

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Terdapat 6 kelompok antioksidan yang digunakan sebagai bahan tambahan makanan, salah satu contohnya adalah *Butylated hydroxytoluene* (BHT).¹ BHT merupakan antioksidan yang umum digunakan dalam bahan makanan. BHT, juga disebut *2,6-di-tert-butyl-p-kresol* atau *2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol*, memiliki berat molekul 220,34, yang terdiri dari 81,76% karbon, 10,98% hidrogen, 7,26% oksigen, dan rumus kimia C₁₅H₂₄O.

Penggunaan bahan tambahan pangan (BTP) dalam proses produksi pangan perlu diwaspadai bersama, baik oleh produsen maupun konsumen. Dampak penggunaannya dapat berakibat positif maupun negatif bagi masyarakat. Penyimpangan dalam penggunaannya akan membahayakan kita bersama, khususnya generasi muda sebagai penerus pembangunan bangsa. Di bidang pangan kita memerlukan sesuatu yang lebih baik untuk masa yang akan datang, yaitu pangan yang aman untuk dikonsumsi, lebih bermutu, lebih bergizi, dan lebih mampu bersaing dalam pasar global. Kebijakan keamanan pangan (*food safety*) dan pembangunan gizi nasional (*food nutrient*) merupakan bagian integral dari kebijakan pangan nasional, termasuk penggunaan bahan tambahan pangan.

Antioksidan adalah zat yang memperpanjang waktu penyimpanan bahan pangan dengan melindungi mereka terhadap kerusakan yang disebabkan oleh oksidasi, seperti ketengikan lemak dan perubahan warna.¹ BHT digunakan dalam

enriched rice, margarin, *dehydrated potato shreds*, sereal sarapan, *potato flakes*, *potato granules*, dan permen karet. BHT juga ditambahkan ke makanan hewan, seperti tepung ikan dalam pakan ayam.² BHT menghambat kerusakan oksidatif yang menyebabkan makanan menjadi tengik selama proses distribusi dan penyimpanan makanan, sehingga banyak digunakan pada industri makanan modern/cepat saji sekarang ini.^{3,4}

Paru merupakan salah satu organ yang fungsinya sangat penting dalam kehidupan manusia. Paru mempunyai fungsi penting dimana terjadi pertukaran oksigen dan karbon dioksida yang kemudian oksigen ini akan digunakan sebagai bahan bakar dalam proses metabolisme tubuh.

BHT mempunyai beberapa efek samping berbahaya apabila dikonsumsi dalam jumlah tertentu. Pada penelitian sebelumnya, terdapat beberapa efek pada organ tikus apabila terpapar agen ini secara kronik, antara lain adalah hepar, ginjal, kelenjar tiroid, kelenjar adrenal, darah, kulit, dan paru.^{3,5} Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian BHT dapat menyebabkan kerusakan sementara pada paru karena destruksi sel alveolar tipe I. Paru dari tikus yang diinduksi dengan BHT menunjukkan kerusakan alveoli dengan edema masif dan perdarahan.⁴ Cedera paru akut dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi dan ditandai dengan kerusakan alveolar difus, peradangan, fibrosis, dan hipoksemia. BHT telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya dapat mengakibatkan cedera paru pada hewan coba mencit.⁶

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian BHT dosis bertingkat secara per oral terhadap gambaran histopatologis paru pada tikus *Wistar*.

1.2 Rumusan masalah

1.2.1 Permasalahan Umum

Bagaimana pengaruh pemberian *butylated hydroxytoluene* (BHT) dosis bertingkat secara per oral terhadap gambaran histopatologi paru tikus *Wistar*?

1.2.2 Permasalahan Khusus

- a. Apakah terdapat perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok pemberian dosis sebesar $\frac{1}{2}$ LD 50 dengan kelompok kontrol?
- b. Apakah terdapat perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok pemberian dosis sebesar LD 50 dengan kelompok kontrol?
- c. Apakah terdapat perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok pemberian dosis sebesar 2 kali LD 50 dengan kelompok kontrol?
- d. Apakah terdapat perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok dengan pemberian dosis sebesar $\frac{1}{2}$ LD 50 dengan kelompok pemberian dosis sebesar LD 50?
- e. Apakah terdapat perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok dengan pemberian dosis sebesar $\frac{1}{2}$ LD 50 dengan kelompok pemberian dosis sebesar 2 kali LD 50?

- f. Apakah terdapat perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok dengan pemberian dosis sebesar LD 50 dengan kelompok pemberian dosis sebesar 2 kali LD 50?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *butylated hydroxytoluene* (BHT) dosis bertingkat secara per oral terhadap gambaran histopatologi paru tikus *Wistar*.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengetahui terdapat atau tidaknya perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok pemberian dosis sebesar $\frac{1}{2}$ LD 50 dengan kelompok kontrol.
- b. Mengetahui terdapat atau tidaknya perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok pemberian dosis sebesar LD 50 dengan kelompok kontrol.
- c. Mengetahui terdapat atau tidaknya perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok pemberian dosis sebesar 2 kali LD 50 dengan kelompok kontrol.
- d. Mengetahui terdapat atau tidaknya perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok dengan pemberian dosis sebesar $\frac{1}{2}$ LD 50 dengan kelompok pemberian dosis sebesar LD 50.
- e. Mengetahui terdapat atau tidaknya perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok dengan pemberian

dosis sebesar $\frac{1}{2}$ LD 50 dengan kelompok pemberian dosis sebesar 2 kali LD 50.

