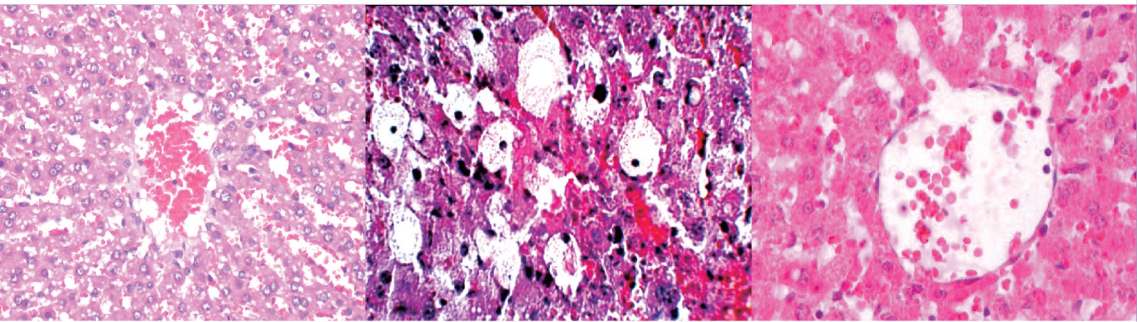


dr. MEUTIA MAULINA, M.Si

ZAT-ZAT YANG MEMPENGARUHI  
**HISTOPATOLOGI HEPAR**



Editor: dr. Al-Muqsith, M.Si

**UNIMAL PRESS**

**ZAT ZAT YANG MEMPENGARUHI  
HISTOPATOLOGI  
HEPAR**



universitas  
**MALIKUSSALEH**

**dr. MEUTIA MAULINA, M.Si**

# **ZAT ZAT YANG MEMPENGARUHI HISTOPATOLOGI HEPAR**

**UNIMAL PRESS**

Judul: **ZAT ZAT YANG MEMPENGARUHI HISTOPATOLOGI HEPAR**  
X + 88 hal., 15 cm x 23 cm

Cetakan Pertama: September, 2018  
Hak Cipta © dilindungi Undang-undang. *All Rights Reserved*

Penulis:  
**dr. MEUTIA MAULINA, M.Si**

Perancang Sampul:  
Penata Letak: **Eriyanto**  
Pracetak dan Produksi: **Unimal Press**

Penerbit:

**UNIMAL PRESS**

Unimal Press  
Jl. Sulawesi No.1-2  
Kampus Bukit Indah Lhokseumawe 24351  
PO.Box. 141. Telp. 0645-41373. Fax. 0645-44450  
Laman: [www.unimal.ac.id/unimalpress](http://www.unimal.ac.id/unimalpress).  
Email: [unimalpress@gmail.com](mailto:unimalpress@gmail.com)

ISBN 978-602-464-042-2



ISBN: **978-602-464-042-2**

*Dilarang keras memfotocopy atau memperbanyak sebahagian atau seluruh buku ini tanpa seizin tertulis dari Penerbit*

## Kata Pengantar

Segala puji bagi Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat, kasih sayang dan petunjukNya, sehingga penulis masih dapat berkarya. Shalawat dan salam selalu tercurahkan kepada Rasulullah SAW, para sahabat dan keluarganya, sehingga dengan perjuangan beliau kita dapat merasakan nikmat iman dan islam serta dapat merasakan perkembangan ilmu pengetahuan untuk kemaslahatan umat manusia.

Buku ini membahas tentang zat-zat yang dapat mempengaruhi histopatologi hepar (hati). Histopatologi merupakan kelainan struktur histologi (jaringan normal). Histopatologi hepar dapat disebabkan oleh berbagai paparan zat toksik, karena hepar merupakan organ penting yang berperan dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi. Tingginya paparan zat-zat toksik yang masuk ke dalam tubuh dapat menurunkan kemampuan hepar untuk mengeliminasi zat toksik, sehingga hepar sangat rentan terhadap pengaruh zat-zat toksik dan merupakan organ tubuh yang sering mengalami kerusakan dan kelainan struktur histologi.

Zat-zat toksik yang dapat mempengaruhi histopatologi hepar yang dibahas dalam buku ini adalah zat-zat yang sering dijumpai pada kehidupan sehari-hari seperti zat kimia (karbon tetraklorida/ $\text{CCl}_4$ ), penyedap masakan sintesis (monosodium glutamat/MSG), pewarna makanan sintesis (tartrazine dan sunset yellow FCF) dan logam berat (plumbum/Pb). Pembahasan mengenai efek toksisitas zat-zat tersebut berhubungan dengan mekanisme biokimiawi seluler yang mendasari perubahan struktur histologi hepar baik berupa degenerasi, maupun nekrosis sel hepar (hepatosit). Histopatologi hepar akibat paparan zat-zat toksik tersebut perlu untuk dikaji karena histopatologi hepar yang terjadi dapat menyebabkan gangguan fungsi hepar dan mendasari timbulnya berbagai penyakit hepar.

Buku ini diperuntukan bagi semua kalangan khususnya mahasiswa kedokteran dan kesehatan yang sebelumnya sudah memiliki pengetahuan dasar ilmu histologi dan patologi anatomi. Untuk memudahkan pemahaman mengenai isi buku yang ditulis, bahasa yang digunakan lebih mudah dimengerti dan diperjelas dengan gambar dari literatur yang sudah tersedia. Uraian tentang substansi buku ini diperoleh dari berbagai hasil penelitian dan literatur.

Penulis berharap buku ini dapat membantu menambah wawasan pembaca mengenai histopatologi hepar dan zat-zat yang dapat mempengaruhinya. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam menyusun buku ini, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk penyempurnaan buku ini.

Ucapan terimakasih penulis yang tak terhingga kepada keluarga yang telah mendoakan dan memberikan kasih sayang sehingga penulis memperoleh kekuatan untuk terus berkarya. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Unimal Press yang telah memberikan hibah untuk penerbitan buku ini.

Lhokseumawe, September 2018  
Penulis,

dr. Meutia Maulina, M.Si

# Daftar Isi

|   |      |
|---|------|
| Kata Pengantar .....  | v    |
| Daftar Isi .....  | vii  |
| Daftar Tabel.....   | viii |
| Daftar Gambar.....  | viii |
| <b>BAB II</b>   |      |
| <b>HEPAR</b> .....  | 5    |
| 2.1. Anatomi Hepar .....  | 5    |
| 2.2. Histologi Hepar .....  | 8    |
| 2.3. Fungsi Hepar.....  | 13   |
| 2.4. Histopatologi Hepar .....                                    | 16   |
| <b>BAB III</b>  |      |
| <b>KARBON TETRAKLORIDA (CCl<sub>4</sub>)</b> .....                | 21   |
| 3.1. Definisi CCl <sub>4</sub> .....                              | 21   |
| 3.2. Biotransformasi CCl <sub>4</sub> .....                       | 22   |
| 3.3. Pengaruh CCl <sub>4</sub> terhadap Histopatologi Hepar.....  | 23   |
| <b>BAB IV</b>   |      |
| <b>MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG)</b> .....                            | 37   |
| 4.1. Definisi MSG .....   | 37   |
| 4.2. Sifat, Kandungan dan Fungsi MSG .....                        | 38   |
| 4.3. Biotransformasi MSG .....                                    | 40   |
| 4.4. Pengaruh MSG terhadap Histopatologi Hepar.....               | 41   |
| <b>BAB V</b>  |      |
| <b>TARTRAZINE</b> .....   | 47   |
| 5.1. Definisi Tartrazine .....                                    | 47   |
| 5.2. Struktur Kimia Tartrazine .....                              | 47   |
| 5.3. Metabolisme Tartrazine .....                                 | 49   |
| 5.4. Pengaruh Tartrazine terhadap Histopatologi Hepar.....        | 49   |
| <b>BAB VI</b>   |      |
| <b>SUNSET YELLOW FCF</b> .....                                    | 55   |
| 6.1. Definisi Sunset Yellow FCF.....                              | 55   |
| 6.2. Struktur Kimia Sunset Yellow FCF .....                       | 56   |
| 6.3. Metabolisme Sunset Yellow FCF.....                           | 57   |
| 6.4. Pengaruh Sunset Yellow FCF terhadap Histopatologi Hepar..... | 58   |
| <b>BAB VII</b>  |      |
| <b>PLUMBUM (Pb)</b> .....   | 63   |
| 7.1. Definisi Pb .....  | 63   |
| 7.2. Sifat Fisik dan Kimiawi Pb.....                              | 63   |
| 7.3. Sumber Pb .....  | 64   |
| 7.4. Metabolisme Pb .....   | 64   |



|  |           |
|--|-----------|
| a. Absorbsi.....                                   | 65        |
| b. Distribusi dan penyimpanan .....                | 65        |
| c. Ekskresi.....                                   | 66        |
| 7.5. Pengaruh Pb terhadap Histopatologi Hepar..... | 66        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                        | <b>75</b> |
| <b>BIOGRAFI PENULIS.....</b>                       | <b>87</b> |

## Daftar Tabel

|  |    |
|--|----|
| Tabel 3.1. Rerata dan Simpangan Baku Steatosis Hepatosit ..... | 26 |
| Tabel 3.2. Rerata dan Simpangan Baku Nekrosis Hepatosit .....  | 30 |
| Tabel 5.1. Data Tartrazine Berdasarkan JECFA .....             | 48 |
| Tabel 6.1. Data Sunset Yellow FCF Berdasarkan FDA.....         | 56 |

## Daftar Gambar

|   |    |
|---|----|
| Gambar 2.1. Hepar Tampak Anterior dan Permukaan Posterior (Netter, 2003).....   | 6  |
| Gambar 2.2. Lobulus Hepar. Keterangan : CV = vena sentralis, PT = saluran portal. Pewarnaan HE, Pembesaran 60x (Kerr, 2010).....  | 9  |
| Gambar 2.3. Unit Fungsional Hepar dan Zona Rappaport. Keterangan: 1= zona periportal, 2= midzonal, 3= zona sentrilobuler (Kerr, 2010). .....  | 10 |
| Gambar 2.4. Hepatosit. Keterangan: 1= celah <i>Disse</i> , 2= sel endotel, 3= sel <i>Kupffer</i> , 4= eritrosit, 5= hepatosit, 6= sinusoid. Pewarnaan toluidin pararosanilin, pembesaran 1000x (Junquiera & Carneiro, 2007).... | 13 |
| Gambar 2.5. Steatosis Hepatosit. Keterangan:1= steatosis makrovesikuler, 2= steatosis mikrovesikuler, lingkaran= <i>mallory hyalin</i> . Pewarnaan HE, pembesaran 200x (Kemp <i>et al.</i> , 2008). .....                       | 18 |
| Gambar 2.6. Nekrosis Hepatosit. Keterangan: kepala panah putih = kariolisis; panah putih = karioreksis; kepala panah hitam = piknosis. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (McIntosh <i>et al.</i> , 2007) .....                      | 19 |
| Gambar 3.1. Gambaran Histologi Hepar Setelah Injeksi CCl <sub>4</sub> Selama 20 Jam. Keterangan: C = vena sentralis, P  |    |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
|             | = vena porta. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Yasuda <i>et al.</i> , 2000).....   | 24 |
| Gambar 3.2. | Gambaran Sirosis pada Hepar Tikus yang Diberikan CCl <sub>4</sub> . Pewarnaan HE, pembesaran 200x (Zhang <i>et al.</i> , 2009).....  | 25 |
| Gambar 3.3. | Lobus Hepar Kelompok K1 dan K2., Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2013) .....  | 27 |
| Gambar 3.5. | Lobus Hepar Kelompok K1 dan K2., Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2015) .....  | 32 |
| Gambar 3.6. | Hepatosit Kelompok K1 dan K2., Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2015) .....  | 32 |
| Gambar 3.7. | Mekanisme Kerusakan Seluler Akibat CCl <sub>4</sub> (Kumar <i>et al.</i> , 2009).....  | 36 |
| Gambar 4.1. | Struktur Kimia MSG (Winarno, 2008). .....  | 38 |
| Gambar 4.2. | Histologi Hepar Mencit pada Kelompok yang Diberikan MSG. Keterangan: a= vena sentralis, b= hepatosit normal, c= degenerasi parenkimatosa, d= degenerasi hidropik, e= nekrosis. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (Maulida <i>et al.</i> , 2010)..... | 41 |
| Gambar 4.3. | Lobus Hepar Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Keterangan: V= vena sentralis, 1= hepatosit normal, 2= degenerasi hepatosit 3= nekrosis hepatosit. Pewarnaan HE, Pembesar 400x (Mulina, 2018).....  | 43 |
| Gambar 4.4. | Grafik Rerata Persentase Nekrosis Hepatosit (Maulina, 2018).....   | 44 |
| Gambar 4.5. | Jalur Induksi Nekrosis oleh MSG (Marwa & Manal, 2011).....   | 46 |
| Gambar 5.1. | Struktur Kimia Tartrazine (Winarno, 2008) .....  | 49 |
| Gambar 5.2. | Grafik Rerata Persentase Nekrosis Hepatosit (Rizki, 2018).....   | 50 |
| Gambar 5.3. | Lobus Hepar Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Keterangan: panah putih= hepatosit normal, panah hitam= hepatosit nekrosis. Pewarnaan HE, Pembesar 400x (Riski, 2018) .....   | 52 |
| Gambar 6.1. | Sunset Yellow FCF (Farbe Firma, 2015) .....  | 55 |
| Gambar 6.2. | Struktur Kimia Sunset Yellow FCF (Chemicaland21, 2015) .....   | 57 |

|   |    |
|---|----|
| Gambar 6.3. Lobus Hepar Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Keterangan: v= vena sentralis, 1= hepatosit normal, 2= nekrosis hepatosit Pewarnaan HE, Pembesar 400x (Satria, 2016).....  | 59 |
| Gambar 6.4. Grafik Rerata Persentase Nekrosis Hepatosit (Satria, 2016).....   | 60 |
| Gambar 7.1. Histopatologi Hepatosit Tikus yang Diberikan Pb. Keterangan: a= hepatosit normal, b= degenerasi parenkimatososa, c= degenerasi hidropik, d= nekrosis. Pewarnaan HE, Pembesaran 400x (Arifuddin <i>et al.</i> , 2016)..... | 68 |
| Gambar 7.3. Hepatosit Ikan Nila yang Diberikan Pb. Keterangan: a= degenerasi parenkimatososa, b= nekrosis hepatosit. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (Jannah <i>et al.</i> , 2017).....   | 69 |
| Gambar 7.4. Grafik Rerata Aktivitas Katalase Hepar Tikus (unit/mg) Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan (Asterina & Endrinaldi, 2012) .....  | 72 |
| Gambar 7.5. Grafik Rerata Kadar MDA Serum Tikus Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan (Asterina & Endrinaldi, 2014).....  | 73 |

# BAB I

## PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi, sehingga pemaparan berbagai bahan toksik akan memperparah kerusakan hepar (Underwood, 2000). Kerusakan hepar dapat disebabkan oleh peradangan yang sebagian besar merupakan akibat infeksi virus, paparan alkohol, keracunan obat-obatan atau bahan kimia (Yenny *et al.*, 2010).

Penelitian di Amerika Serikat mencatat insidensi pertahun penyakit hepar kronik yang baru didiagnosis adalah 72,3 per 100.000 penduduk. Sebagian besar penderita (57%) mengidap hepatitis C, diikuti oleh penyakit hepar akibat alkohol (24%), steatosis nonalkoholik (9%) dan hepatitis B (4%). Steatosis nonalkoholik ditemukan pada 24% populasi dewasa di Amerika Serikat dan diperkirakan menjadi penyebab 70% kasus hepatitis kronis (Crawford, 2009).

Penyakit hepar menyebabkan 44.000 kematian pertahun di Amerika Serikat, yaitu 1,9% dari semua kematian, sehingga menempatkannya sebagai penyebab kematian tersering setelah diabetes mellitus (Crawford, 2009). Penyakit hepatitis B dan C serta steatosis juga sering berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler dengan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di Asia dan Afrika (Hall & Wild, 2003). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menyatakan prevalensi hepatitis di Indonesia mengalami peningkatan 2 kali lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2007, yaitu 0,6% pada tahun 2007 menjadi 1,2% pada tahun 2013. Prevalensi hepatitis tertinggi di Indonesia pada tahun 2013 berada di Nusa Tenggara Timur (4,3%), Papua (2,9%), Sulawesi Selatan (2,5%), Sulawesi Tengah (2,3%), dan Maluku (2,3%). Provinsi Aceh menduduki posisi 8 tertinggi di Indonesia yang memiliki angka prevalensi di atas rata-rata nasional, yaitu 1,8% (Depkes RI, 2013). Riskesdas pada tahun 2007 menyatakan Kabupaten Aceh Utara merupakan kabupaten dengan prevalensi hepatitis kedua tertinggi setelah Kabupaten Aceh Timur, yaitu dengan prevalensi hepatitis

3,1%, sedangkan di Kota Lhoksemawe didapatkan 0,5% (Depkes RI, 2009).

Hepatitis dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti penyakit autoimun primer (hepatitis lupoid), infeksi virus, obat (seperti parasetamol, oksifenisatin, metildopa, nitrofurantoin, isoniazid, dan lain-lain), alkoholisme, dan defisiensi alfa-1-antitripsin (Hamidy *et al.*, 2009). Selain hal tersebut, hepatitis dapat disebabkan oleh zat toksik (hepatitis toksik), yaitu kerusakan hepar yang terjadi akibat zat-zat yang bersifat toksik (Hamidy *et al.*, 2009).

