

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paparan mikotoksin pada makanan, pakan, dan produk hasil pertanian telah muncul sebagai masalah yang menjadi perhatian serius, karena zat racun ini dapat menyebabkan berbagai jenis keracunan dan, akibatnya, beragam masalah kesehatan dari masalah akut dan kronis hingga menyebabkan kasus kematian pada hewan dan manusia. Mikotoksin adalah kontaminan alami makanan dan produk pertanian di seluruh dunia. Metabolit sekunder ini dihasilkan oleh jamur toksigenik yang tergolong spesies jamur yang dapat menghasilkan satu atau lebih mikotoksin. Mikotoksin dapat diproduksi oleh beberapa spesies jamur; misalnya, aflatoksin dan okratoksin diproduksi oleh lebih dari satu spesies jamur, dan ini berkontribusi pada keberadaan mikotoksin sepanjang tahun (Omatayo *et al*, 2018). Berdasarkan data dari Direktorat Kesehatan Lingkungan dan *Public Health Emergency Operation Center* (PHEOC) Kementerian Kesehatan (Kemenkes), pada tahun 2017 telah mencatat kejadian luar biasa keracunan pangan berjumlah 163 kejadian, dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 0,1% (Saefulm, 2020).

Menurut Awuchi *et al*, (2022) memanen hasil pertanian yang belum matang sangatlah rentan terhadap infeksi jamur, terlebih lagi hasil panen diperlakukan dengan suasana fungisida atau kelembaban sehingga ancaman mikotoksin tidak terhindarkan. Mikotoksin adalah entitas metabolik toksik yang terbentuk dengan baik yang dihasilkan ketika jamur menyerang produk pertanian, dan ini terjadi terutama ketika kondisinya menguntungkan. Paparan mikotoksin dapat langsung terjadi melalui konsumsi makanan dan pakan yang terinfeksi; manusia juga dapat terpapar secara tidak langsung dengan mengonsumsi hewan yang diberi pakan yang terinfeksi. Di antara ratusan mikotoksin yang diketahui manusia, sekitar segelintir yang paling memprihatinkan karena keberadaannya dalam makanan dan efeknya yang parah pada kesehatan manusia. Toksisitas mikotoksin berdampak pada genom seluler manusia. Seiring dengan pentingnya toksisitas mikotoksin dan mekanisme toksikologinya, ada masalah kesehatan terkait yang timbul dari paparan racun ini, termasuk kerusakan DNA, kerusakan ginjal, mutasi DNA/RNA, gangguan pertumbuhan pada anak-anak, dan modifikasi gen, dan gangguan kekebalan. Mikotoksin adalah senyawa metabolik toksik yang dihasilkan oleh beberapa kapang. Banyak mikotoksin memiliki stabilitas kimia dan dapat bertahan dari kerasnya yang dihadapi di seluruh rantai pasokan makanan. Mikotoksin yang paling umum menjadi perhatian manusia dan ternak termasuk aflatoksin, citrinin, ochratoxins, fumonisin, patulin, zearalenone, dan nivalenol, deoxynivalenol, fumonisin, dan alkaloid ergot (Awuchi *et al*, 2022).

Beberapa di antaranya telah diklasifikasikan oleh organisasi kesehatan dunia (WHO) sebagai karsinogen manusia. Sebagian besar mikotoksin yang diketahui saat ini dikelompokkan berdasarkan aktivitas toksiknya dalam kondisi kronis, menjadi mikotoksin mutagenik, karsinogenik, atau teratogenik. Misalnya, aflatoksin yang terjadi secara alami diklasifikasikan sebagai karsinogen manusia (Kelompok 1); ochratoxins dan fumonisin diklasifikasikan sebagai kemungkinan karsinogen manusia (Grup 2B), sedangkan trichothecenes dan zearalenone tidak diakui sebagai karsinogen manusia (Grup 3). Namun, hampir semua mikotoksin dapat menyebabkan satu atau lebih masalah kesehatan utama. Selain itu, beberapa mikotoksin ini menekan sistem kekebalan tubuh, sehingga membuat konsumen menghadapi ancaman kesehatan (Omatayo *et al*, 2018).

