

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dietilnitrosamin (DEN) merupakan senyawa nitrosamin yang merupakan salah satu karsinogen yang paling banyak terjadi dan sering dijumpai di lingkungan sekitar.¹ Nitrosamin adalah senyawa kimia yang dihasilkan dari reaksi nitrit dengan amin sekunder yang hasilnya bersifat karsinogenik.² Salah satu bahan pengawet berbahaya yang masih banyak digunakan masyarakat adalah senyawa nitrit yang selanjutnya dapat bereaksi dengan amina sekunder di dalam lingkungan dan tubuh manusia membentuk senyawa nitrosamin yang karsinogen.² Senyawa DEN merupakan golongan senyawa nitrosamin yang memberikan dampak negatif bagi tubuh. Senyawa-senyawa ini banyak dijumpai pada bahan pengawet makanan (daging, sosis, kornet dan ikan asin) Sebagian besar makanan yang dikonsumsi telah mengalami pengolahan terlebih dahulu untuk menjadi berbagai bentuk dan jenis makanan. Nitrit adalah senyawa nitrogen yang reaktif, penggunaan bahan ini sudah lazim dilakukan dan semakin meluas karena manfaat nitrit dalam pengolahan makanan yang berfungsi sebagai pemberi cita rasa, mempertahankan warna merah pada daging, dan menghambat pertumbuhan bakteri *Clostridium botulinum*.³

Keamanan batasan penggunaan nitrit sendiri masih sering menjadi kontroversi. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 722/Menkes/Per/IX/1988, batas maksimum penggunaan nitrit yaitu 125 mg/kg (olahan dan awetan).⁴ Nitrosamin merupakan salah satu senyawa yang diduga

dapat menimbulkan kanker, rasa mual, muntah-muntah, pening kepala dan tekanan darah menjadi rendah, lemah otot serta kadar nadi tidak menentu. Senyawa nitrosamin juga banyak dilaporkan cenderung menyerang organ, seperti hati, ginjal, paru-paru, kulit, dan mata.²

Dalam kehidupan modern seperti saat ini banyak dijumpai pemakaian bahan pengawet secara luas. Berdasarkan data dan fakta yang terkait konsumsi daging olahan, konsumsi daging orang Indonesia berkisar 2-3 kg/tahun, namun masih dalam batas aman karena batas wajar konsumsi daging adalah 25 kg/tahun. Nitrosamin dalam daging olahan mempunyai efek kronis yang dapat menyebabkan kanker. *World Health Organization* (WHO) memberikan pernyataan bahwa memakan makanan olahan dapat menyebabkan kanker dari bahan tambahan yang digunakan sebagai pengawet. Laporan tersebut diikuti dengan pernyataan bahwa konsumsi makanan olahan menyumbang risiko kanker sebesar 18%.⁵

Pada penelitian-penelitian sebelumnya, telah dilakukan pemberian DEN 200mg/kgBB selama 42 hari menunjukkan berat hepar relatif meningkat secara signifikan dan terdapat perubahan mikroskopis hepar.⁶ Pemberian DEN pada tikus selama 16 minggu sebanyak 50mg/kgBB menunjukkan adanya fibrosis, kerusakan DNA, penuaan seluler progresif, namun proliferasi sel masih tinggi.⁷ Hasil-hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa DEN dapat mengganggu fungsi hepar dan bahkan menimbulkan kerusakan.

Hepar adalah organ tubuh yang berperan sebagai proteksi terhadap racun dan benda asing yang masuk ke dalam tubuh (detoksifikasi), tetapi tidak semua

bahan dapat didetoksifikasi dengan sempurna, sehingga bahan tersebut tertimbun di dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel hepar. Bagian yang sering mengalami kerusakan akibat bahan toksik adalah vena sentralis, sinusoid, dan sel hepatosit.^{8,9}

Antioksidan alami yang ada pada hepar tidak akan mampu melawan oksidan saat fungsi hepar terganggu sehingga hepar membutuhkan antioksidan eksogen. Salah satu antioksidan eksogen ini adalah terkandung di dalam daun sukun dan madu.^{10,11} Daun sukun dilaporkan memiliki banyak kegunaan karena kandungan senyawa-senyawa berkhasiat dalam tanaman tersebut seperti saponin, polifenol, tanin, asam hidrosianat, asetilkolin, riboflavin dan flavonoid.¹⁰ Daun sukun banyak dimanfaatkan untuk mengobati penyakit hati, hepatitis, sakit gigi, pembesaran limpa, jantung, ginjal, dan infeksi kulit.¹² Daun sukun juga dapat menetralkan racun yang ada dalam makanan.¹³ Madu sendiri memiliki banyak peranan antara lain sebagai sumber nutrisi yang bernilai tinggi, mereduksi inflamasi dan udem, regenerasi jaringan, membantu proses koagulasi, menstabilkan tekanan darah, meningkatkan imunitas, menguatkan kerja hepar dan jantung dan dapat menurunkan kadar kolesterol yang berbahaya, serta sebagai antioksidan.¹⁴ Madu diketahui memiliki kandungan asam organik, mineral, vitamin, serta kaya akan zat-zat aktif yang berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan.¹⁴