Hepatitis toksik dapat diakibatkan oleh paparan bahan kimia, konsumsi bahan tambahan makanan (BTM) yang berlebihan (Corwin, 2009) dan paparan logam berat yang bersifat toksik (Ostrovskaya *et al.*, 2011; Ibrahim *et al.*, 2012). Salah satu bahan kimia yang dapat menyebabkan kerusakan hepar adalah karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Karbon tetraklorida adalah bahan kimia yang bersifat toksik yang diproduksi dalam jumlah besar untuk digunakan dalam berbagai industri antara lain industri *refrigerant* dan bahan bakar. Karbon tetraklorida telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian untuk menyelidiki proses kematian sel (Yasuda *et al.*, 2000; Doi *et al.*, 1991). Efek toksisitas CCl<sub>4</sub> paling sering terlihat pada jaringan hepar (Lesage, 1999) dengan onset yang cepat (Yasuda *et al.*, 2000). Pada pemeriksaan histopatologi, toksisitas CCl<sub>4</sub> pada jaringan tampak berupa degenerasi sel, penimbunan lemak (steatosis) dan nekrosis yang dapat merusak struktur sel (Jason *et al.*, 1992; Yasuda 2000).

Konsumsi BTM seperti penyedap dan pewarna makanan sintesis yang berlebihan juga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan hepar. Penyedap makanan yang paling banyak digunakan saat ini adalah monosodium glutamat (MSG) yang merupakan salah satu zat aditif sintesis yang dipakai untuk penguat rasa pada masakan. Penggunaan MSG dalam jumlah optimal bermanfaat dalam meningkatkan transmisi impuls syaraf untuk mendukung fungsi koordinasi dan regulasi, namun penggunaan dalam jumlah yang berlebihan dapat berdampak pada efek sitotoksik dan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif (Noor & Mourad, 2010). Stres oksidatif berperan penting dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasuk penyakit dan gangguan fungsi hepar (Young & Woodside, 2001; Miller *et al.*, 2000).

Penggunaan pewarna sintetis makanan golongan azo dalam kadar berlebihan dari yang telah ditetapkan juga dapat menimbulkan kerusakan pada hepar. Kerusakan hepar yang terjadi dapat terlihat dalam waktu cepat berupa peradangan dan degenerasi lemak pada hepatosit, sehingga berakhir dengan kematian sel (nekrosis) (Al-Dahhan *et al.*, 2014). Beberapa jenis pewarna makanan sintetis golongan azo yang sering digunakan dalam beberapa produk pangan adalah tartrazine dan sunset yellow *for coloring food* (FCF).

Tartrazine adalah pewarna sintesis yang memberikan warna kuning pada beberapa produk pangan (Amin *et al.*, 2010). Produk yang mengandung tartrazine biasanya dipakai untuk gula-gula, minuman ringan dan minuman berenergi, puding instan, sereal, mustard bubuk, es kirm, permen, dan lain-lain. Selain itu juga dipakai pada produk sabun, shampoo, kosmetik, perawatan rambut, krayon serta stempel berwarna. Tartrazine juga sering digunakan pada produk pengobatan seperti vitamin dan obat kapsul (Ekasari, 2010).

Sunset yellow FCF secara komersial digunakan sebagai zat aditif makanan yang menguntungkan karena mudah dicampurkan untuk mendapatkan warna yang ideal serta biaya yang rendah dibandingkan dengan pewarna alami (Pedro *et al.*, 1997). Sunset yellow FCF biasa digunakan sehari-hari seperti pada makanan ringan, sereal, roti, kembang gula, minuman, kosmetik, obat-obatan, suplemen makanan dan lainnya (*International Association of Color Manufactures/IACM*, 2004).

Bahan tambahan makanan berupa pewarna sintetis seperti tartrazine dan sunset yellow FCF lebih berbahaya dibandingkan pewarna alami jika digunakan secara berlebihan, karena zat warna pada pewarna tersebut dibuat melalui perlakuan pemberian asam sulfat atau asam nitrat yang sering terkontaminasi oleh arsen atau logam berat lain yang bersifat racun. Pembuatan zat pewarna organik harus melalui senyawa antara yang berbahaya dan senyawa tersebut sering tertinggal dalam produk akhir atau terbentuk senyawa-senyawa baru yang berbahaya (Cahyadi, 2012) yang dapat menginduksi respon sitotoksik sehingga dapat merusak sel (Lee, 2003; Navarro, 2006).

Selain bahan kimia dan BTM, paparan logam berat juga dapat menyebabkan kerusakan pada hepar. Salah satu logam berat berbahaya yang sering ditemui adalah plumbum (Pb). Plumbum

(timbal) merupakan salah satu logam berat yang tersebar luas dibanding kebanyakan logam toksik lainnya (Fauzi, 2008). Plumbum ditemukan di berbagai media lingkungan seperti udara, air, debu dan tanah. Plumbum dapat masuk ke dalam tubuh melalui pernafasan, pencernaan dan kulit. Plumbum dalam bentuk senyawa berasal dari pembakaran bahan bakar kendaraan bermotor, emisi industri dan dari penggunaan cat bangunan yang mengandung Pb (Fardiaz, 2001; Tong *et al.*, 2000).

Plumbum mencemari lingkungan terutama berasal dari gas buangan kendaraan bermotor. (Fauzi, 2008) yang berasal dari pembakaran *tetra ethyl lead* (TEL) dan *tetra methyl lead* (TEMEL) (Fardiaz, 2001; Tong *et al.*, 2000). Bensin yang bertimbal sebagai bahan bakar mengakibatkan terjadinya peningkatan emisi kendaraan yang mengandung Pb. Plumbum dipergunakan sebagai zat aditif pada bensin untuk menjaga agar mesin tidak bergetar (Kusnoputranto, 1995; Heryanto, 1994), menghasilkan pembakaran yang baik dan meningkatkan efisiensi bahan bakar motor (Fauzi, 2008).

Plumbum mempunyai arti penting dalam dunia kesehatan karena sifat toksisitasnya. Absorpsi Pb di dalam tubuh sangat lambat, sehingga terjadi akumulasi dan menjadi dasar keracunan yang progresif. Keracunan Pb ini menyebabkan kadar yang tinggi dalam hepar (Supriyanto *et al.*, 2007). Hal ini menyebabkan terjadinya stres oksidatif, sehingga dapat menyebabkan kerusakan hepar (Ostrovskaya *et al.*, 2011; Ibrahim *et al.*, 2012).

Mengingat tingginya paparan zat-zat toksik seperti CCl<sub>4</sub>, MSG, tartrazine, sunset yellow FCF dan Pb pada kehidupan sehari-hari, maka perlu dilakukan kajian tentang kerusakan hepar akibat paparan zat-zat toksik tersebut, terutama mengenai mekanisme biokimiawi seluler yang mendasari perubahan struktur histologi hepar. Gambaran histopatologi pada hepar baik berupa degenerasi, steatosis maupun nekrosis hepatosit menyebabkan terjadinya gangguan fungsi hepar dan mendasari timbulnya berbagai penyakit hepar.

∞

# BAB II

## HEPAR

### 2.1. Anatomi Hepar

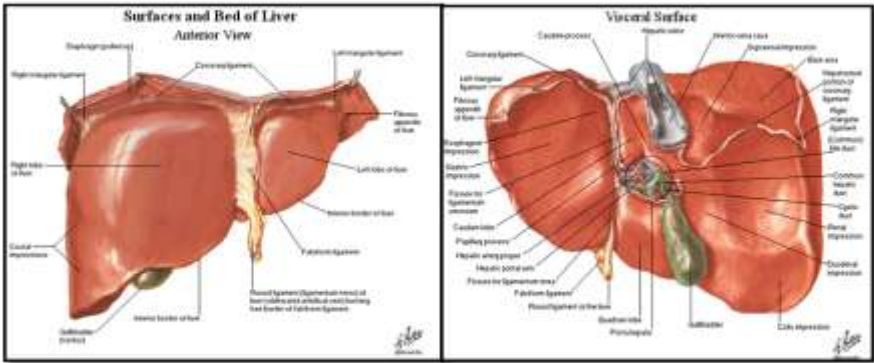
Hepar atau hati merupakan organ atau kelenjar terbesar di dalam tubuh (Wibowo & Paryana, 2009), memiliki berat sekitar 1-2,3 kg (Waugh & Grant, 2011) atau sekitar 2,5% dari berat badan (Moore & Dalley, 2006). Hepar memiliki struktur yang halus, lunak dan lentur, serta terletak di bagian atas rongga abdomen yang menempati bagian terbesar regio hipokondrium (Waugh & Grant, 2011; Snell, 2012). Sebagian besar hepar terletak di bawah arcus costalis kanan dan diaphragma setengah bagian kanan, memisahkan hepar dari pleura, paru-paru, perikardium dan jantung (Moore & Dalley, 2006). Hepar merupakan organ yang mudah diraba dengan melakukan palpasi dinding abdomen di bawah arcus costalis kanan, yaitu dengan memeriksa pada waktu inspirasi dalam sehingga tepi bawah hepar dapat teraba (Wibowo & Paryana, 2009).

Hepar dibungkus oleh jaringan fibrosa tipis yang tidak elastis yang disebut *capsula fibrosa perivascularis (Glisson)* dan sebagian tertutupi oleh lapisan peritoneum (Wibowo & Paryana, 2009). Lipatan peritoneum membentuk ligamen penunjang yang melekatkan hepar pada permukaan inferior diaphragma (Waugh & Grant, 2011). Dalam keadaan segar, hepar berwarna merah tua atau kecoklatan yang disebabkan oleh adanya darah yang sangat banyak dalam organ ini (Leeson *et al.*, 1996).

Hepar memiliki 4 lobus. Dua lobus yang berukuran paling besar dan jelas terlihat adalah lobus kanan yang berukuran lebih besar, sedangkan lobus kiri berukuran lebih kecil dan berbentuk baji (Waugh & Grant, 2011). Diantara kedua lobus tersebut terdapat vena portae hepatis, jalur masuk dan keluarnya pembuluh darah, saraf, dan ductus. Lobus kanan terbagi menjadi lobus quadratus dan lobus caudatus karena adanya vesical biliaris, fisurra untuk ligamentum teres hepatis, vena cava inferior, dan fisurra untuk ligamentum venosum. Hilus hepatis atau porta hepatis terdapat pada permukaan posteroinferior dan terletak di antara lobus caudatus dan lobus quadratus. Bagian atas ujung bebas omentum minus melekat pada pinggir porta hepatis dan terdapat ductus hepaticus dexter dan



sinister, cabang dextra dan sinistra arteria hepatica, vena porta, serabut-serabut saraf simpatik dan para simpatik, serta beberapa kelenjar limfe hepar (Snell, 2012; Junqueira & Carneiro, 2012).



**Gambar 2.1.** Hepar Tampak Anterior dan Permukaan Posterior (Netter, 2003).

Lobulus-lobulus hepatis adalah penyusun hepar. Vena sentralis pada masing-masing lobus bermuara ke venae hepatica dan di antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis, yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena porta, dan sebuah cabang dari ductus choledochus (trias hepatis). Darah arteri dan vena berjalan di antara sel-hepatosit melalui sinusoid dan dialirkan ke vena sentralis (Snell, 2012).

Ligamentum falciforme memisahkan lobus dexter dan lobus sinister dan diantara kedua lobus ini terdapat porta hepatis, yang merupakan jalur masuk dan keluar antar pembuluh darah, saraf, dan ductus (Sloane, 2004). Ligamentum ini memiliki pinggir bebas dan berbentuk bulan sabit dan terdapat ligamentum teres hepatis yang merupakan sisi vena umbilicalis. Ligamentum falciforme berjalan ke permukaan anterior dan kemudian ke permukaan superior hepar serta akhirnya membelah menjadi dua lapis. Lapisan kanan akan membentuk lapisan atas ligamentum coronarium dan lapisan kiri membentuk lapisan atas ligamentum triangulare. Bagian kanan ligamentum coronarium dikenal sebagai ligamentum triangulare dextrum (Snell, 2012). Ligamentum falciforme berjalan dari hepar ke diaphragma dan dinding anterior abdomen. Permukaan hepar diliputi oleh peritoneum visceralis, kecuali daerah kecil pada permukaan hepar diliputi oleh peritoneum visceralis, kecuali daerah

kecil pada permukaan posterior yang melekat langsung pada diafragma (Price & Wilson, 2012).

Ligamentum teres hepatis berjalan ke dalam fissura yang terdapat pada facies visceralis hepatis dan bergabung dengan cabang sinistra vena porta hepatis. Ligamentum venosum (*ligamentum of Arantius*) merupakan pita fibrosa yang merupakan sisa ductus venosus, melekat pada cabang sinistra vena porta dan berjalan ke atas di dalam fissura pada permukaan visceral hepatis, dan di atas melekat pada vena cava inferior. Pada jaringan darah yang kaya oksigen dibawa ke hepar melalui vena umbilicalis (ligamentum teres hepatis). Sebagian besar darah yang tidak melewati hepar masuk ke dalam ductus venosus (ligamentum venosum) dan bersatu dengan vena cava inferior. Pada waktu lahir vena umbilicalis dan ductus venosus menutup dan menjadi pita fibrosa (Snell, 2012).

Vaskularisasi hepar didapatkan dari arteri hepatica propria, cabang arteria coeliac (truncus coeliacus), vena porta, vena hepaticae (tiga buah atau lebih) muncul dari permukaan posterior hepatis dan bermuara ke dalam vena cava inferior. Pembuluh-pembuluh darah yang mengalirkan darah ke hepar adalah arteria hepatica propria (30%) dan vena porta (70%). Arteria hepatica propria membawa darah yang kaya oksigen ke hepar, dan vena porta membawa darah yang kaya akan hasil metabolisme pencernaan yang telah diabsorpsi dari traktus gastrointestinalis. Darah arteri dan vena dialirkan ke vena centralis masing-masing lobules hepatis melalui sinusoid hepar. Vena centralis mengalirkan darah ke vena hepatica dextra dan sinistra, dan vena-vena ini meninggalkan permukaan posterior hepar dan bermuara langsung ke dalam vena cava inferior (Snell, 2012).

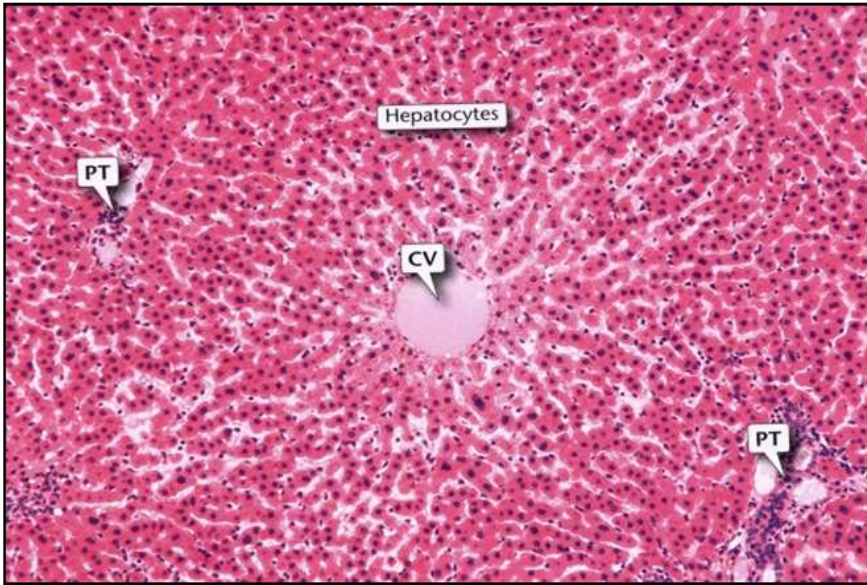
Sistem porta membawa darah dari pancreas, limpa, dan usus. Nutrien terakumulasi dan diubah dalam hepar, dan zat toksik dinetralkan dan dihilangkan di tempat tersebut. Vena porta bercabang-cabang menjadi venula pendistribusi kecil yang berjalan di tepi setiap lobulus dan berujung ke dalam sinusoid. Venula sentralis dari setiap lobulus menyatu menjadi vena, yang akhirnya membentuk dua atau lebih vena hepatica besar yang bermuara ke dalam vena cava inferior. Arteria hepatica bercabang berulang kali dan membentuk arteriol di area portal dan beberapa diantaranya berakhir langsung ke dalam sinusoid pada jarak tertentu dari celah

portal sehingga darah arteri yang kaya oksigen ditambahkan ke darah vena porta di sinusoid (Junqueira & Carneiro, 2012).

Hepar banyak menghasilkan cairan limfe, sekitar sepertiga sampai setengah dari jumlah seluruh cairan limfe tubuh. Pembuluh limfe meninggalkan hepar dan masuk ke dalam sejumlah kelenjar limfe yang ada di dalam porta hepatis. Pembuluh eferen berjalan ke nodi coeliaci. Beberapa pembuluh limfe berjalan dari area nuda hepatis melalui diaphragma ke nodi lymphoid mediastinalis posterior. Sistem persarafan hepar terdiri atas saraf simpatik dan para simpatik membentuk plexus coeliacus. Truncus vagalis anterior mencabangkan banyak ramus hepaticus yang berjalan langsung ke hepar (Snell, 2012).