Aflatoksin merupakan salah satu mikotoksin yang diproduksi beberapa spesies *Aspergillus*, terutama *Aspergillus parasiticus* dan *Aspergillus flavus*, yang sebagian besar terkait

dengan komoditas pertanian yang dibudidayakan di daerah tropis dan subtropics misalnya kacang tanah rempah, kapas, jagung, pistachio, dan lain-lain. Toksin ini dapat mengganggu sintesis protein, karsinogenik, mutagenik, hepatotoksik, nefrotoksik, menghambat pembersihan partikel paru-paru, merusak system makrofag, meningkatkan sensitivitas terhadap endotoksin bakteri, pertumbuhan anak yang terhambat, menurunkan daya tahan tubuh (Awuchi *et al*, 2022), cedera otot jantung dan ginjal (Yilmaz *et al*, 2018). Pada tahun 2015 Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan estimasi pertama beban penyakit global dan regional karena 31 bahaya pencemaran makanan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap tahun, 1 dari 10 orang sakit akibat makanan yang terkontaminasi mikroba atau bahan kimia, mengakibatkan 600 juta penyakit, 420.000 kematian, dan hilangnya 33 juta tahun hidup sehat secara global (Pires *et al*, 2021).

Keamanan pangan masih menjadi persoalan serius di Indonesia, pasalnya hingga saat ini masih banyak kejadian luar biasa akibat keracunan pangan. Fitriani, (2021) menyatakan pangan yang aman dan bermutu merupakan hak asasi setiap manusia, tidak terkecuali pangan yang dihasilkan oleh Industri Rumah Tangga Pangan (IRTP). Cara Produksi Pangan Yang Baik (CPPB) merupakan salah satu faktor penting untuk memenuhi standar mutu atau persyaratan keamanan pangan yang ditetapkan untuk pangan. Menurut Perka BPOM nomor HK.03.1.23.04.12.2206 TAHUN 2012 tentang CPPB, Keamanan Pangan adalah kondisi dan upaya yang diperlukan untuk mencegah pangan dari kemungkinan cemaran biologis, kimia dan fisik yang dapat mengganggu, merugikan dan membahayakan kesehatan manusia (Fitriani, 2021). Menurut Harsi Dewantari Kusumaningrum, (2020) salah satu masalah utama keamanan pangan adalah cemaran mikroba karena kondisi hygiene dan sanitasi, oleh sebab itu diperlukan perbaikannya serba adanya upaya pencegahan terhadap keracunan yang disebabkan mikroba (Saefulm, 2020).

Antioksidan telah digunakan sebagai aditif makanan untuk melindungi terhadap degradasi oksidatif, dan juga diketahui menghambat pertumbuhan jamur dan produksi mikotoksin yang terkait dengan beberapa spesies *Fusarium* toksigenik. Beberapa senyawa alami (vitamin, provitamin, karotenoid, polifenol, dan mikronutrien) dan sintetis tampaknya memiliki efek kemo-protektif terhadap mikotoksin umum (Neff *et al*, 2018). Terong yang dikenal dengan nama ilmiah *Solanum melongena* L. merupakan komoditas tanaman sayuran populer yang disukai oleh banyak orang, dan banyak dipergunakan sebagai obat tradisional di Cina yang berkhasiat sebagai anti inflamasi, anti oksidan, anti virus, anti bakteri, dan anti kanker. Amida dan fenilpropanoid adalah dua konstituen utama pada terong. Empat amida yang memiliki efek terapi dan aktivitas antisitotoksik pada terong, antara lain (1) n-trans-p-coumaroyltyramine, (2) n-trans-p-coumaroyloctopamine, (3) n-trans-p-coumaroylnoradrenline, (4) n-trans-feruloyloctopamine, dan asam neoklorogenik fenilpropanoid. Metabolisme amida dan fenilpropanoid terutama terlibat dalam reaksi hidroksilasi, metilasi, glukoronidasi, atau sulfasi, sehingga dapat menjelaskan dasar mekanisme farmakodinamik metabolit 1-5 yang teridentifikasi pada terong dapat dihidroksilasi oleh enzim CYP-450.

Lelario *et al*, (2019) berpendapat kandungan flavonoid, alkaloid (amida dan glikoalkaloid), asam fenolik, dan steroid sebagai komponen kimia utama dan esensial dalam terong yang sangat membantu pada pengobatan penyakit kanker seperti kanker hati, kanker servik, kanker payudara, dan penyakit Bowen, menghambat perkembangan siklus sel pada fase “S”, menginduksi apoptosis sel secara progresif, menghambat perkembangan pathogen. Li *et al*, (2018) telah membuktikan kandungan N-trans-coumaroyltyramine, n-trans-feruloyltyramine, dan n-trans-feruloyloctopamine pada terong dapat menunjukkan aktivitas pembersihan radikal yang efektif. Zielinski *et al*, (2020) membuktikan senyawa fenilpropanoid asam neoklorogenik pada terong memiliki aktivitas

antioksidan dengan menggunakan tiga metode, antara lain ABTS, DPPH, dan FRAP (Song *et al*, 2021).

