

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lebih dari enam puluh tahun terakhir, *2,2 bis (4-hidroksifenil) propana* atau yang lebih dikenal dengan Bisphenol A atau BPA (Hahladakis *et al.*, 2023), merupakan material polikarbonat yang paling umum digunakan dalam pembuatan bahan dasar plastik seperti pembuatan botol air minum, peralatan medis, hingga hal sederhana seperti kertas termal yang digunakan dalam struk belanja (Rogers, 2021).

BPA yang digunakan untuk membuat plastik jenis polikarbonat telah teridentifikasi dapat terlepas dari plastik dan mencemari makanan serta minuman (Merliza *et al.*, 2021). BPA tergolong senyawa yang berbahaya, paparan BPA pada tingkat rendah bahkan dapat menyebabkan kelainan reproduksi, gangguan sistem kekebalan dan kognitif, serta gangguan metabolik pada manusia (Rogers, 2021).

Meskipun terdapat risiko berbahaya penggunaan BPA masih diizinkan di banyak negara di seluruh dunia, termasuk Eropa, Amerika Serikat, dan negara-negara di Asia Tenggara (Hahladakis *et al.*, 2023). Produksi BPA global melebihi 6,5 juta ton pada tahun 2012 dan mencapai 7,7 juta ton pada tahun 2015. Pada tahun 2019, produksi BPA global mencapai lebih dari 8 juta ton (Hahladakis *et al.*, 2023). Sementara itu, pada tahun 2023 kebutuhan pasar global akan BPA mencapai 6 juta ton (Rogers, 2021). Akibatnya, kemungkinan terpapar BPA semakin luas. Selain dari wadah makanan, cara paling umum orang terpapar BPA adalah melalui pernapasan, konsumsi, atau kontak dengan kulit (He *et al.*, 2022).

BPA telah ditemukan dalam tubuh manusia misalnya pada jaringan plasenta, dan serum janin (Schönfelder *et al.*, 2002), hati (Abdulhameed *et al.*, 2022), usus dan jaringan adiposa (Naomi *et al.*, 2022) dan kulit (Champmartin *et al.*, 2020). *World Health Organization* dan *Food and Agriculture Organization of the United Nations* memperkirakan paparan BPA terhadap manusia berada di kisaran 0,4–1,4 mg per kilogram berat badan per hari (Patel *et al.*, 2017).

Struktur BPA mirip dengan estradiol dan diethylstilbestrol (Li *et al.*, 2023). Struktur ini dapat mengganggu endokrin karena menyerupai estrogen dan dapat

bertindak sebagai estrogen serta mengantagonisasi androgen dalam tubuh. BPA juga dapat mengganggu sintesis dan sekresi hormon estrogen dan progesteron, serta menyebabkan kegagalan perkembangan embrio (Li *et al.*, 2023). Li *et al.* (2023) juga menyatakan bahwa BPA dapat mengurangi jumlah folikel primordial pada tikus yang baru lahir. Patel *et al.* (2017) menyatakan bahwa paparan BPA sebanyak 250 mg/kg berat badan per hari pada tikus selama 21 hari dapat mengurangi jumlah folikel primordial, folikel primer, dan folikel prenatal. Penelitian Cao *et al.* (2018) menyatakan bahwa paparan BPA secara oral dengan dosis 500 µg/kgBB/hari selama 28 hari mengakibatkan terjadinya penurunan kadar serum estrogen dan hormon anti-Müllerian (AMH) menurun secara signifikan, juga mengakibatkan ekspresi protein AMH di ovarium juga berkurang secara nyata.

Tikus betina yang diberi dosis BPA sebesar 400 µg/kgBB/hari sejak hari ke-11 selama masa kehamilan, mengakibatkan terjadinya kelainan besar dalam profase pada proses meiosis, termasuk cacat sinapsis dan peningkatan tingkat rekombinasi (Susiarjo *et al.*, 2007). Liu *et al.* (2013) memaparkan bahwa paparan BPA dengan dosis 200 µg/kgBB/hari selama 60 hari mengakibatkan terganggunya profase I dengan adanya kerusakan pada pachytene. Sinapsis merupakan proses penyusunan kromosom homolog selama pembelahan meiosis, kromosom homolog berpasangan dan saling berdekatan. Sinapsis terjadi selama profase I meiosis, dan sinapsis merupakan langkah awal dalam pembentukan kompleks sinaptonemal.

Synaptonemal Complex Protein-3 (SCP3) merupakan protein yang terlibat dalam pertukaran materi genetik (*crossing over*) antara kromosom dan homolog. Paparan BPA dapat memengaruhi progresi profase meiosis pertama, dengan mengganggu kerja SCP3 pada saat pembentukan oosit yaitu pada tahap leptoten sehingga mengakibatkan penurunan pada tahap diploten (Susiarjo *et al.*, 2007). Struktur BPA yang mirip dengan estradiol mengakibatkan reseptor estrogen berikatan dengan BPA, bukan dengan estrogen. Akibatnya kadar estrogen menjadi berkurang karena reseptor estrogen berikatan dengan BPA. Hal ini mengakibatkan terjadinya kekacauan pada proses meiosis. Pada ovarium, saat fase leptoten, SCP3 mulai membentuk elemen aksial, yang membantu penyusunan kromosom homolog untuk proses rekombinasi, dan pada fase diploten SCP akan terurai. BPA yang mempengaruhi leptoten dan diploten tentu mengganggu kerja SCP3 yang

berdampak pada terganggunya proses meiosis serta mempengaruhi pembentukan oosit di ovarium.