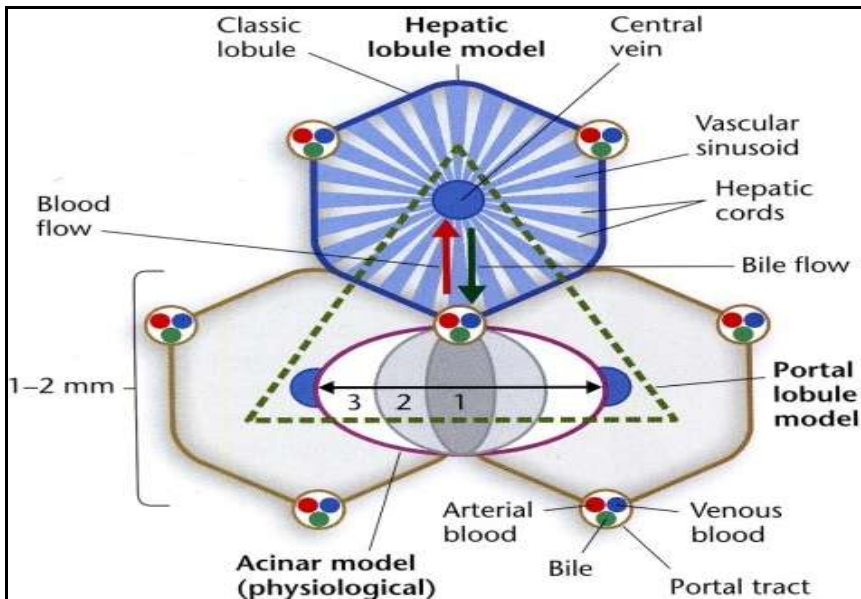
## **2.2. Histologi Hepar**

Unsur utama struktur hepar adalah sel-hepatosit atau hepatosit. Hepatosit saling bertumpukan dan membentuk lapisan sel, mempunyai satu atau dua inti yang bulat dengan satu atau lebih nukleolus. Hepatosit berkelompok dalam susunan-susunan saling berhubungan sedemikian rupa sehingga membentuk suatu unit struktural, yang dinamakan lobulus hepar. Struktur lobulus dapat dikelompokkan dalam 3 golongan yang berbeda. Pertama yaitu lobulus klasik yang merupakan suatu bangun berbentuk heksagonal dengan vena sentralis sebagai pusat. Kedua, saluran portal, merupakan bangunan berbentuk segitiga dengan vena sentralis sebagai sudut-sudutnya dan segitiga Kiernan atau saluran portal sebagai pusat. Ketiga, asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar (Junqueira & Carneiro, 2012).



**Gambar 2.2.** Lobulus Hepar. Keterangan : CV = vena sentralis, PT = saluran portal. Pewarnaan HE, Pembesaran 60x (Kerr, 2010).

Sel-sel pada asinus hepar dibagi menjadi 3 zona oleh Rappaport berdasarkan sistem aliran darah di dalam lobulus, yaitu: zona 1 yang menerima darah dari arteri hepatica dan vena porta pertama yang disebut zona perifer atau periportal; zona 3 terletak di sekitar vena sentralis, disebut zona sentrilobuler; zona 2 (midzonal) terletak di antara zona 1 dan zona 3 (Suriawinata & Thung, 2007). Sel-sel pada zona 1 merupakan sel yang terdekat dengan pembuluh-pembuluh darah, sehingga sel-sel tersebut kaya akan nutrisi dan oksigen, serta sedikit metabolit-metabolit. Sel-sel pada zona 2 menerima darah dengan kandungan nutrisi dan oksigen yang tidak sebanyak pada zona 1. Sel-sel pada zona 3 adalah sel-sel yang paling dekat dengan vena sentralis, sehingga mengandung sedikit oksigen dan nutrisi serta tinggi konsentrasi metabolitnya, akibatnya daerah sekeliling vena sentralis lebih sering mengalami kerusakan (nekrosis) dibanding daerah perifer (Junquiera & Carneiro, 2012).



**Gambar 2.3.** Unit Fungsional Hepar dan Zona Rappaport. Keterangan: 1= zona periportal, 2= midzonal, 3= zona sentrilobuler (Kerr, 2010).

Pada zona 1 paling banyak dijumpai enzim yang terlibat dalam metabolisme oksidatif dan glukoneogenesis, sedangkan sel-sel pada zona 2 memiliki unsur enzim campuran. Sel-sel pada zona 3 mengandung banyak retikulum halus. Membran organel ini kaya akan enzim sitokrom P450 yang terlibat dalam sintesis prostaglandin dan agen biologik aktif lainnya, serta berperan penting dalam katabolisme obat dan senyawa eksogen yang berpotensi toksik. Zona 3 juga mengandung enzim yang terlibat dalam glikolisis dan metabolisme obat dan lipid, sehingga sintesis lipid lebih tinggi pada zona ini dibandingkan zona 1 dan 2. Hal ini menyebabkan kerusakan atau nekrosis dan akumulasi lemak sering terjadi pada zona ini (Fawcett, 2002).

Hepatosit tersusun atas ribuan lobulus kecil dan setiap lobulus memiliki 3 sampai 6 area portal di bagian perifer dan suatu vena yang disebut vena centralis di bagian pusatnya. Taut celah juga terdapat di antara hepatosit, yang memungkinkan tempat komunikasi antar sel dan koordinasi aktivasi sel-sel. Zona portal di sudut lobulus terdiri atas trias porta, yaitu jaringan ikat dengan suatu

venula (cabang vena porta), arteriol (cabang arteri hepatica), dan ductus epitel kuboid (cabang sistem ductus biliaris) (Junqueira & Carneiro, 2012).

Hepatosit memiliki banyak retikulum endoplasma (RE) kasar dan halus. Retikulum endoplasma (RE) kasar untuk sintesis protein plasma yang menimbulkan sifat basofilia sitoplasma serta sering lebih jelas di hepatosit dekat area portal, sedangkan RE halus terdistribusi difus di seluruh sitoplasma. Organel ini bertanggung jawab atas proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi yang diperlukan untuk menginaktifkan atau mendetoksifikasi berbagai zat sebelum diekskresi. Retikulum endoplasma (RE) halus merupakan suatu sistem labil yang segera bereaksi terhadap molekul yang diterima hepatosit (Junqueira & Carneiro, 2012).

Kumpulan hepatosit yaitu kumpulan glikogen yang tampak secara ultrastruktural sebagai granul padat elektron yang kasar dan sering berkumpul dalam sitosol dekat dengan RE halus. Hepatosit juga menyimpan trigliserida berupa droplet lipid kecil dan tidak menyimpan protein dalam granula sekretorik, tetapi secara kontinu melepaskannya ke dalam aliran darah. Lisosom hepatosit sangat penting untuk pergantian dan degradasi organel intrasel. Peroksisom juga banyak dijumpai dan penting untuk oksidasi kelebihan asam lemak. Setiap hepatosit dapat memiliki hingga 50 kompleks golgi yang terlibat dalam pembentukan lisosom dan sekresi protein, glikoprotein dan lipoprotein ke dalam plasma. Pada keadaan tertentu obat yang dinonaktifkan dalam hepar dapat menginduksi penambahan RE halus dalam hepatosit, sehingga kapasitas detoksifikasi hepar meningkat (Janqueira & Carneiro, 2012).

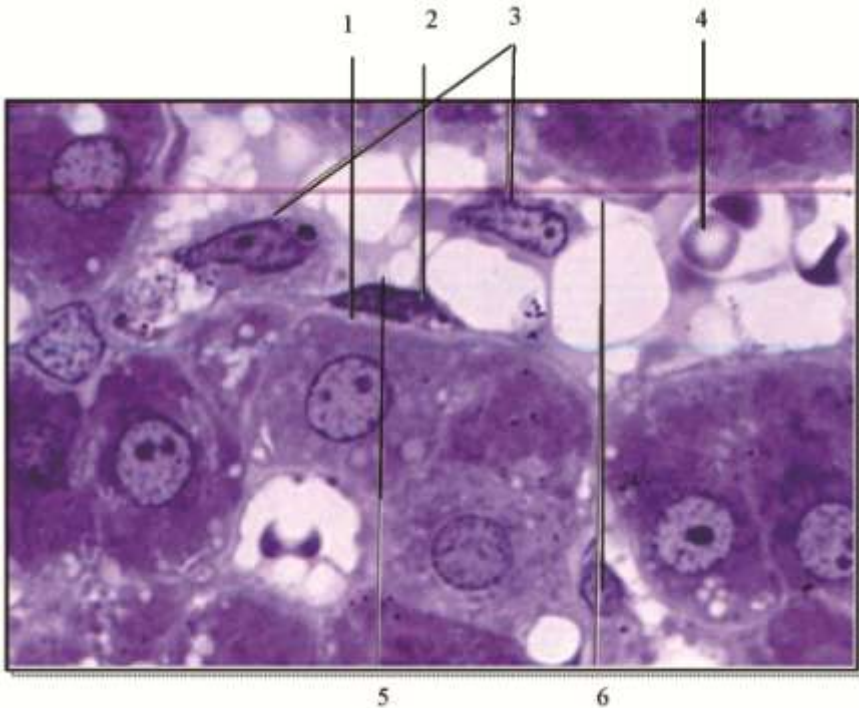
Hepatosit mengeluarkan empedu ke dalam saluran yang halus disebut kanalikulus biliaris (*canaliculus bilier*) yang terletak di antara hepatosit. Kanalikulus menyatu di tepi lobulus hepar di daerah porta sebagai ductus biliaris. Ductus biliaris kemudian mengalir ke dalam ductus hepaticus yang lebih besar yang membawa empedu keluar dari hepar. Di dalam lobulus hepar, empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris dari hepar. Di dalam lobulus hepar, empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris ke ductus biliaris di daerah porta, sementara darah dalam sinusoid mengalir ke vena centralis, sehingga empedu dan darah tidak bercampur (Eroschenko, 2012).

Sinusoid hepar adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dan kebanyakan dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. (Gibson, 2003). Lapisan sinusoid tidak utuh, sel endotel berfenestra (*endotheliocytus fenestratum*) yang menunjukkan lamina basalis yang berpori dan tidak utuh. Sinusoid hepar dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh spatium perisinusoideum subendotelial. Zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid memiliki akses langsung langsung melalui dinding endotel yang tidak utuh dengan hepatosit. Struktur dan jalur sinusoid yang berliku di hepar memungkinkan pertukaran zat yang efisien antara hepatosit dan darah (Eroschenko, 2012).

Hepatosit pada lobulus hepar tersusun radier dari bagian tengah dan berakhir di vena sentralis. Di antara susunan hepatosit tersebut terdapat sinusoid-sinusoid kapiler, dinamakan sinusoid hepar. Sinusoid hepar meng&ung sel-sel fagosit dari sel retikuloendotel (sel *Kupffer*) dan sel-sel endotel (Junquiera & Carneiro, 2012). Sel *Kupffer* mempunyai inti besar, pucat dan sitoplasmanya lebih banyak dengan cabang-cabangnya meluas dan melintang di dalam ruang-ruang sinusoid (Leeson *et al.*, 1996). Makrofag ini lebih besar daripada sel-sel epitel dan dapat dikenalkan oleh adanya bahan-bahan yang difagosit di dalamnya (Gartner dan Hiatt, 2012). Sel *Kupffer* berperan penting pada proses metabolisme eritrosit tua, pencernaan hemoglobin, sekresi protein yang berhubungan dengan proses imunologis dan fagositosis bakteri. Sel ini paling banyak ditemukan pada daerah periportal di lobulus hepar (Junquiera & Carneiro, 2012).

Sel endotel mempunyai inti lebih kecil, memanjang, bewarna gelap dengan sitoplasma yang sangat tipis. Sel ini memiliki sedikit organel, namun banyak meng&ung gelembung mikropinositotik (Leeson *et al.*, 1996). Sel endotel terpisah dari hepatosit di bawahnya oleh suatu lamina basalis tak utuh dan suatu celah suendotel (celah *Disse*). Di dalam celah *Disse* (celah perisinusoid) terdapat sel penimbun lemak (sel *Ito*) (Junquiera & Carneiro, 2012). Sel ini berukuran kecil dengan pseudopodia pendek dan tidak bersifat fagositik. Sitoplasmanya meng&ung granul kecil padat dan vesikel yang meng&ung inklusi lipid (Fawcett, 2002) yang kaya akan vitamin A (Junquiera & Carneiro, 2012). Sel *Ito* berperan penting pada proses pengambilan, penyimpanan dan pelepasan retinoid, sintesis dan

sekresi sejumlah proteoglikan dan protein matriks ekstrasel, sekresi faktor pertumbuhan dan sitokin serta pengaturan diameter lumen sinusoid sebagai respon terhadap berbagai regulator seperti tromboksan A<sub>2</sub> dan prostaglandin (Junquiera & Carneiro, 2012). Pada kasus sirosis karena alkohol, sel-sel ini juga membentuk kolagen tipe I, berperan untuk fibrosis hepar (Gartner & Hiatt, 2012).



**Gambar 2.4.** Hepatosit. Keterangan: 1= celah *Disse*, 2= sel endotel, 3= sel *Kupffer*, 4= eritrosit, 5= hepatosit, 6= sinusoid. Pewarnaan toluidin pararosanilin, pembesaran 1000x (Junquiera & Carneiro, 2007).

### 2.3. Fungsi Hepar

Hepar sebagai kelenjar terbesar di dalam tubuh mempunyai fungsi yang sangat bervariasi. Tiga fungsi dasar hepar adalah membentuk dan mensekresikan empedu ke dalam saluran intestinal; berperan pada berbagai metabolisme yang berhubungan dengan karbohidrat, lipid dan protein; menyaring darah, menyingkirkan bakteri dan benda asing yang masuk ke dalam darah (Snell, 2012).



Hepar mensekresi cairan empedu sekitar 500 sampai 1000 mL setiap hari (Price & Wilson, 2012). Cairan empedu dialirkan ke dalam saluran empedu yang terdiri dari pigmen empedu dan asam empedu. Bilirubin dan biliverdin merupakan pigmen empedu yang memberi warna tertentu pada feses, sedangkan asam empedu yang dibentuk dari kolesterol membantu pencernaan lipid (Wibowo & Paryana, 2009). Pengeluaran empedu dari hepar dan vesica biliaris terutama diatur oleh hormon. Aliran empedu meningkat jika kolesistokinin dikeluarkan oleh sel enteroendokrin mukosa yang dirangsang ketika lemak makanan dalam kimus masuk ke duodenum. Hormon ini menyebabkan kontraksi otot polos di dinding vesica biliaris dan relaksasi sfingter, sehingga empedu dapat masuk ke duodenum (Eroschenko, 2012)

Garam empedu yang terdapat di dalam empedu mengemulsi lemak di duodenum (Sloane, 2004). Lubang ductus biliaris ke dalam duodenum dijaga oleh sfingter oddi, yang mencegah empedu masuk ke duodenum kecuali sewaktu pencernaan makanan. Ketika sfingter ini tertutup, sebagian besar empedu yang disekresikan oleh hepar dialihkan balik ke vesica biliaris. Empedu tidak diangkut langsung dari hepar ke vesica biliaris. Empedu disimpan dan dipekatkan di vesica biliaris diantara waktu makan. Empedu masuk ke duodenum akibat kombinasi pengosongan vesica biliaris dan peningkatan sekresi empedu oleh hepar (Sherwood, 2012).

Empedu mengandung beberapa konstituen organik, yaitu garam empedu, kolesterol, lesitin, dan bilirubin dalam suatu cairan encer alkalis. Garam empedu adalah turunan kolesterol. Garam-garam ini secara aktif disekresikan ke dalam empedu dan akhirnya masuk ke duodenum bersama dengan konstituen lainnya. Sebagian empedu diserap kembali ke dalam darah oleh mekanisme transpor aktif, khususnya yang terletak di ileum terminalis dan garam empedu dikembalikan ke sistem porta hepar yang mensekresikannya ke dalam empedu. Daur ulang garam empedu antara duodenum dan hepar disebut sirkulasi enterohepatik. Jumlah total garam empedu adalah 3 sampai 4 kilogram, namun 1 kali makan dikeluarkan 3 sampai 15 gram garam empedu ke dalam duodenum (Sherwood, 2012). Jumlah empedu yang disekresi oleh hepar setiap harinya sangat bergantung pada tersedianya garam-garam empedu makin banyak jumlah garam empedu pada sirkulasi enterohepatik

(biasanya sekitar 2,5 gram) makin besar kecepatan sekresi empedu (Guyton & Hall, 2007).

Garam empedu membantu pencernaan lemak melalui emulsifikasi dan mempermudah penyerapan lemak dengan ikut serta dalam pembentukan misel. Garam empedu berfungsi mengubah globulus (gumpalan) lemak besar menjadi emulsi lemak yang terdiri atas butiran lemak dengan garis tengah masing-masing 1 mm yang membentuk suspensi di dalam kimus cair. Dalam suatu misel garam empedu dan lesitin bergumpal dalam kelompok-kelompok kecil dengan bagian larut lemak menyatu di bagian tengah membentuk inti hidrofobik, sementara bagian larut air membentuk selubung hidrofilik di sebelah luar. Sebuah misel memiliki garis tengah 4 sampai 7 nm, sekitar sepersejuta ukuran emulsi butiran lemak (Sherwood, 2012).

Hepar berperan penting dalam metabolisme 3 mikronutrien, yaitu karbohidrat, protein, dan lemak. Monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam hepar dalam bentuk glikogen (Price & Wilson, 2012). Glikogen hepar merupakan timbunan glukosa dan dimobilisasi jika kadar glukosa darah menurun dibawah normal (Junqueira & Carneiro, 2012). Dari depot glikogen ini, glukosa dilepaskan secara konstan ke dalam darah (glikogenolisis) untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Sebagian glukosa dimetabolisme dalam jaringan untuk menghasilkan panas dan energi, sisanya diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam jaringan subkutan. Hepar juga mensintesis glukosa dari protein dan lemak (glukoneogenesis) (Price & Wilson, 2012).

Peranan hepar dalam metabolisme sangat penting untuk kelangsungan hidup. Semua protein plasma (kecuali gamaglobulin) disintesis oleh hepar, yaitu albumin, yang diperlukan mempertahankan tekanan osmotik koloid, protrombin, fibrinogen, dan faktor pembekuan lain. Sebagian besar degradasi asam amino dimulai dalam hepar melalui proses deaminasi atau pembuangan gugus amino ( $\text{NH}_2$ ) (Price & Wilson, 2012). Hepar juga berperan penting dalam sistem imun. Antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma di lamina propria usus diserap dari darah oleh hepatosit dan diangkut ke dalam canalikulus dan empedu serta antibodi masuk ke lumen usus, tempat zat ini mengontrol flora bakteri usus (Eroschenko, 2012).