Daun sukun dapat mencegah kerusakan sel hepar akibat paparan *cadmium*, *carbon tetrachloride* (CCL₄) dan senyawa oksidan lainnya sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, sehingga daun sukun merupakan salah satu hepatoprotektif yang dibuktikan pada penelitian mengenai efek daun

sukun terhadap hepar yang diinduksi CCL₄, terjadi penurunan aktivitas SGOT dan SGPT seiring dengan peningkatan dosis dan lama waktu pemberian ekstrak daun sukun.^{10,12} Madu dapat mencegah kerusakan sel hepar akibat paparan paracetamol, asap kendaraan bermotor, natrium siklamat, natrium diklofenak sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian mengenai efek protektif madu terhadap hepar yang diinduksi parasetamol terjadi penurunan degenerasi lemak yang signifikan.¹⁵

Ekstrak daun sukun dan madu dapat menjadi solusi permasalahan dalam mengantisipasi adanya efek negatif dari DEN khususnya terhadap hepar berdasarkan potensi yang telah dibuktikan dari penelitian-penelitian sebelumnya. Banyak keluhan dimana ketika ekstrak daun sukun dikonsumsi rasanya sangat pahit, sehingga untuk menimbulkan cita rasa manis ditambahkan dengan madu yang mayoritasnya banyak disukai orang karena rasanya yang manis. Madu juga memiliki antioksidan yang mampu berinteraksi secara sinergis di dalam hepar, sehingga bisa meningkatkan efektivitasnya. Penelitian ini menjadi relevan karena belum pernah ada penelitian yang membahas mengenai efek protektif ekstrak daun sukun yang ditambah madu terhadap hepar yang diinduksi dietilnitrosamin. Ekstrak daun sukun dan madu memiliki antioksidan yang mampu berinteraksi secara sinergis dengan antioksidan alami dalam hepar untuk menangkal oksidan dan meningkatkan fungsi hepar, sehingga diharapkan dapat digunakan secara efektif sebagai agen antioksidan yang protektif terhadap hepar.

1.2 Permasalahan Penelitian

Apakah pemberian ekstrak daun sukun yang ditambah madu dapat berpengaruh terhadap derajat fibrosis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi DEN.

1.3 Tujuan Penulisan

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian ekstrak daun sukun yang ditambah madu terhadap derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan yang diinduksi DEN.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah

1. Mengamati gambaran derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan yang diinduksi DEN.
2. Mengamati gambaran derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan yang diinduksi DEN kemudian diberi ekstrak daun sukun.
3. Mengamati gambaran derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan yang diinduksi DEN kemudian diberi ekstrak daun dan madu.
4. Mengamati perbedaan gambaran derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan antara yang diinduksi DEN dan yang diberi ekstrak daun sukun dan ditambah madu.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Memberikan data ilmiah mengenai ekstrak daun sukun dan madu sebagai agen protektor terhadap hepar dan sebagai antioksidan yang dapat melawan radikal bebas.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk dokter dan tenaga kesehatan lain dalam memanfaatkan ekstrak daun sukun dan madu yang berpotensi sebagai agen protektor dan terapi masalah kesehatan.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

1. Memberikan informasi bagi masyarakat mengenai pengaruh buruk DEN yang ada pada makanan terhadap organ tubuh manusia khususnya hepar.
2. Sebagai bahan informasi bagi masyarakat mengenai terkait potensi ekstrak daun sukun dan madu terhadap mekanisme dalam mengurangi pengaruh buruk DEN.

1.4.4 Manfaat untuk Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian-penelitian berikutnya dalam berbagai lintas disiplin ilmu.

1.5 Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian mengenai daun sukun terhadap gambaran mikroskopis organ tubuh seperti hepar, ginjal, dan lambung telah dipublikasikan. Namun belum ada penelitian yang membahas tentang pengaruh pemberian ekstrak daun sukun yang ditambah madu terhadap gambaran mikroskopis hepar berupa finrosis pada tikus wistar jantan yang diinduksi DEN. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan mengenai pengaruh daun sukun, madu dan dietilnitrosamin terhadap organ-organ pada tikus ataupun mencit dapat dilihat pada tabel 1:

Tabel 1. Tabel Orisinalitas

	PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
1	R. Balan, R. Rajendran, P. Thandavamoorthy, D. Thiruvengadam. <i>Carvacrol attenuates N-nitrosodiethylamine induced liver injury in experimental Wistar rats</i> . Food Science and Human Wellness (2015) ⁶	Penelitian eksperimental menggunakan tikus wistar jantan galur albino dengan BB 170-180g. Dibagi dalam 4 kelompok: Kelompok I tikus kontrol normal, dengan diet standar dan air minum Kelompok II tikus diberi air minum pertama untuk 13 hari, dan pada hari ke-14 dan 28 diberikan dosis tunggal DEN (200 mg / kg berat badan, intraperitoneal menggunakan saline) dan dipelihara selama 42 hari. Kelompok III Tikus diobati dengan Carvacrol dalam seminggu dengan dosis 15 mg / kg berat badan (berdasarkan studi fiksasi dosis efektif) selama 4 minggu, berfungsi sebagai kontrol obat Kelompok IV diobati dengan Carvacrol (15 mg / kg berat badan) pada hari-hari alternatif DEN diinduksi kelompok tikus dari hari ke-14 sampai akhir masa percobaan.	Pada kelompok 2, berat hati relatif meningkat secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok 1 dan ada penurunan yang signifikan dalam berat hati pada Carvacrol diperlakukan kelompok 4 bila dibandingkan dengan kelompok 2. Selama percobaan, semua tikus menunjukkan toleransi yang lebih besar untuk pengobatan dengan Carvacrol.
2	Ruth Pacheco-Riveraa,g, Samia Fattel-Fazendaa, <i>et al. Double staining of β-galactosidase with fibrosis and cancer markers reveals the chronological appearance of senescence in liver carcinogenesis induced by diethylnitrosamine</i> . Toxicology Letters Vol 241(2016) ⁷	Penelitian eksperimental menggunakan 344 tikus dengan bobot 180-200 g. Tikus diberi makan dengan Labdiet 5008 kemudian tikus disuntik intraperitoneal dengan DEN yang dilarutkan dalam air pada 50 mg / kg berat badan seminggu sekali selama 16 minggu	Setelah 10 minggu administrasi DEN, terlihat jelas lesi nodular dengan diameter hingga 3 mm, dan jumlah nodul hati secara meningkat tergantung waktu. Di Minggu 14, banyak nodul dan tumor yang terus meningkat sampai minggu 16. daerah tumoral kongestif diamati dalam jaringan pada minggu 18.

PENELITI DAN JUDUL	METODE	HASIL
<p>3 Oluwatosin Adekunle Adaramoye, Olubukola Oyebimpe Akanni. <i>Modulatory effects of methanol extract of Artocarpus altilis (Moraceae) on cadmium-induced hepatic and renal toxicity in male Wistar rats</i>. Pathophysiology, Volume 23, 2016¹⁰</p>	<p>Penelitian eksperimental menggunakan 30 tikus wistar jantan dengan berat 150-180g. Secara acak dibagi 6 kelompok dengan masing-masing 5 tikus. Kelompok I (kontrol) menerima obat (Corn Oil), kelompok II (Cd) yang diterima Kadmium klorida dengan dosis 1,5 mg / kg intraperitoneal, kelompok III (QE + Cd) menerima quercetin (25 mg / kg , po) dan Cd, kelompok IV (AA + Cd) menerima Artocarpus altilis (200mg / kg po) dan Cd, kelompok V (QE) menerima quercetin dan kelompok VI (AA) menerima Artocarpus altilis saja. AA dan QE dilarutkan dalam minyak jagung dan diberikan setiap hari selama 3 minggu berturut-turut sementara tikus yang terkena dua dosis Cadmiu m chloride (dilarutkan dalam air suling) pada 72 jam terakhir.</p>	<p>Pemberian daun sukun meningkatkan perbaikan secara signifikan ($p < 0,005$) pada urea, kreatinin, dan ALT. Kadar indeks lipid mendekati normal pada jaringan.</p>
<p>4 Sri Oktavia, et al. <i>Hepatoprotective activity of Breadfruit Leaf Extract (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg) against CCl4 -Induced Liver Damage</i>. Skripsi Fakultas Farmasi UNAND. 2015.¹²</p>	<p>Jenis penelitian eskperimental menggunakan hewan coba mencit putih jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram sebanyak 45 ekor. Hewan diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan. 45 ekor tikus dibagi dalam 5 kelompok, terdiri dari kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dosis 125mg/KgBB, 250mg/KgBB, 500mg/KgBB.</p>	<p>Ekstrak daun sukun memiliki aktivitas hepatoprotektor yang dapat menurunkan aktivitas SGOT SGPT pada mencit putih jantan yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl4) dengan dosis yang efektif adalah dosis 500 mg/kg BB, dengan lama pemberian selama 29 hari.</p>
<p>5 Tanvir EM, Afroz R, et al. <i>Honey has a protective effect against chlorpyrifos induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture</i>. <i>European Journal of Integrative Medicine</i>. 2015.¹¹</p>	<p>Penelitian eksperimental menggunakan tikus Wistar betina (n = 24) usia 16-24 minggu dan berat 160-180 g, secara acak dibagi menjadi empat kelompok berikut: 1) kontrol 2) madu-diobati (3,0 g / kg) 3) CPF-diobati (5,4 mg / kg) dan 4) madu (3,0 g / kg) + CPF (5,4 mg / kg) perawatan. Semua dosis diberikan setiap hari melalui gavage/oral selama 4 minggu</p>	<p>Pemberian madu dinyatakan memiliki potensi pelindung untuk toksisitas hati akibat CPF.</p>

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya terletak pada variabel penelitian. Variabel yang diteliti adalah dietilnitrosamin, ekstrak daun sukun, madu, dan gambaran derajat fibrosis pada tikus wistar jantan.