- f. Mengetahui terdapat atau tidaknya perbedaan bermakna destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit pada kelompok dengan pemberian dosis sebesar LD 50 dengan kelompok pemberian dosis sebesar 2 kali LD 50.

1.4 Manfaat penelitian

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi bukti pengaruh pemberian *butylated hydroxytoluene* (BHT) dosis bertingkat secara per oral terhadap gambaran histopatologi paru pada tikus *Wistar*.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi tambahan untuk penelitian-penelitian selanjutnya terkait gambaran histopatologis paru pada kasus toksisitas *butylated hydroxytoluene* (BHT).
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi pada masyarakat mengenai akibat paparan *butylated hydroxytoluene* (BHT).
- d. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuat pihak produsen makanan untuk memperhatikan efek samping penggunaan *butylated hydroxytoluene* (BHT) sebagai bahan tambahan makanan.
- e. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuat pihak produsen makanan untuk menggunakan bahan tambahan makanan yang lebih aman dibandingkan dengan *butylated hydroxytoluene* (BHT).

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya

No.	Nama dan Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	G.Chevillard, Z.Nouhi, D.Anna et al. <i>Nrf3-deficient mice are not protected against acute lung and adipose tissue damages induced by butylated hydroxytoluene</i>	Penelitian eksperimental menggunakan mencit betina dengan defisiensi gen <i>Nrf3</i> (129S6/SvEvTac) dan <i>Wild Type</i> usia 10 minggu yang diberikan BHT sebanyak 100 µL secara <i>gavage</i> dengan dosis 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB yang didispersikan ke dalam minyak jagung sebagai <i>transport</i> . Diberi perlakuan selama 3 hari dan diobservasi setelah 3 hari.	Hasil penelitian menunjukkan paparan BHT baik pada mencit <i>Wild Type</i> maupun <i>Nrf3</i> menyebabkan peningkatan sebesar 2,6 kali lipat pada <i>lung-to-body weight ratio</i> serta gambaran mikroskopik berupa kerusakan alveolar dengan pneumonia interstitial dan pendarahan multifokal. Lesi pada paru ditandai dengan kerusakan sel epitel alveolus, eksudasi protein dalam ruang alveolus dengan hiperplasia pneumosit tipe II, <i>foamy alveolar macrophages</i> , pendarahan alveolus dan

			infiltrasi perivaskular dari sel-sel inflamasi.
2.	C. Shearn, K. Fritz, J. Thompson. <i>Protein damage from electrophiles and oxidants in lungs of mice chronically exposed to the tumor promoter butylated hydroxytoluene</i>	Penelitian eksperimental menggunakan mencit BALB/cBy jantan berusia 4-6 minggu yang dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit. Semuanya diinjeksi secara intraperitoneal dengan BHT sebanyak 150 mg/KgBB yang didispersikan dalam 100 μ L minyak jagung. Kelompok kontrol diinjeksi dengan minyak jagung. Semua tikus diinjeksi pada hari ke 7; salah satu kelompok dilakukan terminasi pada hari ke 10, sedangkan kelompok yang lainnya mendapatkan injeksi tambahan pada hari 14 dan 21 lalu kemudian dilakukan terminasi pada hari ke 24.	Hasil penelitian menunjukkan efek pemberian BHT meningkatkan level karbonil menjadi 3 kali lipat pada mencit yang masuk dalam kelompok 10 hari dan 6 kali lipat pada kelompok 24 hari. Selain itu terjadi juga peningkatan HNE pada <i>cytosolic protein</i> di paru yang lebih besar pada mencit yang dipapar BHT selama 24 hari.

Berdasarkan Tabel 1, penelitian penulis memiliki perbedaan dengan penelitian sebelumnya. Perbedaan tersebut terletak pada:

a) Hewan coba yang digunakan

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian pertama adalah mencit betina dengan defisiensi gen *Nrf3*, sedangkan pada penelitian kedua hewan coba yang digunakan adalah mencit BALB/cBy jantan. Sementara, pada penelitian yang akan dilakukan akan digunakan hewan coba berupa tikus *Wistar* jantan.

b) Dosis yang digunakan dan cara pemberian

Dosis yang digunakan dalam penelitian pertama adalah sebesar 400 mg/kgBB secara intraperitoneal, sedangkan pada penelitian kedua dosis yang digunakan adalah sebesar 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Sementara, penelitian yang akan dilakukan akan menggunakan perbandingan dosis LD-50 per oral, $\frac{1}{2}$ x dosis LD-50, dan 2 x dosis LD-50 yaitu berturut-turut sebesar 600 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 1200 mg/kgBB.