Hepar mensintesis heparin, sebuah zat antikoagulan dan mempunyai fungsi detoksifikasi yang penting (Snell, 2012). Sebagai organ detoksifikasi, hepar berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai racun dan benda asing yang masuk ke dalam tubuh dengan merubah semua bahan-bahan asing atau toksin dari luar tubuh. Bahan-bahan asing atau toksin tersebut dapat berupa makanan, obat-obatan dan bahan lainnya, dapat juga bahan dari dalam tubuh sendiri yang menjadi bahan yang tidak aktif. Kemampuan detoksifikasi ini terbatas, sehingga tidak semua bahan yang masuk dapat didetoksifikasi dengan sempurna, tetapi ditimbun dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan hepatosit. Dalam melakukan fungsi detoksifikasi, senyawa yang memiliki sifat meracuni sel-sel tubuh dirubah oleh enzim hepatosit melalui oksidasi, hidrolisis, atau konjugasi (Price & Wilson, 2012) menjadi senyawa yang tidak lagi bersifat toksik, dan kemudian dibawa oleh darah ke ginjal untuk diekskresi (Junquiera & Carneiro, 2012).

#### **2.4. Histopatologi Hepar**

Secara normal sel akan mempertahankan homeostasis. Ketika mengalami stres fisiologis atau rangsangan patologis, sel bisa beradaptasi mencapai kondisi baru dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Respon adaptasi utama adalah atrofi, hipertrofi, hiperplasia dan metaplasia. Jika kemampuan adaptatif berlebihan, sel mengalami jejas. Bahan kimia dapat mengalami jejas dan bahkan pada zat yang tidak berbahaya seperti glukosa atau garam, jika berkonsentrasi cukup banyak akan merusak keseimbangan lingkungan osmotik, sehingga mencederai atau menyebabkan kematian sel (Kumar *et al.*, 2009).

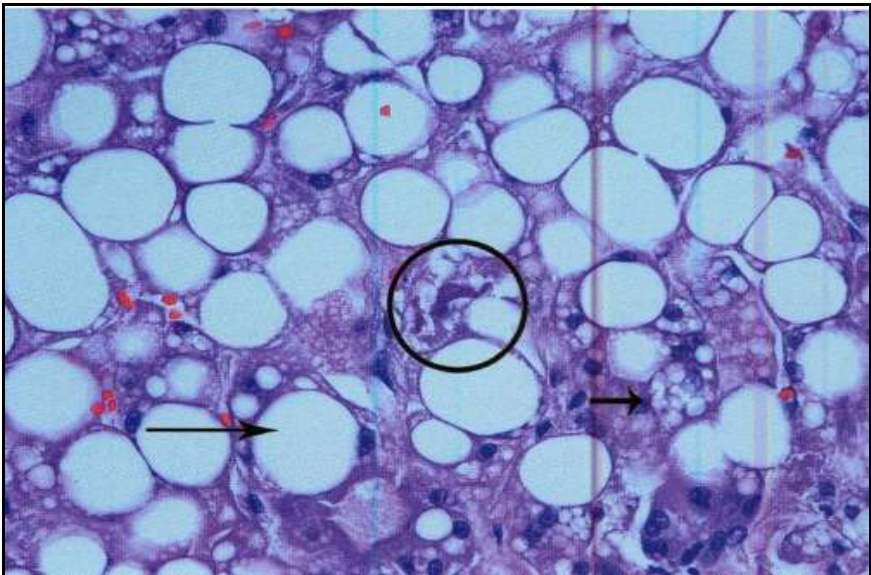
Zat kimia dapat menyebabkan kerusakan pada hepar. Hal ini disebabkan oleh dosis yang diberikan lebih berperan dibandingkan dengan konstitusi metabolik (Lee, 2003). Terdapat beberapa mekanisme kerusakan hepatosit karena zat kimia. Pertama, jika reaksi energi tinggi yang melibatkan sitokrom p-450 menyebabkan ikatan kovalen zat kimia dengan protein intrasel, maka akan terjadi disfungsi intraseluler berupa hilangnya gradien ion, penurunan kadar adenosin tripospat (ATP) dan disrupsi aktin pada permukaan hepatosit yang menyebabkan pembengkakan sel dan berakhir dengan ruptur sel. Kedua, disrupsi aktin pada membran kanalikuli

dapat menghalangi aliran bilier. Proses ini akan menyebabkan kolestatik. Kombinasi kolestatik dengan proses kerusakan intraseluler yang lain akan menyebabkan akumulasi asam empedu yang berakibat kerusakan lebih lanjut. Ketiga, zat kimia dengan senyawa kecil dapat berfungsi sebagai hapten. Setelah berikatan dengan protein akan membentuk kompleks apoprotein yang bersifat imunogenik yang bermigrasi ke permukaan sel hepatosit dalam bentuk vesikel. Vesikel ini dapat menginduksi sel T untuk membentuk antibodi (*antibody-mediated cytotoxicity*) atau menginduksi respon sitotoksik sel T (*direct cytotoxic T-cell response*) (Lee, 2003; Navarro & Senior, 2006). Selain berkurangnya pembentukan ATP, hilangnya integritas membran sel, gangguan sintesis protein, perubahan awal tingkat seluler yang berkaitan dengan berbagai kerusakan hepatosit juga terjadi akibat adanya kerusakan sitoskeleton dan kerusakan *deoxyribo nucleic acid* (DNA) (Kumar *et al.*, 2009).

Kerusakan hepar secara histologi dit&ai dengan adanya perubahan seluler, berupa perubahan reversibel dan ireversibel. Pola kerusakan sel reversibel dapat diamati melalui pemeriksaan mikroskopik berupa pembengkakan sel (degenerasi hidropik) dan perlemakan (steatosis). Degenerasi hidropik merupakan manifestasi awal pada kerusakan hepatosit. Degenerasi hidropik muncul karena sel tidak mampu mempertahankan homeostasis ion dan cairan, sehingga mengakibatkan hilangnya fungsi pompa-pompa ion dependen-energi pada membran plasma. Perubahan morfologi ini lebih mudah diamati bila terjadi kerusakan yang menyeluruh pada hepar yang dapat menyebabkan keputatan, peningkatan turgor dan peningkatan berat hepar. Degenerasi hidropik pada pemeriksaan mikroskopik terlihat berupa vakuola-vakuola jernih kecil di dalam sitoplasma. Pembentukan vakuola ini disebabkan oleh adanya segmen-segmen retikulum endoplasma (RE) yang teregang dan tercabik (Kumar *et al.*, 2009).

Steatosis hepatosit terjadi pada jejas hipoksik dan berbagai bentuk jejas toksik atau metabolik (Kumar *et al.*, 2009). Steatosis dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah lemak yang mencapai hepar melalui aliran darah atau limfatik, peningkatan sintesis atau penurunan oksidasi lemak dalam hepar, dan penurunan transportasi *very low density lipoprotein* (VLDL) dari hepar (Dienstag &

Isselbacher, 2000). Steatosis dapat berupa steatosis mikrovesikuler dan makrovesikuler. Steatosis mikrovesikuler bila terbentuk vakuola kecil namun tidak mendesak inti, sedangkan steatosis makrovesikuler terjadi bila vakuola-vakuola bergabung membentuk vakuola besar dan hampir semua hepatosit terisi butiran lemak berukuran besar. Secara histologis dalam teknik embeding parafin st&ar hepatosit yang meng&ung lemak akan tampak sebagai vakuola kosong yang mendesak inti sel ke arah perifer (Moslen, 2001).

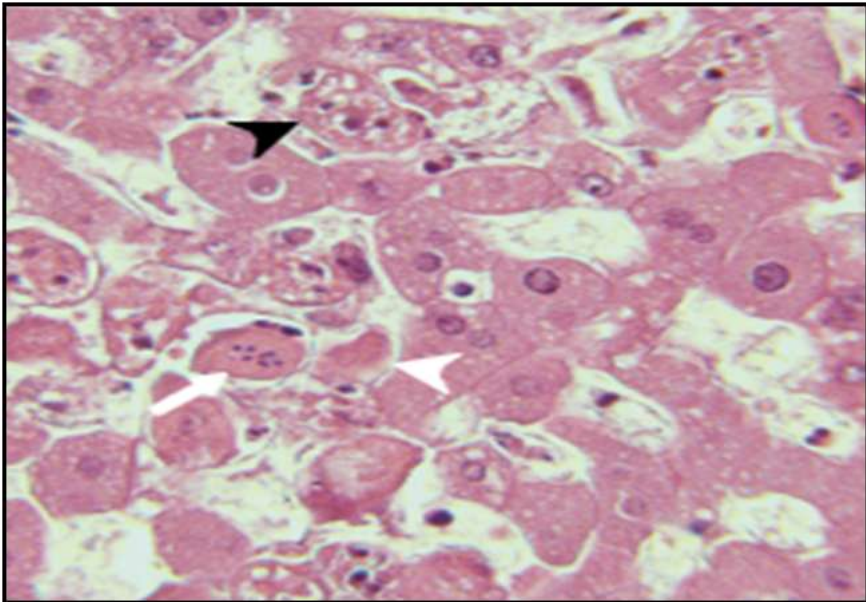


**Gambar 2.5.** Steatosis Hepatosit. Keterangan:1= steatosis makrovesikuler, 2= steatosis mikrovesikuler, lingkaran= *mallory hyalin*. Pewarnaan HE, pembesaran 200x (Kemp *et al.*, 2008).

Degenerasi hidropik dan steatosis sebagai perubahan yang bersifat reversibel, bila dapat dikompensasi oleh hepatosit dan rangsangan yang menimbulkan jejas mereda, maka dapat kembali normal, namun bila kerusakan yang terjadi cukup berat dan berlangsung lama, maka sel tidak dapat lagi mengkompensasi dan melangsungkan metabolisme, sehingga terjadi perubahan ireversibel berupa nekrosis. Nekrosis adalah perubahan morfologi sebagai akibat degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel-sel yang

mengalami jejas letal yang dit&ai oleh adanya perubahan dan destruksi nukleus (Kumar *et al.*, 2009).

Perubahan nukleus disebabkan oleh penguraian DNA nonspesifik, dapat muncul dalam 1 dari 3 pola yaitu kariolisis, piknosis dan karioreksis. Kariolisis merupakan suatu perubahan akibat aktivitas DNase sehingga menyebabkan basofilia kromatin memudar. Piknosis dit&ai oleh adanya penciutan sel dan peningkatan basofilia, terjadi karena DNA mengalami pepadatan menjadi massa basofilik yang solid. Karioreksis merupakan suatu keadaan fragmentasi pada nukleus yang piknotik (Kumar *et al.*, 2009).



**Gambar 2.6.** Nekrosis Hepatosit. Keterangan: kepala panah putih = kariolisis; panah putih = karioreksis; kepala panah hitam = piknosis. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (McIntosh *et al.*, 2007)

Evaluasi histopatologi untuk menilai steatosis dan nekrosis hepatosit menggunakan sistem *grading* atau skor berdasarkan persentase sel yang mengalami kerusakan. Rullier *et al.*, (2004) menilai steatosis dengan menggunakan 4 sistem *grading*, yaitu: *grade* 0 bila normal; *grade* 1 bila kurang dari 10% hepatosit mengalami

steatosis; *grade 2* bila 10-30% hepatosit mengalami steatosis dan *grade 3* bila lebih dari 30% hepatosit mengalami steatosis. Asselah *et al.*, (2003) menggunakan sistem skoring Metavir untuk menilai steatosis, yaitu : *grade 0* (<10%); *grade 1* (10-30%); *grade 2* (30-60%) dan *grade 3* (>60%). Derajat steatosis diklasifikasikan menjadi 4 kelompok berdasarkan sistem skoring *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), yaitu: normal bila steatosis yang terjadi berkisar 0-5% dari seluruh hepatosit; ringan (5-33%), sedang (33-66%) dan massif (>66%) (Kleiner *et al.*, 2005).

Pada penilaian nekrosis jaringan hepar, suatu preparat dikatakan normal bila terdapat sel yang nekrosis sebesar 0-10% dari seluruh sel dalam daerah sentrilobuler. Nekrosis zona jika terdapat nekrosis hepatosit dalam jumlah terbatas (20-90%) pada daerah sentrilobuler, sedangkan nekrosis massif merupakan nekrosis yang merata pada seluruh daerah lobulus (Stacey, 2004).

∞

## **BAB III**

### **KARBON TETRAKLORIDA (CCl<sub>4</sub>)**

#### **3.1. Definisi CCl<sub>4</sub>**

Karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) merupakan salah satu senyawa kimia yang tidak berasal dari alam tapi diproduksi dalam jumlah besar untuk digunakan dalam berbagai industri antara lain industri *refrigerant* dan bahan bakar. Senyawa ini juga digunakan sebagai bahan baku dalam sintesis *chlorofluorocarbons* dan bahan kimia lainnya (Junieva, 2006). Karbon tetraklorida pertama kali dibuat tahun 1849 dan digunakan untuk anestesi, shampo kering dan obat cacing (Wijayanti, 2008). *The National Toxicology Program's fifth Annual Report on Carcinogen* menyatakan bahwa CCl<sub>4</sub> adalah senyawa kimia yang harus diantisipasi karena memiliki toksisitas yang hebat dan bisa menjadi karsinogen (Junieva, 2006), sehingga semua kegunaan dalam rumah tangga telah dilarang dan saat ini hanya digunakan untuk industri, ilmu pengetahuan dan penggunaan non rumah tangga (Wijayanti, 2008).

Karbon tetraklorida termasuk hidrokarbon alifatik tidak berwarna, mudah menguap dan berbau tajam seperti eter, tidak larut dalam air dan tidak mudah terbakar. Ada bukti yang kuat bahwa toksisitas CCl<sub>4</sub> meningkat apabila berinteraksi dengan alkohol, keton, dan sejumlah bahan kimia lainnya sehingga peminum alkohol mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya kerusakan hepar dan ginjal (Junieva, 2006). Karbon tetraklorida masuk kedalam tubuh melalui beberapa cara, antara lain: inhalasi, ingesti, kontak langsung dengan kulit atau pemberian secara parenteral (Dienstag & Isselbacher, 2000). Ingesti CCl<sub>4</sub> secara oral dengan mudah diabsorpsi dari saluran pencernaan, berlangsung lambat dan tidak mudah diramalkan. Absorpsi ini mengalami peningkatan jika bersamaan dengan ingesti lemak dan alkohol (Wijayanti, 2008).

Karbon tetraklorida bersifat toksik karena dapat berperan sebagai pelarut lipid, sehingga dapat menyeberangi membran sel dengan mudah dan terdistribusi ke semua organ. Sifat toksik CCl<sub>4</sub> telah terbukti dari beberapa penelitian, bahwa dosis yang kecil sekalipun dapat menimbulkan efek pada berbagai organ tubuh



termasuk susunan saraf pusat, hepar, ginjal dan peredaran darah (Lesage, 1999).

### **3.2. Biotransformasi $\text{CCl}_4$**

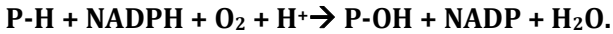
Karbon tetraklorida dalam tubuh organisme mengalami biotrasformasi menjadi reaktif yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450. Metabolit reaktif tersebut adalah radikal bebas triklorometil ( $\text{CCl}_3\bullet$ ) yang terbentuk dari pembelahan homolitik  $\text{CCl}_4$ . Radikal  $\text{CCl}_3\bullet$  secara kovalen mengikat protein dan lipid tidak jenuh dan menyebabkan peroksidasi lipid. Keadaan ini memicu kerentanan membran mitokondria dan RE. Kajian tentang mekanisme toksik  $\text{CCl}_4$  menyatakan bahwa efek terhadap RE sebagian bersifat tidak langsung dan merupakan akibat gangguan di dalam proses fosforilasi oksidatif di dalam membran mitokondria (Sulistianto *et al.*, 2004).

Radikal bebas seperti  $\text{CCl}_3\bullet$  menyebabkan mitokondria mengalami gangguan dalam respirasi sel. Proses respirasi sel tersebut melibatkan fase-fase yang menghasilkan energi. Pemasukan energi yang berasal dari respirasi sel diperlukan untuk pemeliharaan fungsi dan struktur RE. Retikulum endoplasma granular dengan ribosom bertugas untuk mensintesis protein yang hasilnya penting bagi mitokondria. Energi yang berkurang juga menyebabkan sel kehilangan daya untuk mengeluarkan trigliserida hepar ke dalam plasma (Sulistianto *et al.*, 2004).

Radikal  $\text{CCl}_3\bullet$  akan mengalami oksidasi menjadi senyawa radikal triklorometil peroksil ( $\text{CCl}_3\text{O}_2\bullet$ ) pada proses eliminasi. Senyawa radikal ini lebih reaktif dari  $\text{CCl}_3\bullet$  tapi umurnya lebih pendek (Lutz *et al.*, 2003). Radikal  $\text{CCl}_3\text{O}_2\bullet$  dapat menyerang lipid membran RE dengan kecepatan yang melebihi radikal  $\text{CCl}_3\bullet$ , sehingga menyebabkan peroksidasi lipid. Reaksi peroksidasi lipid mengakibatkan gangguan pada homeostasis kalsium dan akhirnya menyebabkan kematian sel (Panjaitan *et al.*, 2007).

