalui kontak dengan kulit (ATSDR, 2007). 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). Benzena 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. Benzena juga ada dalam minyak mentah, bensin, dan asap rokok (ATSDR, 2007). Berdasarkan bank data zat berbahaya (HSDB=*Hazardous Substances Data Bank*) zat benzena berdampak buruk 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. Paparan zat ini, berkontribusi terhadap disfungsi ginjal termasuk toksisitas sel epitel tubular, vasokonstriksi dalam mikrovaskulatur ginjal, dan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi (Mousavi dan Zeraati, 2014). 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 kelainan hematologis, gangguan enzim hati, leukemia dan penyakit ginjal akibat efek toksik yang ditimbulkannya (Pérez-Herrera *et al*, 2019).

Menemukan satu mekanisme untuk memprediksi dan mencegah penyakit ginjal akibat kontaminasi bahan berbahaya baik melalui makanan, minuman tercemar, melalui pernapasan ataupun kontak dengan kulit, menjadi yang terpenting dalam bidang kedokteran selama beberapa dekade sebelumnya. Metode penilaian resiko telah diterapkan secara luas. Dalam praktek klinis, model resiko mengidentifikasi pasien yang beresiko mengalami kejadian penyakit gagal ginjal akibat hal tersebut diatas, maka penggunaan bahan makanan alami sebagai pencegahan primer pada penyakit ginjal 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 peroxidation*), 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 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 degeneratif seperti kanker, penyakit kardiovaskular, katarak, diabetes, Alzheimer dan Parkinson (Blanco, 2013; Verawati *et al*, 2017), kandungan flavonoid, alkaloid dan tannin pada ekstrak daun salam bermanfaat sebagai penghambat pertumbuhan bakteri (Tammi *et al*, 2018).

Berdasarkan latar belakang bahaya pencemaran lingkungan yang disebabkan zat benzena berakibat ke gangguan ginjal, serta manfaat daun salam yang kaya dengan zat gizi dan antioksidan yang tinggi, maka peneliti ingin mencoba membuktikan khasiat nefroprotektif ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap efek kesehatan non-kanker nefrotoksitas pada tikus yang diinduksi zat benzene, dengan melakukan (1) skrining masalah ginjal (urea, kreatinin, kalsium dan asam urat serum), (2) menilai fungsi ginjal (menilai fungsi glomerulus: NGAL serum dan uNGAL), (3) pemeriksaan histopatologi ginjal.

### **Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Apakah EEDS dapat memperbaiki masalah dan fungsi ginjal pada tikus nefrotoksis akibat induksi benzena pada penelitian secara *invivo*.
2. Apakah EEDS memiliki kandungan zat yang bermanfaat untuk perlindungan terhadap ginjal, melalui pemeriksaan *phytochemical*.
3. Apakah EEDS berpengaruh pada kerusakan ginjal akibat induksi benzena.
4. Apakah EEDS dapat menunjukkan gambaran histologi ginjal yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif (Vitamin C) pada tikus yang diinduksi benzena.

5. Berapakah dosis efektif EEDS yang mempunyai aktivitas nefroprotektif.
6. Apakah EEDS lebih efektif melindungi ginjal dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
7. Apakah terdapat kenaikan kadar serum NGAL dan uNGAL pada cedera ginjal akibat induksi benzena.

### **Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan diatas maka tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Mengetahui aktivitas nefroprotektif EEDS (Ekstrak etanol daun salam) secara invivo.
2. Mengetahui pengaruh EEDS terhadap kadar serum urea, creatinine, kalsium, asam urat, serum NGAL dan uNGAL pada tikus nefrotoksik yang diinduksi benzena.
3. Mengetahui kandungan zat gizi pada EEDS yang berpengaruh pada nefroprotektif berdasarkan pemeriksaan fitokimia.
4. Mengetahui perubahan histopatologi ginjal setelah pemberian EEDS.
5. Mengetahui pengaruh EEDS terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi benzena.
6. Mengetahui jumlah dosis EEDS yang paling efektif untuk fungsi nefroprotektif.
7. Mengetahui perbandingan efektifitas nefroprotektif EEDS dengan kontrol positif (Vitamin C).

### **Manfaat Penelitian**

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh EEDS terhadap kadar serum urea, creatinine, kalsium, asam urat, serum NGAL dan uNGAL pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi benzena.
2. Untuk mengetahui dosis efektif EEDS yang dapat mengurangi kadar serum urea, creatinine, kalsium, asam urat, serum NGAL dan uNGAL pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi benzena.
3. Untuk mengetahui pengaruh EEDS terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi benzena.
4. Menemukan metode dan menambah inventaris tanaman yang mampu sebagai sitoprotektif jaringan terhadap toksisitas polutan benzena.
5. Pengembangan EEDS menjadi salah satu sediaan herbal berstandar dengan efek nefroprotektif.
6. Menilai efek toksisitas yang diakibatkan zat benzena terhadap gangguan ginjal.
7. Memberikan rekomendasi terhadap pelaksanaan pemeriksaan uji laboratorium terhadap masalah gangguan ginjal 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.