

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Perkembangan zaman modern saat ini telah memberikan pengaruh yang besar terhadap perubahan pola hidup masyarakat. Kini, masyarakat cenderung mengedepankan gaya hidup yang serba praktis. Salah satu contohnya adalah penggunaan wadah sekali pakai yang dianggap dapat mempermudah aktivitas harian, seperti pemanfaatan plastik dalam kemasan makanan dan minuman (Diningsih & Rangkuti, 2020). Salah satu jenis plastik yang sering ditemukan dalam aktivitas sehari-hari adalah plastik polikarbonat (PC). Material plastik polikarbonat memiliki sifat yang kuat, ringan, serta tahan panas yang cukup tinggi dibandingkan dengan material plastik lainnya (Telaumbanua & Rahmadianto, 2022). Senyawa Bisphenol A merupakan bahan utama yang digunakan dalam produksi plastik polikarbonat (Suyasa *et al.*, 2018). BPA adalah bahan kimia sintesis yang banyak digunakan untuk mensintesis resin epoksi, bahan polimer, dan plastik polikarbonat (Manzoor *et al.*, 2022). Polikarbonat diproduksi melalui reaksi antara Bisphenol A (BPA) dan fosgen (karbonil diklorida/ $\text{CoCl}_2$ ), yang merupakan proses sintesis (Gusnawati *et al.*, 2023).

Bisphenol A (BPA), yang juga dikenal sebagai 2,2-bis (4-hidroksifenil) propana, adalah senyawa sintetis yang terbentuk melalui reaksi kondensasi antara dua molekul fenol dan satu molekul aseton dalam pengkatalis asam (Ginter-Kramarczyk *et al.*, 2022). BPA memiliki rumus molekul  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$  dan berat molekul sebesar 228,28 g/mol. BPA adalah senyawa padat berbentuk kristal putih yang tetap stabil pada suhu kamar, dengan titik leleh sekitar  $156^\circ\text{C}$  dan titik didih  $220^\circ\text{C}$  (Almeida *et al.*, 2018). Bisphenol A (BPA) adalah senyawa organik sintetis yang banyak digunakan secara global dalam produksi plastik, kemasan makanan, serta bahan industri lainnya. Selain itu, BPA telah lama menjadi komponen utama dalam pembuatan resin epoksi dan plastik polikarbonat yang dapat ditemukan pada botol air, kaleng, wadah makanan, lensa, perlengkapan kesehatan dan olahraga, serta cat. Penggunaan senyawa ini sangat dekat dengan interaksi manusia, yang menjadikannya perhatian penting dalam berbagai sektor (Oriakpono & Nduonofit, 2021). Karena pemakaiannya yang sangat

luas, BPA menjadi salah satu bahan kimia dengan tingkat konsumsi tertinggi di dunia, diperkirakan melebihi 7.348.000 ton per tahun pada tahun 2023 (Zahra *et al.*, 2022).

Menurut Peraturan BPOM Nomor 20 Tahun 2019 mengenai kemasan pangan, batas maksimum kandungan BPA dalam kemasan yang bersentuhan dengan pangan ditetapkan sebesar 0,6 bagian per juta (bpj). Menurut *European Food Safety Authority* (EFSA, 2023), pada tahun 2015, EFSA menetapkan batas asupan harian yang dapat diterima (Tolerable Daily Intake/TDI) untuk BPA sebesar 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  berat badan per hari, yang dianggap aman bagi tubuh. Namun, terjadi revisi pada April 2023, EFSA menetapkan TDI baru dengan nilai sebesar 0,2  $\text{ng}/\text{kg}$  berat badan per hari. Perkiraan paparan BPA pada makanan berdasarkan opini EFSA tahun 2015 adalah dua hingga tiga kali lipat lebih tinggi dari tingkat baru yang dapat ditoleransi pada tahun 2023 yaitu 0,2  $\text{ng}/\text{kg}$ bb per hari (EFSA *et al.*, 2023). Oleh karena itu, BPA menjadi perhatian penting saat ini. BPA dapat hadir dimana-mana dan secara signifikan memengaruhi kehidupan organisme karena keberadaannya di semua sumber daya yang menjadi sumber paparannya kepada manusia baik melalui udara, air, dan tanah (Vasiljevic & Harner, 2021). Paparan BPA terhadap manusia terbagi menjadi tiga jalur utama paparan yaitu lingkungan, pekerjaan, dan konsumsi makanan yang terkontaminasi (Manzoor *et al.*, 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jalur utama paparan BPA pada manusia adalah melalui konsumsi secara oral, yang diperkirakan menyumbang sekitar 90% dari total paparan (Ohore & Songhe, 2019).