Biotransformasi suatu zat kimia seperti  $\text{CCl}_4$ , dibagi ke dalam dua jenis utama, yaitu reaksi fase I dan fase II. Biotransformasi pada fase I melibatkan proses oksidatif. Sistem enzim terpenting yang mengkatalisis proses itu adalah sistem P450 dan NADPH sitokrom P450 reduktase. Istilah sitokrom P450 dipakai karena terjadi absorpsi kuat dari cahaya pada panjang gelombang 450 nm. Sistem ini berada dalam RE dan memiliki enzim monooksigenase. Enzim ini

terikat pada mikrosom, yang merupakan bagian pecahan dari RE yang terjadi pada sentrifugasi terfraksi dari homogenat hepatosit. Biotransformasi oleh enzim mikrosom hepar digambarkan dalam reaksi sebagai berikut (Sulistianto *et al.*, 2004):



Substrat (P-H) mula-mula terikat pada sitokrom P450 kemudian bereaksi dengan NADPH melalui transport elektron serta mengaktivasi O<sub>2</sub> dan memindahkan kepada substrat sehingga terbentuk substrat terhidrosilasi (P-OH) dan air. Pada biotransformasi fase II akan terjadi suatu proses yang mengubah senyawa asal menjadi metabolit kemudian membentuk konjugasi. Metabolit dan konjugasi bersifat lebih larut dalam air dan lebih polar, sehingga mudah diekskresikan melalui ginjal (Sulistianto *et al.*, 2004).

### 3.3. Pengaruh CCl<sub>4</sub> terhadap Histopatologi Hepar

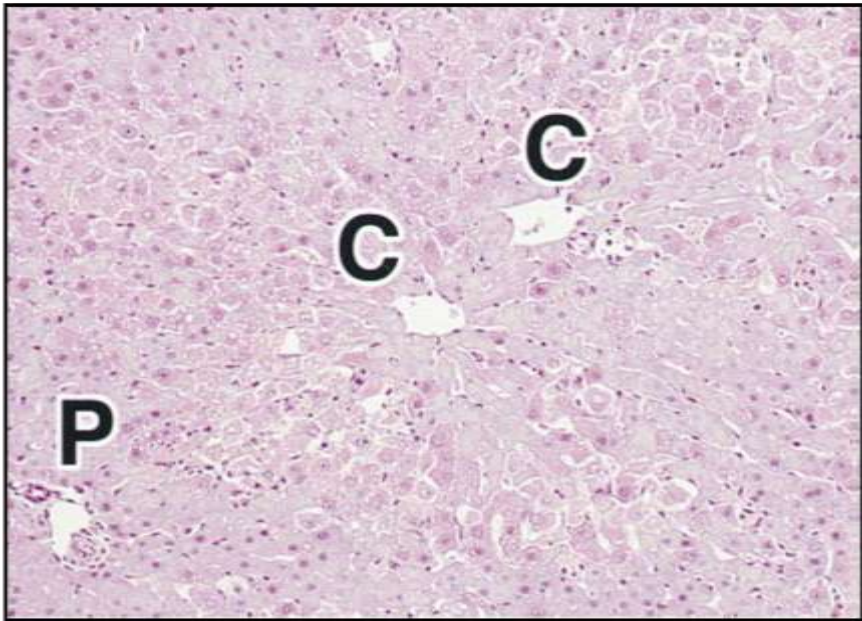
Toksitas jaringan akibat induksi CCl<sub>4</sub> pada pemeriksaan histopatologi tampak berupa degenerasi sel, penimbunan lemak (steatosis), dan nekrosis yang dapat merusak struktur sel (Jason *et al.*, 1992; Yasuda *et al.*, 2000). Efek toksitas CCl<sub>4</sub> sering terlihat pada jaringan hepar (Lesage, 1999) dengan onset yang cepat (Yasuda *et al.*, 2000) setelah senyawa toksik tersebut mencapai konsentrasi yang tinggi (Jason *et al.*, 1992), yaitu dalam waktu kurang dari 30 menit dapat terjadi penurunan sintesis protein hepar, sedangkan dalam waktu 2 jam dapat terjadi pembengkakan RE halus dan pelepasan ribosom dari RE kasar (Kumar *et al.*, 2009). Pada pemberian oral, kerusakan akut hepar mencapai maksimum dalam jangka waktu 24-48 jam (Kaye, 1991; Gitlin, 1990).

Kerusakan hepatosit akibat pemberian CCl<sub>4</sub> disebabkan oleh pembentukan radikal bebas, peroksidasi lipid dan penurunan aktivitas enzim-enzim antioksidan. Manifestasi kerusakan hepar secara histologis terlihat berupa steatosis, nekrosis sentrilobuler, dan akhimia sirosis (Lesage, 1999).

Steatosis pada hepar akibat CCl<sub>4</sub> terjadi karena adanya penghambatan terhadap sintesis satuan protein dari lipoprotein dan penekanan konjugasi trigliserida dengan lipoprotein. Lemak di hepar hanya merupakan 5% dari berat keseluruhan pada keadaan normal, sehingga apabila ditemukan lebih dari 5% dapat dipastikan telah

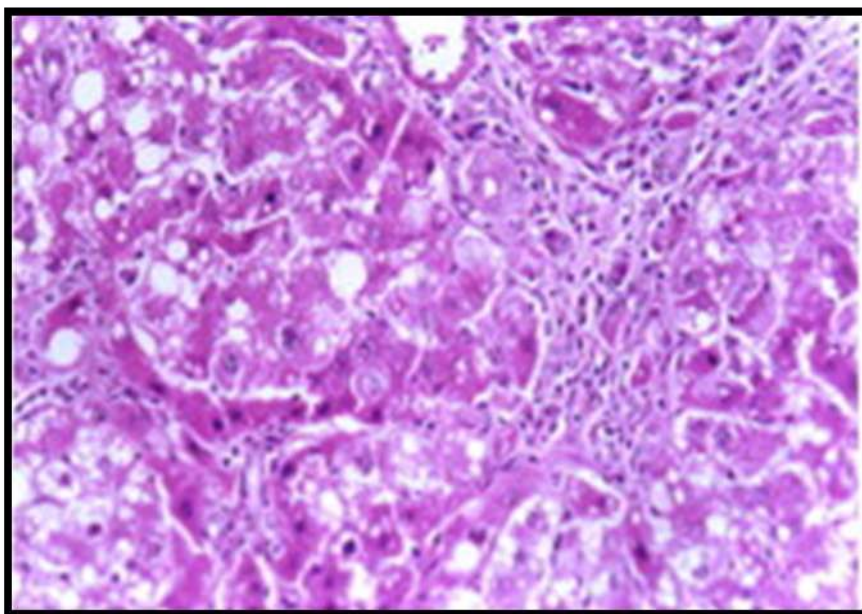
terjadi gangguan dalam metabolismenya. Triglisericida di hepar akan bergabung bersama lipoprotein sebelum disekresikan ke sirkulasi atau plasma dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL). Steatosis terjadi bila terdapat gangguan keseimbangan antara sintesis triglisericida dengan sekresi VLDL (Sulistianto *et al.*, 2004).

Steatosis hepatosit paling sering ditemukan pada zona sentrilobuler yang dapat diamati setelah injeksi CCl<sub>4</sub> selama 15 jam. Perubahan dalam koagulasi nekrosis menjadi lebih jelas setelah 20 sampai 30 jam, yaitu terdapat kerusakan sentrilobuler, ditandai dengan adanya koagulasi hepatosit yang mengalami nekrosis disertai dengan banyaknya steatosis (gambar 3.1). Kerusakan hepatosit akan menyebabkan sitoplasma menjadi eosinofilik, granula kromatin lebih kasar dan kariolisis (Yasuda *et al.*, 2000).



**Gambar 3.1.** Gambaran Histologi Hepar Setelah Injeksi CCl<sub>4</sub> Selama 20 Jam. Keterangan: C = vena sentralis, P = vena porta. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Yasuda *et al.*, 2000).

Pemberian CCl<sub>4</sub> selama 4 minggu dapat mengakibatkan gambaran fibrosis post nekrotik dan *remodelling* pada lobulus hepatis yang hampir menyeluruh dengan tahap perkembangan menuju sirosis (Doi *et al.*, 1991). Keadaan sirosis hepatis yang diinduksi oleh CCl<sub>4</sub> dapat diobservasi setelah pemberian selama 10 minggu (gambar 3.2) (Zhang *et al.*, 2009).



**Gambar 3.2.** Gambaran Sirosis pada Hepar Tikus yang Diberikan CCl<sub>4</sub>. Pewarnaan HE, pembesaran 200x (Zhang *et al.*, 2009).

Induksi CCl<sub>4</sub> dengan dosis 1 ml/KgBB pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebanyak 4 kali yang diberikan dalam rentang waktu 2 minggu terbukti menyebabkan terjadinya steatosis hepatosit (Maulina, 2013). Data pengamatan dapat dilihat pada tabel 3.1.

**Tabel 3.1.** Rerata dan Simpangan Baku Steatosis Hepatosit

| Kelompok | Jumlah Sampel | Steatosis Hepatosit (%)<br>(Mean ± SD) |
|----------|---------------|--|
| K1       | 5             | 1,95 ± 0,65                            |
| K2       | 5             | 28,71 ± 5,90                           |

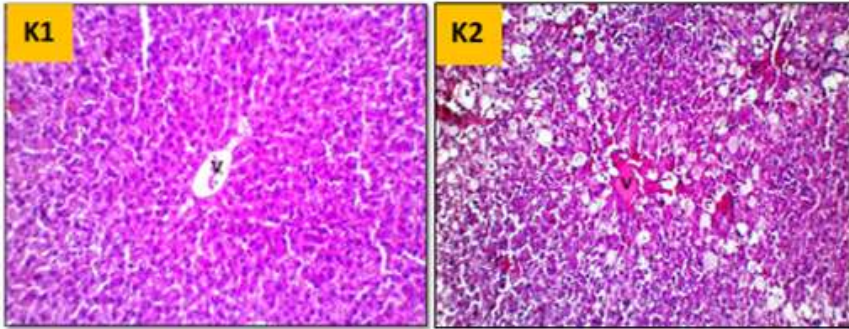
Sumber: Maulina, 2013

Tabel 3.1 menunjukkan bahwa persentase steatosis hepatosit pada kelompok K1 sebagai kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan *carboxy methyl cellulose-natrium* (CMC-Na) 0,25% dan *olive oil* menunjukkan rerata persentase yang paling rendah, yaitu 1,95% dibandingkan dengan kelompok K2 sebagai kelompok kontrol positif yang diinduksi kerusakan heparinya dengan  $\text{CCl}_4$ .

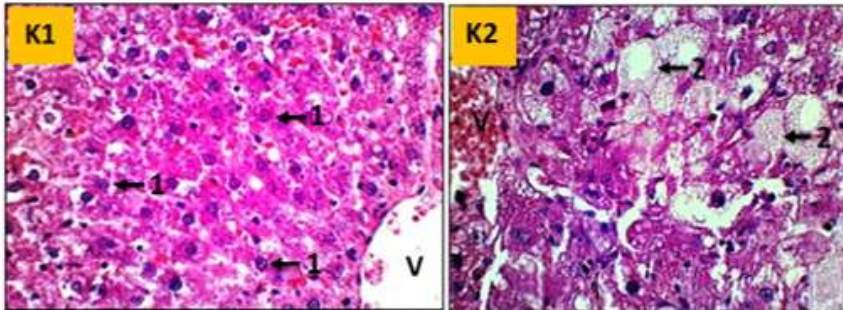
Steatosis merupakan suatu degenerasi yang sering terjadi karena dapat ditimbulkan oleh berbagai mekanisme berbeda, khususnya pada hepatosit (Abrams, 1994). Hepatosit terlibat aktif dalam metabolisme lipid dalam keadaan normal, sehingga lipid dapat terakumulasi di hepar (Botham & Mayes, 2006). Berdasarkan sistem skoring NASH, hepar masih dalam batas normal bila steatosis yang terjadi berkisar 0-5% dari seluruh hepatosit (Kleiner *et al.*, 2005). Akumulasi lipid yang berlebihan (>5%) dianggap sebagai keadaan patologis akibat adanya gangguan dalam metabolisme lipid di hepar (Botham & Mayes, 2006; Moslen, 2001).

Steatosis hepatosit dapat terlihat dalam 3 pola pada keadaan patologis, yaitu steatosis perifer, sentral dan diffus. Steatosis diffus dapat terjadi akibat paparan kronis alkohol. Steatosis perifer biasanya disebabkan karena gangguan nutrisi, sedangkan steatosis sentral diakibatkan oleh keadaan hipoksia dan paparan bahan toksik seperti  $\text{CCl}_4$  (Sandritter, 1989). Paparan  $\text{CCl}_4$  dapat menimbulkan steatosis sentral yang mencakup sepertiga sampai setengah setiap lobulus hepar (Fawcett, 2002). Toksisitas akut akibat  $\text{CCl}_4$  mengakibatkan akumulasi lipid yang cepat pada hepatosit sebelum munculnya nekrosis (Moslen, 2001).

Pengamatan histopatologi pada penelitian Maulina (2013) menunjukkan adanya perbedaan pola steatosis hepatosit yang bermakna antara kelompok K1 dan kelompok K2. Pada kelompok K2 terlihat adanya steatosis diffus yang merata pada seluruh lobulus hepar, sedangkan steatosis yang terjadi pada kelompok K1 sangat terbatas berupa steatosis sentral yang hanya ditemukan pada zona sentrilobuler (Gambar 3.3 dan 3.4).



**Gambar 3.3.** Lobus Hepar Kelompok K1 dan K2,. Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2013)



**Gambar 3.4.** Hepatosit Kelompok K1 dan K2,. Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2013)

Hasil pengamatan histopatologi hepar tersebut membuktikan bahwa pemberian  $CCl_4$  1 ml/KgBB pada kelompok K2 meningkatkan persentase steatosis hepatosit dengan perbedaan sangat nyata ( $p < 0,05$ ) yaitu mencapai 28,71% dibandingkan dengan kelompok K1.

Nurhidayati (2009) melaporkan hasil yang sama pada kelompok tikus putih jantan yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. Pengamatan mikroskopik hepar pada kelompok ini menunjukkan peningkatan steatosis hepatosit yang sangat bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu mencapai 40,18% dibandingkan dengan kelompok kontrol. Khalaf *et al.*, (2009) melaporkan bahwa pemberian CCl<sub>4</sub> pada tikus dengan dosis 3 mg/KgBB yang dilarutkan dalam minyak jagung sebanyak 2 kali per minggu selama 10 minggu dapat menyebabkan terjadinya perubahan degeneratif dan kerusakan jaringan hepar, yaitu degenerasi hidropik dan steatosis hepatosit.

Steatosis diawali oleh terbentuknya badan-badan inklusi kecil terbungkus membran yang berdekatan dengan RE. Steatosis pertama kali terlihat dengan pengamatan mikroskop cahaya sebagai vakuol-vakuol kecil (mikrovesikuler) di sitoplasma di sekitar nukleus. Seiring dengan progresivitas proses, vakuol-vakuol tersebut menyatu, menciptakan ruang-ruang yang mendesak nukleus ke tepi sel (Kumar *et al.*, 2009). Berdasarkan hasil pengamatan, steatosis yang terjadi pada kelompok K2 tersebar merata di seluruh lobulus, baik dalam bentuk mikrovesikuler maupun makrovesikuler.

Mekanisme steatosis sel akibat CCl<sub>4</sub> melibatkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Botham & Mayes, 2006; Moslen, 2001) dan penurunan enzim-enzim antioksidan (Lesage, 1999) seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutation peroksidase (GPx), glutation reduktase (GSH) dan glutation-S-transferase (Khalaf *et al.*, 2009; Rasool *et al.*, 2012). Metabolit CCl<sub>4</sub> berupa radikal bebas reaktif dapat menghambat  $\beta$ -oksidasi asam lemak, menurunkan sekresi lipid selluler dan mengganggu aktivitas apparatus golgi sehingga mengakibatkan penghambatan sekresi VLDL dan terganggunya mekanisme kopling trigliserida dengan molekul pembawa lipoprotein yang tepat. Penekanan terhadap aktivitas trigliserida lisosomal lipase dapat mengakibatkan akumulasi trigliserida pada sel-hepatosit tikus. Penimbunan lipid pada sel-hepatosit seiring dengan adanya gangguan fungsi membran plasma yang mengikat enzim akibat induksi CCl<sub>4</sub> (Khalaf *et al.*, 2009).

Steatosis hepatosit akibat CCl<sub>4</sub> dimulai dengan adanya gangguan pada mitokondria sehingga mengakibatkan penurunan kalsium pada mitokondria dan RE, namun sebaliknya terjadi

peningkatan kalsium di dalam sitosol (Khalaf *et al.*, 2009). Peningkatan konsentrasi kalsium sitosol ini mengakibatkan aktivasi sejumlah enzim katabolik, salah satunya enzim ATP-ase (Kumar *et al.*, 2009). Aktivasi enzim ini menyebabkan penurunan sintesis ATP sehingga mengakibatkan gangguan pada sintesis protein. Gangguan pada sintesis protein akan menghambat sintesis satuan protein dari lipoprotein dan penekanan konjugasi trigliserida dengan lipoprotein. Hal ini mengakibatkan lipoprotein tidak terbentuk sehingga transpor lipid terganggu. Terganggunya transpor lipid akan menyebabkan akumulasi lipid dalam hepatosit sehingga mengakibatkan steatosis (Sulistianto *et al.*, 2004).

Steatosis merupakan pola kerusakan hepatosit yang bersifat reversibel (Kumar *et al.*, 2009). Pada kerusakan reversibel, deplesi ATP yang terjadi akibat adanya gangguan pada struktur dan fungsi sel dapat dikoreksi, sehingga sel dapat pulih seperti keadaan normal. Deplesi ATP dapat dikoreksi dengan mempertahankan produksi ATP melalui respirasi aerob, sehingga rasio natrium dan kalium serta pH sel dapat diperbaiki (Kemp *et al.*, 2008).