Kandungan o-Difenol: O₂-oksidoreduktase (EC 1.14.18.1), polifenol oksidasi (PPO) pada terong adalah enzim yang mengandung tembaga yang mengkatalisis hidrosilasi monofenol dan oksidasi difenol menjadi o-kuinon. Enzim diperkirakan mengkatalisis reaksi yang mendorong penyembuhan luka, mencegah atau mengurangi infeksi sementara atau mengurangi tingkat infeksi, kandungan flavonoid, tropane, glycoalkaloid, arginine, lanosterol, gramisterol, dan asam aspartate sebagai konstituen penting yang bermanfaat aktivitas analgetik, antipiretik, antioksidan, antiinflamasi, antiasma, hipolipidemik, hipotensi, antiplatelet, aktivitas penghambatan reaksi anafilaksis, asetilkolin yang melimpah pada terong sangat efektif sebagai anti hipertensi (Yamaguchi *et al*, 2019).

Berdasarkan latar belakang bahaya terkontaminasi aflatoksin secara kronis dan menimbulkan banyak masalah bagi kesehatan terutama hati, jantung dan ginjal, dan antioksidan pada terong yang mampu mengatasi stress oksidatif yang disebabkan oleh aflatoksin, maka peneliti akan melakukan uji neproprotektif ekstrak etanol kulit terong terhadap toksik ginjal yang diinduksi AFB₁, dengan pengamatan terhadap tikus Wistar jantan yang terinduksi, dengan melakukan pemeriksaan (1) scrining masalah ginjal (urea dan kreatinin plasma), (2) menilai fungsi ginjal (a. menilai fungsi glomerulus: uNGAL, (3) menilai cedera tubulus renalis proximal KIM-1.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

1. Apakah EEKT dapat memperbaiki masalah dan fungsi ginjal pada tikus nefrotoksis akibat induksi AFB₁ pada penelitian secara *invivo*.
2. Apakah EEKT memiliki kandungan zat yang bermanfaat untuk perlindungan terhadap ginjal, melalui pemeriksaan *phytochemical*.
3. Apakah EEKT berpengaruh pada kerusakan ginjal akibat induksi AFB₁.
4. Berapakah dosis efektif EEKT yang mempunyai aktivitas nefroprotektif.
5. Apakah EEKT lebih efektif melindungi ginjal dibandingkan dengan kontrol positif (Vitamin C).
6. Apakah kenaikan kadar NGAL, uKIM-1, dan KIM-1 berhubungan dengan cedera ginjal akibat induksi AFB₁.

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui aktivitas nefroprotektif EEKT secara *in vivo*.
2. Mengetahui pengaruh EEKT terhadap kadar ureum, creatinine, asam urat, uNGAL pada tikus nephrotoksik yang diinduksi AFB₁.
3. Mengetahui kandungan zat gizi pada EEKT yang berpengaruh pada nefroprotektif berdasarkan pemeriksaan fitokimia.
4. Mengetahui perubahan histopathology ginjal setelah pemberian EEKT.
5. Mengetahui jumlah dosis EEKT yang paling efektif untuk fungsi nefroprotektif.
6. Mengetahui perbandingan efektifitas nefroprotektif EEKT dengan kontrol positif (Vitamin C).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui persamaan dan perbedaan antar kelompok uji melalui pengujian statistik.

2. Mengetahui hubungan biomarker cedera ginjal akut dan kronis urin

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat penelitian ini adalah untuk memperoleh informasi tentang pengaruh ekstrak etanol kulit terong (EEKT) terhadap kadar serum ureum, creatinine, elektrolit darah, Cystin-C, uKIM-1, NGAL, KIM-1 serta proteinuria pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang di induksi AFB1.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol kulit terong (EEKT) untuk dapat mengurangi kadar serum ureum, creatinine, asam urat dan *creatinine clearance*.
3. Menemukan metode dan menambah inventaris tanaman yang mampu sebagai sitoprotektif jaringan terhadap toksisitas AFB1.
4. Pengembangan Ekstrak etanol kulit terong (EEKT) menjadi salah satu sediaan herbal berstandar dengan efek nefroprotektif.
5. Menilai efek toksisitas yang diakibatkan AFB1 terhadap gangguan ginjal.
6. Memberikan rekomendasi terhadap pelaksanaan pemeriksaan uji laboratorium terhadap masalah gangguan ginjal yang disebabkan toksisitas zat AFB1.
7. Memberikan interpretasi data laboratorium, sehingga dapat menyajikan informasi yang berharga bagi penelitian yang akan datang, sehingga penelitiannya dapat memberikan implikasi klinik yang bermanfaat.