Bisphenol A memiliki struktur kimia yang menyerupai hormon estrogen, sehingga saat memasuki tubuh, senyawa ini dapat meniru aktivitas estrogen (Kim *et al.*, 2020). BPA termasuk dalam kelompok senyawa pengganggu endokrin (endocrine disrupting compound/EDC) yang dapat memengaruhi proses biosintesis, sekresi, maupun metabolisme hormon alami dalam tubuh (Sipahutar *et al.*, 2007). Selain berdampak pada sistem hormonal, BPA juga diketahui dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas yang mengarah pada terjadinya stres oksidatif (Wisesa *et al.*, 2020). Stres oksidatif dapat merusak molekul biologi yang terdapat didalam tubuh seperti lipid, protein, dan deoxyribonucleic acid (DNA) (Siswanto *et al.*, 2015). Jika proses ini berlangsung dalam waktu yang lama, akumulasi kerusakan oksidatif dapat terjadi pada sel dan jaringan, yang akhirnya menyebabkan hilangnya fungsi jaringan

tersebut (Pangkahila *et al.*, 2019). Kelebihan konsentrasi BPA dalam tubuh dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan, seperti gangguan pada sistem reproduksi, gangguan metabolisme, serta berperan sebagai pemicu diabetes dan penyakit kardiovaskular (Faadhilah & Tiitraesmi, 2023). Paparan BPA dapat membahayakan otak, memicu gangguan perilaku, serta mengganggu sistem hormon, yang berdampak negatif pada kesehatan fisik dan perkembangan anak (Putri *et al.*, 2021). Selain itu, BPA dapat merusak kromosom, ovarium, dan menurunkan jumlah sperma (Lubis *et al.*, 2021), serta meningkatkan risiko diabetes tipe 2 (Mukhopadhyay *et al.*, 2022).

Bisphenol A (BPA) diketahui berperan dalam peningkatan risiko penyakit metabolik, khususnya diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Paparan BPA dalam kadar tertentu dapat menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas, yang kemudian memicu berkembangnya diabetes mellitus. Pankreas sendiri adalah organ dalam sistem pencernaan manusia yang terletak di belakang lambung, membentang dari bagian atas hingga kelengkungan besar lambung, dan terhubung ke duodenum melalui saluran pankreatik. Pankreas terdiri dari dua bagian utama, yaitu kelenjar eksokrin yang berupa asinus serous dan kelenjar endokrin yang disebut pulau Langerhans (Junqueira, 1995). BPA mendorong patogenesis utama DMT2, termasuk resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan glukagon, serta disfungsi dan cedera sel  $\beta$  pankreas. BPA juga berperan dalam meningkatkan stres metabolik akibat kadar glukosa yang tinggi, mempercepat penuaan sel, serta memicu proses kematian sel terprogram (apoptosis), yang selanjutnya dapat berkontribusi pada perkembangan diabetes mellitus (Jiang *et al.*, 2023). Secara histologi pankreas tikus diabetes memiliki perbedaan terhadap tikus normal. Pada tikus normal tampak bahwa pulau Langerhans berbentuk bulat dan oval didistribusikan secara merata di seluruh pankreas. Namun pada tikus yang mengalami diabetes tampak bahwa pulau Langerhans mengalami kerusakan, ukurannya menyusut (Nuralifah *et al.*, 2022).

Paparan BPA juga dapat merusak organ testis, yang berfungsi sebagai penghasil sel kelamin jantan, yaitu spermatozoa. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan berat testis, total protein testis, jumlah sperma epididimis, enzim testis (alkali fosfatase dan laktat dehidrogenase) dan penurunan serum TSH, LH, testosteron, dan estradiol serta temuan histologis menunjukkan diameter tubulus dan tinggi epitel

menurun, adanya vakuola tubulus seminiferous, atrofi dan pemisahan epitel germinal pada tikus jantan yang diberi BPA dengan dosis 50 mg/kg secara oral selama 30 hari (Alboghobeish *et al.*, 2019). Hasil penelitian juga menyatakan terjadinya peningkatan yang signifikan pada tingkat malondialdehid (MDA) dan penurunan yang signifikan pada kandungan superoksida dismutase (SOD) dan glutathion tereduksi (GSH) serta penurunan aktivitas testosteron pada testis tikus jantan yang diinduksi BPA (20 dan 100 mg/kg berat badan) secara oral selama 30 hari (Kamel *et al.*, 2018).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai obat tradisional adalah bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker). Di wilayah pedesaan seperti Tapanuli, Sumatera Utara, tanaman ini sudah dikenal sejak lama. Masyarakat di Tapanuli dan daerah pesisir Sibolga, Tapanuli Tengah, telah memanfaatkan bosibosi untuk berbagai keperluan, terutama dalam menjaga kesehatan dan menjaga kebugaran tubuh. Tumbuhan bosibosi merupakan salah satu tumbuhan famili Rubiaceae yang memiliki beberapa khasiat yang diketahui dapat meningkatkan produksi air susu ibu (ASI) setelah melahirkan (Madiyahati *et al.*, 2019), antiinflamasi (Bakar *et al.*, 2018), dan menghambat aktivitas enzim lipoksigenase (Chung *et al.*, 2009). Menurut penelitian Napitupulu (2015), daun bosibosi mengandung senyawa metabolit sekunder aktif, seperti flavonoid, senyawa fenolik, saponin, serta terpenoid atau steroid. Flavonoid yang terkandung dalam bosibosi memiliki aktivitas yang cukup tinggi dan berpotensi sebagai antidiabetes. Penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari daun bosibosi mengandung flavonoid dalam kadar yang relatif besar, yaitu sebesar 28,81 QE/g. Selain itu, ekstrak etanol tersebut mengandung senyawa flavonoid spesifik seperti kuersetin, apigenin, chrysin, dan kaempferol (Laily, 2016).