Hepar merupakan organ yang memiliki kapasitas regenerasi yang tinggi (Junquiera & Carneiro, 2012). Regenerasi cepat dapat berlangsung pada hepar rodentia percobaan seperti tikus putih akibat destruksi sebagian besar lobulus setelah pemberian CCl<sub>4</sub> (Fawcett, 2002). Kelompok K2 diberikan CCl<sub>4</sub> sebanyak 4 kali dalam 2 minggu untuk induksi kerusakan hepar. Adanya jeda waktu dalam pemberian CCl<sub>4</sub> pada kelompok ini diduga memicu suatu efek pemulihan.

Reaksi pemulihan terjadi sebagai mekanisme adaptasi sel terhadap rangsangan tertentu apabila rangsangan tersebut dihentikan (Abrams, 1994). Reaksi pemulihan atau regenerasi sel memungkinkan sel dapat kembali seperti keadaan sebelumnya, namun regenerasi yang sempurna terhadap lobulus hepar setelah pemberian CCl<sub>4</sub> berlangsung dalam 5 atau 6 hari (Fawcett, 2002).

Pemberian berulang CCl<sub>4</sub>, walaupun dengan dosis kecil dapat mencegah hepar untuk beregenerasi sempurna, karena cedera yang ditimbulkan merusak komponen matriks ekstraselluler. Kerusakan matriks ekstraselluler mencegah terjadinya proses regenerasi hepar karena polaritas sel untuk penyusunan ulang struktur-struktur hepatosit tidak dapat dipertahankan. Sebaliknya pada pemberian



$\text{CCl}_4$  dosis tinggi yang hanya diberikan sekali dapat mengakibatkan terjadinya regenerasi hepar secara optimal. Hal ini terjadi karena cedera yang ditimbulkan akibat  $\text{CCl}_4$  tersebut tidak merusak kerangka jaringan ikat, yaitu serat retikulin (Kumar *et al.*, 2009). Keutuhan kerangka jaringan ikat yang membentuk kerangka lobulus hepar (Kumar *et al.*, 2009) dan keutuhan sinusoid yang mempertahankan sirkulasi darah di dalam lobulus (Fawcett, 2002) sangat dibutuhkan dalam proses regenerasi hepar (Kumar *et al.*, 2009).

Induksi  $\text{CCl}_4$  dengan dosis 1 ml/KgBB pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebanyak 4 kali yang diberikan dalam rentang waktu 2 minggu juga terbukti dapat menyebabkan terjadinya nekrosis hepatosit (Maulina, 2015). Data pengamatan dapat dilihat pada tabel 3.2.

**Tabel 3.2.** Rerata dan Simpangan Baku Nekrosis Hepatosit

| Kelompok | Jumlah Sampel | Nekrosis Hepatosit (%)<br>(Mean $\pm$ SD) |
|----------|---------------|---|
| K1       | 5             | 7,18 $\pm$ 1,20                           |
| K2       | 5             | 64,74 $\pm$ 4,73                          |

Sumber : Maulina, 2015

Tabel 3.2 menunjukkan bahwa persentase nekrosis hepatosit pada kelompok K1 sebagai kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan CMC-Na 0,25% dan *olive oil* menunjukkan rerata persentase yang paling rendah, yaitu 7,18% dibandingkan dengan kelompok K2 yang diinduksi kerusakan heparnya dengan  $\text{CCl}_4$ .

Hasil pengamatan yang sama juga dilaporkan oleh Nurhidayati (2009), yaitu kelompok K1 yang hanya diberikan CMC 1% dan minyak zaitun menunjukkan rerata persentase nekrosis hepatosit yang terendah (6,85%) dibandingkan dengan kelompok K2 yang diinduksi kerusakan heparnya dengan  $\text{CCl}_4$ . Dewi (2005) melaporkan 0-10% hepatosit pada zona sentrilobuler mengalami nekrosis pada kelompok kontrol yang hanya diberikan CMC-Na 0,25% dan *olive oil*. Rerata persentase nekrosis hepatosit pada

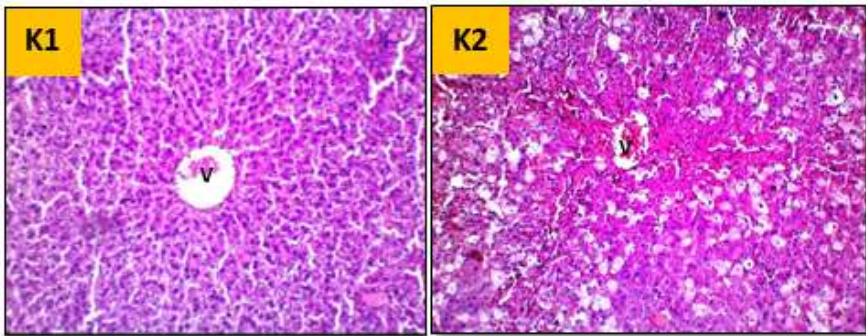
kelompok ini merupakan persentase nekrosis terendah bila dibandingkan dengan kelompok yang diberikan CCl<sub>4</sub> (Dewi, 2005).

Hasil penelitian Maulina (2015) pada kelompok K1 menunjukkan nekrosis hepatosit hanya terbatas pada zona sentrilobuler. Sel-sel pada zona sentrilobuler lebih rentan mengalami kerusakan karena zona sentrilobuler merupakan zona yang lebih hipoksik (hanya mengandung 4-5% oksigen) dibandingkan dengan zona perifer (9-13% oksigen) (Moslen, 2001). Konsentrasi oksigen dan nutrisi yang sangat sedikit serta konsentrasi metabolit yang tinggi mengakibatkan sel-sel pada zona sentrilobuler lebih sering mengalami nekrosis (Junquiera & Carneiro, 2012).

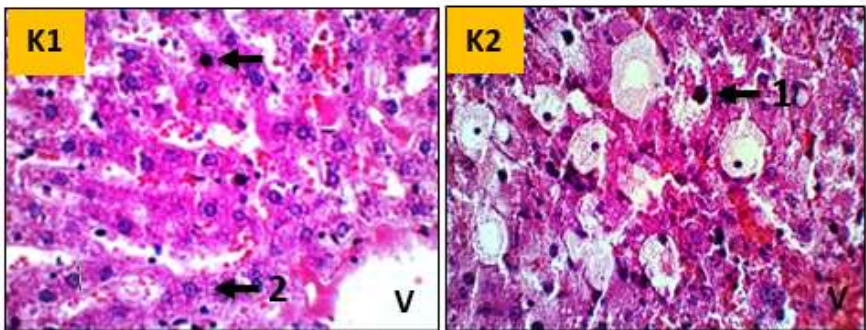
Nekrosis sel pada hepar normal bisa terjadi sekitar 0-10% dari seluruh sel dalam zona sentrilobuler (Stacey, 2004). Nekrosis yang terjadi terkait dengan peran penting hepar sebagai organ detoksifikasi, sehingga sel-hepatosit dapat mengalami nekrosis karena kapasitas hepar yang besar terhadap bioaktivasi berbagai reaksi yang berhubungan dengan eliminasi berbagai bahan toksik (Moslen, 2001).

Paparan bahan kimia toksik seperti CCl<sub>4</sub> dapat menyebabkan terjadinya nekrosis massif hepatosit (Crawford, 2009), yaitu nekrosis yang merata pada hepatosit dalam satu lobulus (Stacey, 2004). Mekanisme nekrosis sel akibat CCl<sub>4</sub> melibatkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Botham and Mayes, 2006; Moslen, 2001), pembentukan aldehida reaktif yaitu MDA (Khalaf *et al.*, 2009; Rasool *et al.*, 2012) dan penurunan aktivitas enzim-enzim antioksidan (Lesage, 1999).

Pengamatan histopatologi pada penelitian Maulina (2015) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dan kelompok K2. Pada kelompok K2 terlihat adanya nekrosis massif yang merata pada seluruh lobulus hepar, sedangkan nekrosis yang terjadi pada kelompok K1 sangat terbatas, hanya ditemukan pada zona sentrilobuler (Gambar 3.5 dan 3.6). Hal ini menunjukkan bahwa CCl<sub>4</sub> sangat kuat menyerang hepar sehingga mengakibatkan timbulnya kerusakan sel hepar yang berat.



**Gambar 3.5.** Lobus Hepar Kelompok K1 dan K2,. Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2015)



**Gambar 3.6.** Hepatosit Kelompok K1 dan K2,. Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x (Maulina, 2015)

Efek toksik  $\text{CCl}_4$  pada hepar disebabkan oleh konversinya menjadi radikal bebas. Konversi ini tergantung pada aktivitas metabolik  $\text{CCl}_4$  yang berlangsung dalam retikulum endoplasma (RE) sel hepar melalui interaksi dengan transpor elektron NADPH-sitokrom P450. Aktivasi  $\text{CCl}_4$  akan menghasilkan zat antara yang reaktif yaitu radikal bebas triklorometil ( $\text{CCl}_3\bullet$ ). Radikal bebas  $\text{CCl}_3\bullet$  akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal triklorometil peroksil ( $\text{CCl}_3\text{O}_2\bullet$ ) yang lebih reaktif. Radikal  $\text{CCl}_3\bullet$  dan  $\text{CCl}_3\text{O}_2\bullet$  selanjutnya akan memisahkan atom hidrogen dari membran lipid

yang kaya akan sumber *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) sehingga memulai terjadinya reaksi rantai peroksidasi lipid. Reaksi peroksidasi lipid akan menghasilkan dekomposisi oksidatif lemak dan peroksida-peroksida organik setelah bereaksi dengan oksigen. Reaksi ini bersifat autokatalitik, sehingga dekomposisi lemak dapat menyebabkan kerusakan yang cepat pada struktur dan fungsi sel. Nekrosis hepatosit akibat CCl<sub>4</sub> bersifat parah dan memiliki onset yang sangat cepat. Penurunan sintesis protein hepar dapat terjadi dalam waktu kurang dari 30 menit, pembengkakan RE halus dan pelepasan ribosom dari RE kasar terjadi dalam waktu 2 jam (Kumar *et al.*, 2009).

Hasil penelitian Maulina (2015) membuktikan bahwa pemberian CCl<sub>4</sub> 1 ml/KgBB pada kelompok K2 meningkatkan persentase nekrosis hepatosit dengan perbedaan sangat nyata ( $p < 0,05$ ) yaitu mencapai 64,74% dibandingkan dengan kelompok K1. Nekrosis yang terjadi pada kelompok K2 bersifat massif yaitu merata pada seluruh lobulus.

Khalaf *et al.*, (2009) melaporkan hal yang sama pada kelompok tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. Pemberian CCl<sub>4</sub> 2 kali per minggu selama 10 minggu dengan dosis 3 mg/KgBB yang dilarutkan dalam minyak jagung menyebabkan terjadinya perubahan degeneratif dan kerusakan jaringan hepar, yaitu infiltrasi leukosit, nekrosis massif dan proliferasi jaringan fibrosa pada hepar (Khalaf *et al.*, 2009). Pengamatan mikroskopik hepar oleh Sulistianto *et al.*, (2004) pada tikus putih jantan yang diinduksi CCl<sub>4</sub> juga menunjukkan kerusakan sel yang berarti, yaitu ditemukan sel yang mengalami kariolisis dan karioreksis sekitar 70%. Pengamatan histopatologi hepar oleh Nurhidayati (2009) pada kelompok tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub> menunjukkan peningkatan nekrosis hepatosit yang sangat bermakna ( $p < 0,05$ ) yaitu mencapai 56,98% dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Nekrosis sel ditandai dengan adanya pembengkakan dan kebocoran sel, infiltrasi sel-sel inflamasi (Moslen, 2001) serta perubahan nukleus akibat pengukuran DNA spesifik berupa kariolisis, piknosis dan karioreksis (Kumar *et al.*, 2009). Kariolisis, piknosis dan karioreksis merupakan perubahan sel yang bersifat ireversibel, terjadi karena adanya kerusakan pada membran plasma atau membran lisosom, hilangnya DNA atau mitokondria. Disfungsi

membran sel dan mitokondria merupakan faktor penting yang mengakibatkan terjadinya kerusakan sel yang ireversibel (Kemp *et al.*, 2008).

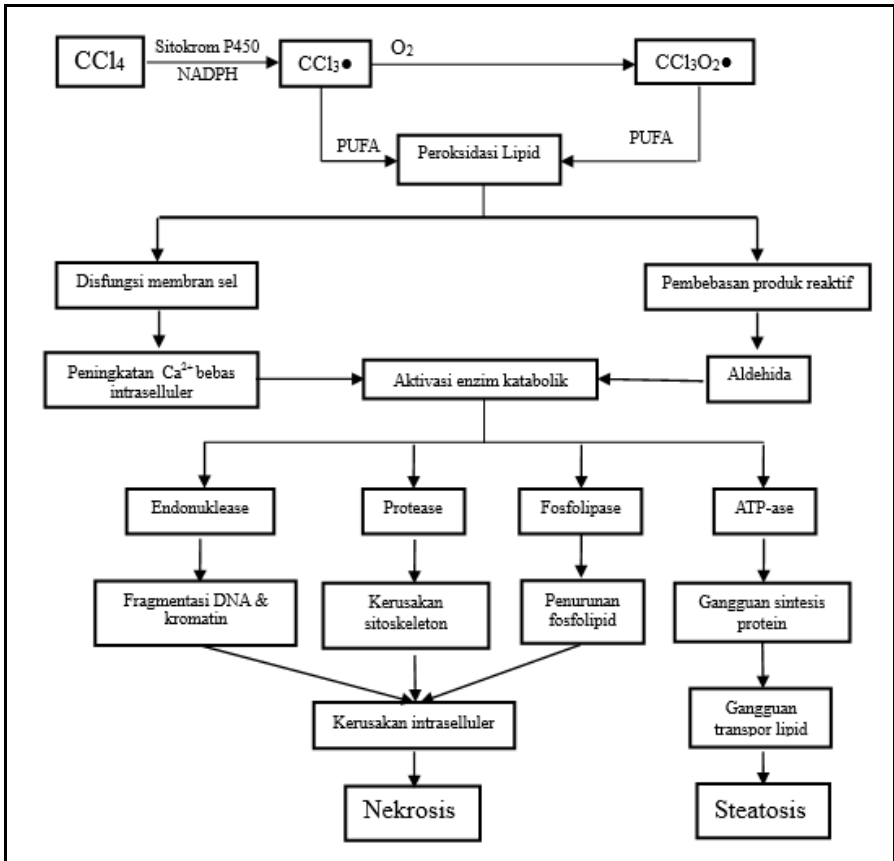
Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi hepar dengan mikroskop cahaya pada kelompok K2, pola nekrosis yang terjadi berupa kariolisis (lisisnya nukleus), piknosis (penciutan sel dan peningkatan basofilia) dan karioreksis (fragmentasi nukleus) (Maulina, 2015). Nekrosis sel akibat paparan  $\text{CCl}_4$  pada pengamatan dengan mikroskop elektron ditandai dengan adanya gambaran myelin intrasitoplasma, pembengkakan dan peningkatan densitas mitokondria, hilangnya glikogen, rupturnya lisosom (Kemp *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2009), RE halus dan sitoplasma mengalami vakuolisasi, disintegrasi serta terlepasnya ribosom dari RE kasar dan selanjutnya terjadi fragmentasi serta disintergrasi membran sel (Sandritter, 1989).

Disintegrasi membran sel terjadi akibat serangkaian proses yang melibatkan deplesi ATP yang dimodulasi oleh peningkatan kalsium di dalam sitosol (Kumar *et al.*, 2009). Deplesi ATP tersebut akan mendorong sel untuk melakukan respirasi anaerob untuk menghasilkan ATP sehingga mengakibatkan akumulasi asam laktat. Akumulasi asam laktat akan mengakibatkan penurunan pH selluler sehingga dapat menyebabkan pelepasan ribosom dari RE kasar, menurunkan aktivitas dan meningkatkan degradasi sel (Kemp *et al.*, 2008).

Peningkatan kalsium intraselluler yang mengakibatkan kerusakan membran sel dapat dimodulasi oleh keadaan stres oksidatif yang berat, seperti paparan  $\text{CCl}_4$  pada hepar (Moslen, 2001). Peningkatan kalsium yang tinggi dan tidak terkontrol dalam hepatosit akan mengakibatkan aktivasi sejumlah enzim katabolik seperti protease, endonuklease, dan fosfolipase (Khalaf *et al.*, 2009). Aktivasi enzim protease dapat menyebabkan kerusakan protein membran dan sitoskeleton yang menginduksi pelepasan membran sel dari kerangka sel, sehingga sel rentan mengalami peregangan atau ruptur. Aktivasi fosfolipase akan menurunkan kandungan fosfolipid membran, sehingga dapat menginduksi kerusakan membran sel, sedangkan aktivasi enzim endonuklease akan menyebabkan fragmentasi DNA dan kromatin. Aktivasi ketiga enzim ini dapat menginduksi terjadinya nekrosis hepatosit (Kumar *et al.*,

2009). Hepatosit merupakan populasi sel yang stabil, memiliki jangka hidup melebihi 150 hari dan jarang terlihat sel yang sedang membelah dalam hepar normal. Pada rodentia percobaan, dua pertiga bagian hepar dapat dikeluarkan dan dalam beberapa hari sebagian besar telah kembali utuh. Regenerasi cepat yang serupa dapat terjadi akibat destruksi sebagian besar lobuli setelah diberi hidrokarbon berklor. Penelitian mengenai regenerasi hepar sering dilakukan pada tikus. Hepar manusia memiliki daya regenerasi yang lebih kecil dibandingkan dengan hepar tikus, walaupun ukuran hepar manusia lebih besar (Fawcett, 2002).