Sebagai negara agraris, Indonesia tentu tergolong negara dengan keanekaragaman tanaman, yang sebagian besar diantaranya memiliki khasiat sebagai tanaman obat. Salah satu tanaman yang mengandung banyak khasiat adalah bosibosi (*Timonius flavescens*). Daun bosibosi diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder aktif berupa flavonoid, terpenoid, dan saponin (Lumban Gaol *et al.*, 2024) serta fenol, dan alkaloid (Sipahutar *et al.*, 2023), yang memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi. Flavonoid dan fenol dapat menetralkan radikal bebas, membantu menjaga integritas ovarium, serta melindungi SCP3 dari kerusakan. Terpenoid berperan dalam mengurangi peradangan dan stres oksidatif akibat BPA, sementara saponin dan alkaloid berkontribusi dalam menjaga keseimbangan seluler. Dengan demikian, ekstrak daun bosibosi berpotensi sebagai agen protektif terhadap gangguan ovarium yang disebabkan oleh BPA.

Berdasarkan penjelasan mengenai dampak BPA terhadap proses meiosis, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengkaji pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker), terhadap distribusi protein SCP3 pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah dipaparkan, maka peneliti dapat mengidentifikasi masalah diantaranya sebagai berikut.

1. BPA memiliki struktur yang mirip dengan estradiol dan diethylstilbestrol sehingga dapat mengganggu endokrin karena menyerupai estrogen dan dapat bertindak sebagai estrogen, akibatnya sintesis dan sekresi hormon terganggu, serta menyebabkan kegagalan perkembangan embrio.
2. Paparan BPA sebanyak 250 mg/kg berat badan per hari pada tikus dapat mengurangi jumlah folikel primordial, folikel primer, dan folikel prenatal.
3. Paparan BPA sebesar 20 µg/kgBB/hari selama satu minggu pada masa kehamilan tikus betina, memberi dampak berupa terjadinya kelainan besar dalam profase pada proses meiosis, termasuk cacat sinapsis dan peningkatan tingkat rekombinasi.

4. Paparan BPA dapat memengaruhi progresi profase meiosis pertama, dengan mengganggu kerja SCP3 pada saat pembentukan oosit yaitu pada tahap leptoten sehingga mengakibatkan penurunan pada tahap diplotene
5. Paparan BPA secara oral dengan dosis 500 µg/kgBB/hari selama 28 hari mengakibatkan terjadinya penurunan kadar serum estrogen dan hormon anti-Müllerian (AMH) menurun secara signifikan, juga mengakibatkan ekspresi protein AMH di ovarium juga berkurang secara nyata.

1.3 Ruang Lingkup

Berdasarkan identifikasi masalah, maka ruang lingkup penelitian ini berfokus pada pengaruh ekstrak daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker), terhadap distribusi protein SCP3 pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang diinduksi BPA. Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan teknik Imunohistokimia (immunostaining) untuk mengamati distribusi SCP3 pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina setelah diinduksi BPA, serta mengamati distribusi SCP3 tersebut pada ovarium tikus putih betina yang diberi perlakuan ekstrak daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker).

1.4 Batasan Masalah

Penelitian ini dibatasi dengan pemberian ekstrak daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap distribusi protein SCP3 pada proses meiosis di ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina, yang sebelumnya telah diinduksi BPA. Sehingga penelitian akan terbatas pada gambaran oosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina dengan memfokuskan pada marker SCP 3.

1.5 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini, antara lain:

1. Apakah ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) berpengaruh signifikan terhadap berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA?
2. Apakah ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) berpengaruh signifikan terhadap berat ovarium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA?

3. Apakah ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) berpengaruh signifikan terhadap folikel pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA?
4. Apakah ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) berpengaruh signifikan terhadap ekspresi SCP3 pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA?

1.6 Tujuan Penelitian

Berikut adalah tujuan dari dilaksanakannya penelitian ini.

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap berat ovarium pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap folikel pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA.
4. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap SCP3 pada ovarium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi BPA.

1.7 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan beberapa manfaat sebagai berikut:

1. Memberikan gambaran pengaruh BPA terhadap berat badan dan berat ovarium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina.
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap folikel ovarium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang diinduksi BPA.

3. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh daun bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) terhadap ekspresi SCP3 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang diinduksi BPA.
4. Penelitian dapat dijadikan referensi dan acuan terhadap penelitian berikutnya yang berkaitan dengan tanaman bosibosi (*Timonius flavescens* (Jacq.) Baker) dan BPA.