Uji aktivitas antioksidan yang dilakukan pada berbagai konsentrasi ekstrak metanol daun bosibosi menunjukkan hasil yang signifikan. Nilai IC<sub>50</sub> dari ekstrak tersebut tercatat sebesar 35,757 ppm, yang menurut klasifikasi Blois termasuk dalam kategori antioksidan kuat (Napitupulu, 2015). Selain itu, Chung *et al.* (2009) juga melaporkan bahwa ekstrak metanol daun *Timonius flavescens* (famili Rubiaceae) dengan konsentrasi 8,9 µg/mL mampu menghambat aktivitas enzim lipoksigenase secara efektif, dengan tingkat penghambatan lebih dari 70%. Enzim 5-lipoksigenase (5-LOX) memiliki peran krusial dalam proses inflamasi serta perkembangan beberapa

jenis kanker, khususnya kanker payudara, pankreas, dan prostat. Berdasarkan hal tersebut, penelitian diperlukan untuk mengevaluasi lebih lanjut terkait pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap gambaran histopatologi pankreas dan testis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan BPA.

## 1.2. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah disampaikan diatas, maka dapat diidentifikasi adanya beberapa masalah, yaitu:

1. BPA dapat hadir dimana-mana dan secara signifikan memengaruhi kehidupan makhluk hidup.
2. BPA merupakan salah satu bahan kimia yang paling banyak digunakan secara global.
3. Keterkaitan antara aktivitas manusia dan pemanfaatan produk yang mengandung Bisphenol A (BPA) semakin kuat dalam kehidupan sehari-hari.
4. Bisphenol A (BPA) merupakan salah satu senyawa endocrine disrupting compound (EDC) yang menyebabkan stress oksidatif dan mengganggu biosintesis, sekresi serta metabolisme hormon endogen.
5. Konsentrasi BPA berlebih dalam tubuh dapat menyebabkan berbagai macam masalah kesehatan salah satunya seperti gangguan sistem reproduksi dan pemicu terjadinya diabetes.

## 1.3. Ruang Lingkup

Penelitian ini berfokus pada gambaran histopatologi pankreas dan testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) dan yang terpapar BPA dengan parameter pengamatan berupa berat badan, berat organ, rasio berat organ/berat badan, jumlah pulau Langerhans, diameter pulau Langerhans, histopatologi pankreas, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus, serta kerusakan pada sel jaringan testis meliputi nekrosis dan degenerasi sel atau vakuolisasi.

#### 1.4. Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi pada pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat badan, berat organ, rasio berat organ/berat badan, jumlah pulau Langerhans, diameter pulau Langerhans, serta histopatologi pankreas dan testis berupa nekrosis dan degenerasi sel, serta diameter tubulus seminiferus dan tebal epitel tubulus seminiferus pada testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* jantan dewasa yang diinduksi BPA.

#### 1.5. Rumusan Masalah

Berdasarkan batasan masalah tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat pankreas dan rasio berat organ pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat testis dan rasio berat organ testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
4. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap jumlah pulau Langerhans tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
5. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap diameter pulau Langerhans tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
6. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?

7. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap diameter tubulus seminiferus tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
8. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap tebal epitel tubulus seminiferus tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?
9. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap histopatologi testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA?

### 1.6. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah dalam penelitian tersebut, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat pankreas dan rasio berat organ pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat testis dan rasio berat organ testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
4. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap jumlah pulau Langerhans tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
5. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap diameter pulau Langerhans tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
6. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.

7. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap diameter tubulus seminiferus tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
8. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap tebal epitel tubulus seminiferus tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.
9. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap histopatologi testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi BPA.

### 1.7. Manfaat Penelitian

Melalui kegiatan penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai efek daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat badan, berat organ, rasio berat organ/berat badan, jumlah pulau Langerhans, diameter pulau Langerhans, histopatologi pankreas, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus, serta gambaran histopatologi testis tikus putih jantan yang diinduksi BPA.
2. Penelitian ini dapat dijadikan referensi dan acuan terhadap penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan tanaman bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) dan Bisphenol A (BPA).