Beberapa perubahan patologik khas dari penyakit hepar kronis pada manusia dapat ditimbulkan pada tikus. Dosis toksik CCl<sub>4</sub> menimbulkan nekrosis sentral yang mencakup sepertiga sampai setengah setiap lobulus hepar. Nekrosis terjadi hanya pada hepatosit dengan menyisakan sinusoid yang utuh sehingga sirkulasi darah melalui lobulus masih dipertahankan. Sel-sel sentral yang rusak mengalami autolisis dan sel-sel yang tersisa berproliferasi dengan cepat, memulihkan arsitektur normal lobulus secara sempurna dalam 5 atau 6 hari. Jika CCl<sub>4</sub> diberi secara berulang saat regenerasi sedang berlangsung, mengakibatkan cedera baru sebelum yang lama selesai diperbarui sehingga terjadi fibrosis luas seperti pada sirosis hepatis pada manusia (Fawcett, 2002).



**Gambar 3.7.** Mekanisme Kerusakan Seluler Akibat  $\text{CCl}_4$  (Kumar *et al*, 2009).

∞

# BAB IV

## MONOSODIUM GLUTAMAT (MSG)

### 4.1. Definisi MSG

Monosodium glutamat (MSG) adalah garam natrium glutamat yang berasal dari asam glutamat. Asam glutamat merupakan asam amino non-esensial dengan jumlah berlimpah pada alam. Glutamat dapat ditemukan dalam keadaan bebas atau terikat pada asam amino lain dalam bentuk protein. Asam glutamat yang terkandung pada protein hewani sekitar 11% sampai 22% dan banyak dalam keadaan terikat sedangkan pada protein nabati asam glutamat yang terkandung di dalamnya lebih tinggi hingga mencapai 40% terutama dalam keadaan bebas. Glutamat bebas inilah yang berperan dalam kelezatan dan kenikmatan makanan (Cahyadi, 2012).

Seorang ahli kimia Jerman pada 1866 berhasil mengisolasi asam glutamat menjadi bentuk murni melalui proses hidrolisis *Gladin*, suatu bahan yang menjadi bahan penyusun utama dari gluten gandum. Kikunae Ikeda memulai penelitian pada tahun 1906 di Jepang untuk mengidentifikasi substansi yang berada pada alga coklat atau *Kelp* (*Laminariaceae*) karena memberikan rasa yang unik apabila dicampurkan pada sup. Penelitian tersebut menunjukkan rasa yang terdapat pada *Kelp* tidak dapat diklasifikasikan pada keempat rasa klasik yang telah diketahui sejak lama, rasa pahit, asin, asam dan manis, oleh karena itu beliau menyebut rasa unik tersebut sebagai *umami*, sebuah rasa khas yang menyerupai rasa daging. Tahun 1908 Ikeda berhasil mengidentifikasi rasa *umami* yang berada dalam *Kelp* sebagai *L-Glutamate*. Bersama Suzuki (1909), seorang pengusaha di bidang industri kimia dan farmasi, Ikeda mematenkan produk tersebut dengan nama *Aji-No-Moto* (Ault, 2004; Sano, 2009).

Monosodium glutamat (MSG) selalu dipergunakan sebagai bahan tambahan penyedap rasa pada masakan sejak penemuannya. Tingkat penggunaannya sebagai bahan tambahan masakan terus meningkat. Hal ini dapat dilihat dari rata-rata konsumsi masyarakat yang ada di negara-negara Asia dengan angka konsumsi sekitar 1,2–1,7 gr/hari dengan konsumsi tertinggi sebanyak 4 gr/hari terutama di Cina, Thailand, Jepang serta Korea (Beyreuther *et al.*, 2006; Sukhorum *et al.*, 2012). Pemakaian MSG juga mulai meningkat

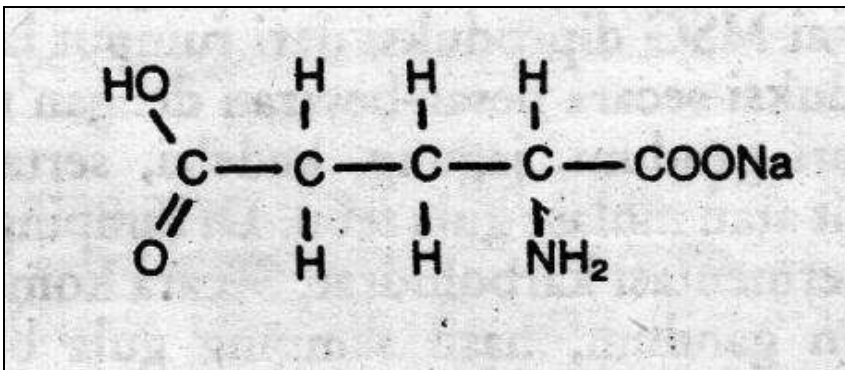


di wilayah barat. Angka konsumsi masyarakat Eropa sekitar 0,3-0,5 gr/hari dengan konsumsi tertinggi pada 1 gr/hari, sedangkan di Amerika angka konsumsi rata-rata masyarakat sekitar 0,2–1 gr/hari (Beyreuther *et al.*, 2006). Di Indonesia sendiri angka konsumsi rata-rata masyarakat sebesar 0,6 gr/hari (Prawirohardjono *et al.*, 2000).

Produksi MSG di dunia terus meningkat dikarenakan meningkatnya gaya hidup yang bergantung pada pemakaian MSG. Berbagai pabrik yang memproduksi MSG mulai bermunculan. Di Indonesia terdapat paling sedikit sembilan pabrik yang memproduksi MSG dan menghasilkan sekitar 17.000 ton MSG dalam setahun (Prawirohardjono *et al.*, 2000). Menurut Tarwoto (1979) yang dikutip pada Winarno (1992), rata-rata orang Indonesia mengkonsumsi MSG sebanyak 0,12 kg per orang per tahun. Bahkan anak-anak prasekolah ditaksir mengkonsumsi MSG sebanyak 0,06 kg per anak perhari.

#### 4.2. Sifat, Kandungan dan Fungsi MSG

Monosodium glutamat merupakan bahan tambahan masakan yang diperoleh dari berbagai macam proses, seperti ekstraksi dari bahan asalnya, sintesis secara kimia atau enzimatik, dan fermentasi. Oleh karena itu struktur kimia MSG (R-COONa) tidak jauh berbeda dengan struktur kimia (gambar 4.1) asam glutamat (R-COOH) (Winarno, 2008).



Gambar 4.1. Struktur Kimia MSG (Winarno, 2008).

Asam glutamat dan monosodium glutamat memiliki struktur fisik yang sama pula, berupa serbuk kristal berwarna putih yang mudah larut dalam air serta tidak berbau dengan komposisi 78% glutamat, 12% natrium dan 10% air (Winarno, 2008). Monosodium glutamat efektif sebagai penyedap pada pH antara 3,5–7,2 yang merupakan pH masakan pada umumnya. Tetapi tidak efektif jika digunakan pada makanan berlemak atau berminyak yang memiliki viskositas tinggi (Ault, 2004; Cahyadi, 2012).

Monosodium glutamat (MSG) akan terurai menjadi natrium dan glutamat saat larut dalam air atau saliva di rongga mulut. Karena inilah pada proses pengenalan rasa umami yang terdapat dalam monosodium glutamat membutuhkan respon dari reseptor ionotropik dan reseptor metabotropik. Apabila glutamat berikatan pada reseptor tersebut akan mengakibatkan naiknya konsentrasi ion kalsium intraselular akibat terbukanya channel kalsium pada neuron yang terdapat pada *taste bud* sehingga menyebabkan terjadinya depolarisasi (Brand, 2000; Kinnamon *et al.*, 2005). Saraf *afferent* pada lidah akan aktif memberikan sinyal hingga ke otak dan diterjemahkan sebagai rasa umami setelah terjadi depolarisasi (Siregar, 2009).

*L-Glutamate* pada MSG merupakan asam amino non-esensial yang banyak terdapat di alam terutama dalam bentuk protein dan peptida yang berasal dari protein nabati maupun hewani. Tubuh juga memproduksi glutamat yang berperan penting dalam proses sintesis DNA dan sebagai neurotransmitter di otak (Price dan Wilson, 2003; Nosseir *et al.*, 2012).

Glutamat merupakan asam amino yang memiliki 2 bentuk isomer yaitu *L-Glutamic acid* dan *D-Glutamic acid*. *L-Glutamic acid* merupakan bentuk asam glutamat yang banyak terdapat di alam karena berasal dari protein yang ada pada organisme tingkat tinggi, sedangkan asam glutamat dalam bentuk *D-Glutamic acid* lebih sedikit karena hanya terdapat pada organisme tingkat rendah dan hanya dipergunakan oleh beberapa jenis bakteri sebagai protein penyusun membran sel (Winarno, 2008; He *et al.*, 2011).

Pada manusia bentuk *D-Glutamic acid* ini tidak dapat digunakan dalam proses sintesis protein karena bukan bagian dari peptida tubuh, sehingga jika *D-Glutamic acid* ini masuk ke dalam tubuh, akan menghambat kerja beberapa enzim yang ada di dalam

tubuh sehingga *D-Glutamic acid* tidak boleh dikonsumsi. *L- Glutamic acid* merupakan bentuk isomer yang aktif yang dapat digunakan oleh tubuh manusia (Winarno, 2008; He *et al.*, 2011).

Secara umum MSG banyak digunakan sebagai bahan tambahan pada masakan karena dapat meningkatkan cita rasa masakan yang tidak terlalu mempunyai rasa (Winarno, 2008; Cahyadi, 2012). Meningkatkan sensibilitas indra pengecap orang lanjut usia dikarenakan stimulasi oral dari rasa umami akan meningkatkan nafsu makan sehingga dapat meningkatkan jumlah serapan vitamin, mineral dan protein dalam makanan (Jinap & Hajeb, 2010).

### **4.3. Biotransformasi MSG**

Glutamat yang ada pada manusia berasal dari proses pencernaan protein hewani atau nabati dan bahan penyedap masakan yaitu MSG. Glutamat akan diabsorpsi usus melalui transport aktif spesifik untuk asam amino yang bergantung pada konsentrasi ion natrium. Asam glutamat akan dicerna dan dipecah menjadi asam amino bebas serta beberapa peptida dan akan diabsorpsi pada sel-sel mukosa usus. Selanjutnya beberapa peptida tersebut akan dihidrolisis menjadi asam amino bebas dan glutamat akan dimetabolisme di hati kemudian diekskresikan melalui ginjal (Australia-New Zealand Food Administration, 2003; Cahyadi, 2012).

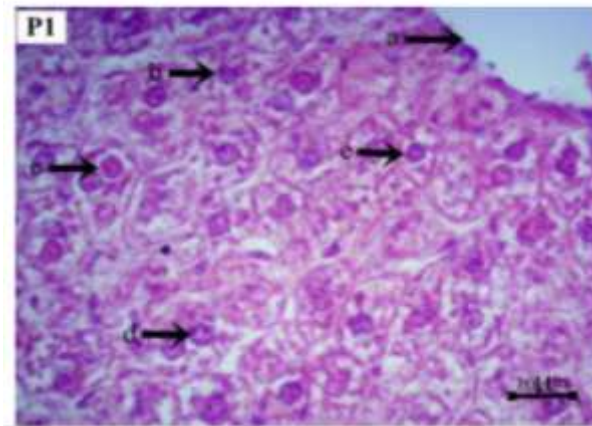
Glutamat yang diabsorpsi oleh mukosa usus akan melalui proses metabolisme di usus. Hal ini menunjukkan bahwa glutamat merupakan sumber energi utama dari sel usus. Selain itu glutamat yang diabsorpsi akan digunakan pada sintesis protein (Egbonu *et al.*, 2009; Bhattacharya *et al.*, 2011).

Tidak terdapat perbedaan apakah glutamat tersebut berasal dari bahan alami atau sintesis saat diabsorpsi tubuh. Keduanya akan diserap melalui lumen usus secara kinetik yang dipengaruhi oleh waktu pengosongan serta keadaan dinding usus (Egbonu *et al.*, 2009; Bhattacharya *et al.*, 2011). Penggunaan MSG secara berlebihan dapat meningkatkan kadar glutamat di dalam plasma dan mempengaruhi kadar glutamat di seluruh tubuh termasuk sistem saraf pusat (Ardyanto, 2004), sehingga akan menyebabkan degenerasi, disfungsi, bahkan nekrosis neuronal (Anurogo & Ikrar, 2014).

#### 4.4. Pengaruh MSG terhadap Histopatologi Hepar

Monosodium glutamat (MSG) juga merupakan zat toksik bagi manusia dan hewan, selain sebagai bahan aditif penguat rasa, walaupun toksisitas akutnya sangat rendah akan tetapi penggunaan yang berlebihan dapat mengakibatkan gangguan keseimbangan glutamat dalam tubuh. Pada keadaan normal MSG mempunyai *Lethal Dose* per oral pada 50% subjek penelitian berupa tikus mencapai 15.000-18.000 mg/kgBB (Blaylock, 2000; Beyreuther *et al.*, 2006).

Penelitian Eweka dan Om'iniabohs (2008) pada tikus dewasa galur wistar yang diberikan MSG dengan dosis 3 g/gBB dan 6 g/gBB peroral selama 14 hari berturut-turut menunjukkan perubahan struktur histologi hepar berupa dilatasi vena sentralis, lisis eritrosit, kerusakan hepatosit secara akut dan nekrosis hemoragik pada zona sentrilobular. Maulida *et al.*, (2013) melaporkan terjadinya kerusakan hepatosit pada mencit (*Mus musculus L.*) jantan strain DDW yang diberikan MSG dosis 4 mg/gBB perhari selama 30 hari berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis (gambar 4.2).



**Gambar 4.2.** Histologi Hepar Mencit pada Kelompok yang Diberikan MSG. Keterangan: a= vena sentralis, b= hepatosit normal, c= degenerasi parenkimatosa, d= degenerasi hidropik, e= nekrosis. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (Maulida *et al.*, 2010)

Anggraeny *et al.*, (2015) pada penelitiannya juga

menunjukkan terjadinya degenerasi dan nekrosis hepatosit pada mencit (*Mus musculus L.*) jantan strain BALB/c dengan rata-rata berat badan 25 gram yang diberikan MSG dosis 4 mg/0,5 ml aquades/hari selama 25 hari. Penelitian Nursheha dan Febrianti (2015) pada mencit (*Mus musculus L.*) jantan strain DDY yang diberikan MSG dosis 2 mg/gBB/hari selama 30 hari menunjukkan terjadinya penurunan berat hepar dan kerusakan hepatosit berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik dan nekrosis. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Anindita *et al.*, (2012) yaitu terjadinya penurunan bobot hepar dan bertambahnya diameter hepatosit mencit pada induksi MSG dosis 0,084 g/BB/hari selama 30 hari. Bertambahnya diameter hepatosit membuktikan bahwa pemberian MSG dapat mengakibatkan pembengkakan atau degenerasi hepatosit (Anindita *et al.*, 2012).

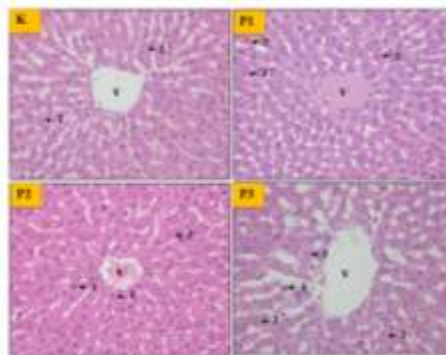
Penelitian Ermayanti *et al.*, (2014) pada mencit jantan berusia 3 bulan dengan berat badan 25 sampai 35 gram yang diberikan MSG dengan dosis bertingkat yaitu 1,5 mg/gBB, 3 mg/gBB dan 4,5 mg/gBB peroral selama 35 hari menunjukkan terjadinya kerusakan pada hepar berupa degenerasi dan nekrosis hepatosit. Degenerasi yang terjadi berupa degenerasi bengkak keruh, degenerasi hidropik dan degenerasi lemak. Degenerasi dapat terjadi karena adanya gangguan transport aktif  $\text{Na}^+$  (pompa ion  $\text{Na}^+$ ) yang melintasi membran sel maupun membran organel intraseluler (Ermayanti *et al.*, 2014). Menurut Price dan Wilson (2003) pembengkakan (degenerasi bengkak keruh) sel terjadi karena muatan elektrolit di luar dan di dalam sel berada dalam keadaan tidak seimbang. Ketidakstabilan sel dalam memompa ion  $\text{Na}^+$  ke luar dari sel menyebabkan peningkatan masuknya cairan dari ekstraseluler ke dalam sel sehingga sel tidak memompa ion natrium yang cukup dan mengakibatkan sel mengalami pembengkakan.

Degenerasi bengkak keruh dapat berlanjut menjadi degenerasi hidropik. Pada degenerasi hidropik, pembengkakan tidak hanya terjadi pada organel intraseluler saja, tetapi air juga sudah mengumpul pada rongga sel. Degenerasi hidropik merupakan respon awal sel terhadap bahan-bahan yang bersifat toksik (Agungpriyono *et al.*, 2008). Bahan toksik menyebabkan degenerasi hidropik melalui peningkatan permeabilitas membran plasma terhadap natrium dengan merusak pompa natrium-kalium ATPase di

membran atau mengganggu sintesis ATP sehingga pompa tersebut tidak memperoleh bahan bakar (Kumar *et al.*, 2009). Hepatosit mengalami degenerasi hidropik diduga karena terdapat gangguan pompa natrium-kalium di membran sel akibat peroksidasi lipid membran, sehingga terjadi hipernatremia di dalam sel yang menyebabkan masuknya air sehingga terjadi degenerasi hidropik bakar (Eweka *et al.*, 2011; Al-Mosaibih, 2013).

Degenerasi lemak atau steatosis merupakan akumulasi intrasitoplasma dari trigliserida yang dapat terjadi akibat peningkatan asam lemak bebas, reduksi oksidasi asam lemak bebas, dan penurunan ekspor trigliserida akibat defisiensi apoprotein pengikat lemak. Hepatosit yang mengalami degenerasi lemak tampak sebagai sel yang memiliki vakuola kecil (mikrovesikular) di sitoplasma pada tahap awal dan akan berkembang menjadi vakuola yang berukuran lebih besar (makrovesikular) sehingga menekan nukleus ke tepi (Andreas *et al.*, 2015)

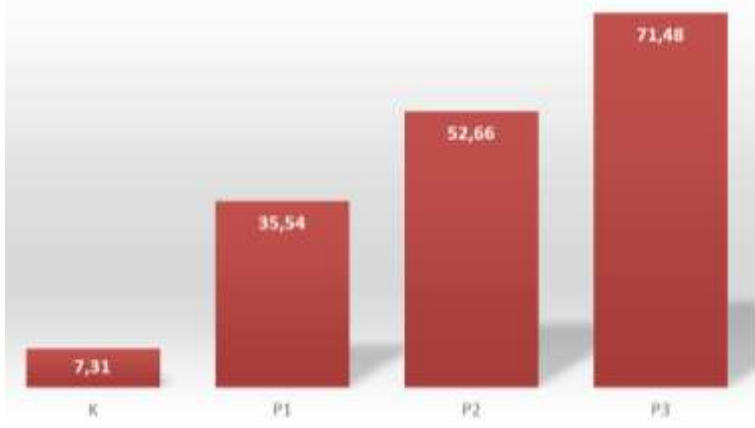
Penelitian Maulina (2018) menunjukkan adanya perubahan struktur histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diberikan MSG dosis bertingkat yaitu 6 mg/gBB/hari, 12 mg/gBB/hari dan 24 mg/gBB/hari selama 21 hari. Semakin besar dosis MSG yang diberikan menyebabkan semakin meluasnya kerusakan yang terjadi pada lobulus hepar tikus (Maulina, 2018). Hasil pengamatan histopatologi hepar tikus pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 4.3.



**Gambar 4.3.** Lobus Hepar Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Keterangan: V= vena sentralis, 1= hepatosit normal, 2= degenerasi hepatosit 3= nekrosis hepatosit. Pewarnaan HE, Pembesar 400x (Mulina, 2018)

Pengamatan struktur histologi tikus pada penelitian Maulina (2018) menunjukkan lobulus hepar pada kelompok K (kontrol) yang hanya diberikan aquades tampak normal dengan vena sentralis terletak di tengah. Hepatosit tersusun secara radier dan berbentuk poligonal. Sitoplasma hepatosit tampak homogen, nukleus terletak di tengah dan granula tersebar merata. Sinusoid tersusun teratur yang dilapisi oleh sel Kupffer. Struktur histologi lobulus hepar tikus pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan MSG dosis 6 mg/gBB/hari menunjukkan hepatosit tidak tersusun radier mengelilingi vena sentralis, batas antar hepatosit tidak jelas dan ukuran sel tidak sama. Mulai terlihat adanya hepatosit yang mengalami degenerasi. Pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan MSG dosis 12 mg/gBB/hari menunjukkan batas antar hepatosit semakin tidak jelas. Hepatosit yang mengalami degenerasi lebih banyak dibandingkan pada kelompok P1. Pada kelompok ini juga mulai terlihat adanya nekrosis hepatosit. Pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan MSG dosis 24 mg/gBB/hari menunjukkan nekrosis hepatosit yang merata pada lobulus yang dapat diamati dengan adanya nukleus hepatosit yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis (Maulina, 2018).

Luasnya kerusakan berupa nekrosis hepatosit yang terjadi pada lobulus hepar tikus berbeda-beda pada tiap kelompok sesuai dengan besarnya dosis MSG yang diberikan (Maulina, 2018). Data pengamatan nekrosis hepatosit dapat dilihat pada gambar 4.4.



**Gambar 4.4.** Grafik Rerata Persentase Nekrosis Hepatosit (Maulina, 2018)

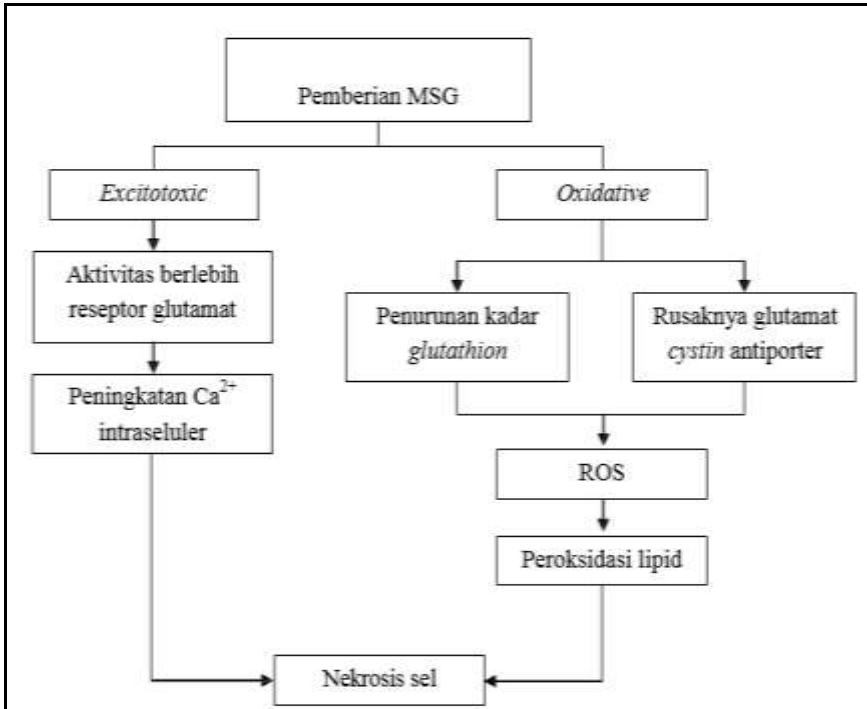
Gambar 4.4 menunjukkan persentase nekrosis hepatosit paling rendah terdapat pada kelompok K yang merupakan kelompok kontrol dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan. Gambar tersebut juga menunjukkan bahwa persentase nekrosis hepatosit sebanding dengan tingkatan dosis MSG yang diberikan. Semakin tinggi dosis MSG yang diberikan, semakin banyak jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis. Persentase nekrosis hepatosit tertinggi terdapat pada kelompok P3. Hasil analisis statistik dengan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai  $p$  0,000 yang bermakna terdapat perbedaan rerata persentase nekrosis hepatosit yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Kerusakan hepar akibat MSG berupa nekrosis hepatosit dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar serum glutamik piruvat transaminase (SGPT). Anindita *et al.*, (2012) melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar SGPT pada mencit yang diberikan MSG dosis 0,084 g/BB/hari selama 30 hari. Glutamat menginduksi nekrosis sel melalui 2 jalur yaitu jalur eksitotoksik dan oksidatif (Gambar 4.5) (Marwa & Manal, 2011). Mekanisme eksitotoksik melibatkan peningkatan aktivasi reseptor glutamat, yaitu N-metil-D-Aspartat (NMDA) pada membran sel yang memicu peningkatan influks  $Ca^{2+}$ , sedangkan jalur oksidatif ditandai dengan penurunan level glutathion sebagai akibat produksi radikal bebas secara berlebihan. Kondisi ini berdampak pada kerusakan mitokondria sehingga produksi ATP menjadi terhenti. Akibatnya, terjadi aktivasi *caspase* yang menginduksi kematian sel disertai pelepasan enzim SGPT ke dalam serum (Madesh & Hajnoczky, 2001).

Selain nekrosis, degenerasi seluler akibat pajanan MSG juga dapat berakhir dengan apoptosis (Eweka *et al.*, 2011), yang terjadi akibat radikal bebas yang terbentuk (Al-Mosaibih, 2013; Contini *et al.*, 2012). Radikal bebas dapat bereaksi dengan timin DNA sehingga merusak DNA yang memicu aktivasi p53 yang akan mengaktifasi kaspase eksekusi lalu mengaktifasi endonuklease dan protease sitoplasmik laten yang mendegradasi protein sitoskeletal dan nuklear. Hal tersebut menghasilkan kaskade degradasi intrasel, termasuk pemecahan sitoskeleton dan fragmentasi kromatin *nuclear* yang diperantarai endonuklease. Hasil akhirnya adalah pembentukan badan apoptotik yang



mengandung berbagai organela intrasel dan kandungan sitosol yang memerantari pengikatan dan ambilan sel fagositik (Singh *et al.*, 2002).



**Gambar 4.5.** Jalur Induksi Nekrosis oleh MSG (Marwa & Manal, 2011)

∞

# BAB V

## TARTRAZINE

### 5.1. Definisi Tartrazine

Tartrazine adalah salah satu jenis pewarna sintetik golongan azo yang menghasilkan warna kuning. Tartrazine terdaftar atau diizinkan oleh pemerintah digunakan untuk pewarna makanan dan minuman. Selain untuk makanan dan minuman tartrazine juga digunakan untuk kosmetik dan obat-obatan (Amin et al., 2010; BPOM RI, 2013).

Pewarna sintetik makanan tartrazine ini mempunyai sifat yang mudah larut dalam air. Kelarutannya dalam alkohol 95% hanya sedikit, namun dalam gliserol dan glikol mudah larut. Tartrazine tahan terhadap cahaya, asam asetat, HCl dan NaOH 10%. NaOH 30% akan menjadikan warna berubah menjadi kemerah-merahan. Tartrazine mudah luntur karena oksidator, FeSO<sub>4</sub> membuat larutan zat pewarna menjadi keruh, tetapi dengan alumunium (Al) tidak terpengaruh. Adanya tembaga (Cu) akan mengubah warna kuning menjadi kemerah-merahan (JECFA, 2002).

Batas normal pewarna tartrazine yang diizinkan oleh Pemerintah Indonesia dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.722/MEN.KES.PER/IX/88 tentang Bahan Tambahan Makanan (BTM) adalah 70 µg/mL produk siap konsumsi untuk makanan dan minuman cair. Berdasarkan data Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) sesuai *Acceptable Daily Intake* (ADI) penggunaan tartrazine di Indonesia, yaitu 0-7,5 mg/kg berat badan (BPOM RI, 2013).

### 5.2. Struktur Kimia Tartrazine

Zat warna sintesis dalam makanan menurut Joint FAO/WHO *Expert Committee on Food Additives* (JECFA) dapat digolongkan dalam beberapa kelas yaitu azo, triaril metana, quinolin, xantin, dan indigoid. Tartrazine termasuk dalam zat warna sintesis golongan azo. Pada umumnya pewarna sintesis azo bersifat lebih stabil daripada kebanyakan pewarna alami. Pewarna azo stabil dalam berbagai rentang pH, stabil pada pemanasan, dan tidak memudar bila terpapar cahaya atau oksigen. Hal tersebut menyebabkan pewarna azo dapat

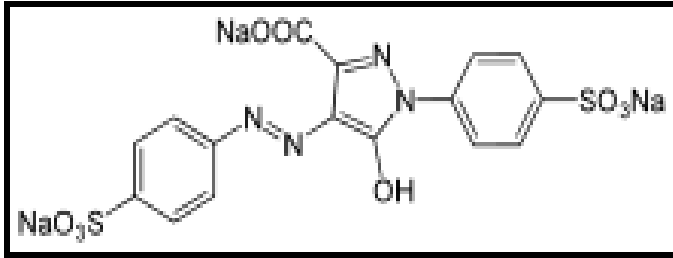
digunakan pada hampir semua jenis pangan. Salah satu kekurangan pewarna azo adalah sifatnya yang tidak larut dalam minyak atau lemak (Winarno, 2008).

**Tabel 5.1** Data Tartrazine Berdasarkan JECFA

| No | Keterangan                     | Penjelasan   |
|----|--------------------------------|--|
| 1  | Nama Kimia                     | Trisodium 5-hydroxy-1-(4-sulfonatophenyl)-4-(4sulfonato-phenylazo)-Hpyrazole-3-carboxylate   |
| 2  | Berat Formula                  | 534,37 g/mol   |
| 3  | Rumus Kimia                    | C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub>  |
| 4  | Nomor CAS                      | 1934-21-0  |
| 5  | Titik Leleh                    | >135 °C (275 °F)   |
| 6  | Golongan                       | <i>Dyes, azo</i>   |
| 7  | Kelarutan                      | Larut dalam air, gliserol, glikol, dan hanya sedikit larut dalam etanol.   |
| 8  | Sinonim                        | CI Food Yellow 4, FD&C Yellow No.5, CI (1975) No. 19140, INS No. 102   |
| 9  | Klorida dan sulfat             | <15%   |
| 10 | Tidak larut air                | <0.2%  |
| 11 | Jumlah warna                   | >85%   |
| 12 | Kandungan senyawa organik lain | <0,5% jumlah 4-Asam Hydrazinobenzenesulfonic, 5-Asam Aminobenzenesulfonic, 5-Oxo-1-(4-sulfofenil)-2-pyrazoline-3-Asam karboksilat, 4,4'-Diazominodi (asam benzenasulfonat). Asam Tetrahydroxycuccinic. |

Sumber: JECFA, 2002

Zat warna sintetik yang memiliki rumus kimia C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> dengan penampangkan fisik berwarna kuning tersebut memiliki struktur kimia seperti dibawah ini:



**Gambar 5.1.** Struktur Kimia Tartrazine (Winarno, 2008)

### 5.3. Metabolisme Tartrazine

Tartrazine adalah salah satu zat warna golongan azo. Zat warna azo merupakan jenis zat warna sintetis yang cukup penting. Ilmuwan pada umumnya mempergunakan zat warna azo dalam penelitiannya karena hampir 90% dari bahan pewarna pangan terdiri dari zat warna azo. Selain itu, lebih dari 50% zat warna azo termasuk dalam daftar *Color Index*. Zat warna azo mempunyai sistem kromofor dari gugus azo (-N=N) yang berikatan dengan gugus aromatik (Cahyadi, 2012).

Zat warna azo kemudian akan masuk ke dalam sistem pencernaan untuk diabsorpsi dan direduksi oleh mikroorganisme dalam usus. Senyawa tersebut akan dibawa langsung ke hepar dari saluran pencernaan melalui vena porta atau melalui sistem limfatik ke vena kava superior. Di dalam hepar, senyawa dimetabolisme dan atau dikonjugasi, lalu ditransportasikan ke ginjal untuk diekskresikan bersama urin. Senyawa-senyawa tersebut dibawa dalam aliran darah sebagai molekul-molekul yang tersebar dan melarut dalam plasma, sebagai molekul-molekul yang terikat reversibel dengan protein dan konstituen-konstituen lain dalam serum, dan sebagai molekul-molekul bebas atau terikat tanpa meng&ung eritrosit dan unsur-unsur lain dalam pembentukan darah (Cahyadi, 2012).

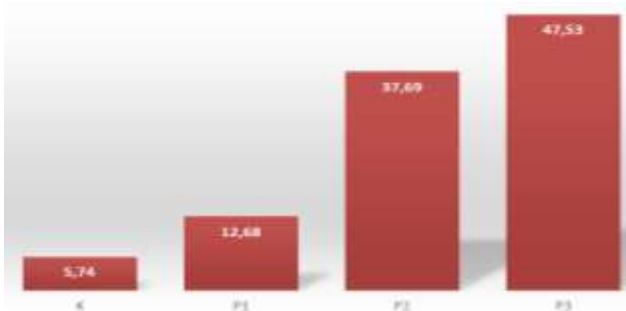
### 5.4. Pengaruh Tartrazine terhadap Histopatologi Hepar

Tartrazine telah dipakai selama bertahun-tahun dan banyak ditemukan reaksi intoleran dalam beberapa individu. Penggunaan tartrazine pada jangka waktu yang lama dapat memberikan efek yang berbahaya. Tartrazine dapat memicu alergi, asma, keluhan lambung-usus serta gangguan pada mukosa mata. Reaksi ini lebih

sering terjadi pada mereka yang juga sensitif terhadap asamasetil salisilat atau aspirin. Sekitar 10-40% orang yang peka terhadap aspirin biasanya mudah sekali terserang asma, urtikaria, rhinitis, dan hiperaktivitas pada anak. Reaksi ini dimungkinkan karena struktur kimia dari tartrazine mirip dengan struktur asamasetil salisilat (Arisman, 2009).

Adapun beberapa dampak negatif dari pemberian tartrazine apabila bahan pewarna sintesis yang dikonsumsi berulang dan dalam jumlah yang kecil, bahan pewarna sintesis dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama, kelompok masyarakat yang luas dengan daya tahan tubuh yang berbeda tergantung dari usia, jenis kelamin, berat badan, mutu makanan sehari-hari yang dikonsumsi dan keadaan fisik. Selain itu juga karena beberapa masyarakat menggunakan bahan pewarna sintesis secara berlebihan dan penyimpanan bahan pewarna sintesis oleh pedagang bahan kimia yang tidak mematuhi persyaratan (Cahyadi, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Amin *et al.* (2010), pemberian tartrazine secara oral selama 30 hari pada tikus menunjukkan perubahan histopatologi pada hepar dan ginjal tikus yang disertai dengan peningkatan serum kreatinin, urea nitrogen darah, ALT dan AST yang mengindikasikan adanya kerusakan pada ginjal dan hepar tikus. Penelitian Rizki (2018) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diberikan tartrazine peroral dengan dosis bertingkat yaitu 3,5 mg/150grBB, 7 mg/150grBB dan 14 mg/150grBB selama 21 hari didapatkan terjadinya perubahan struktur histopatologi hepar berupa nekrosis hepatosit (Rizki, 2018). Data hasil pengamatan nekrosis hepatosit dapat dilihat pada gambar 5.2.



**Gambar 5.2.** Grafik Rerata Persentase Nekrosis Hepatosit (Rizki, 2018)

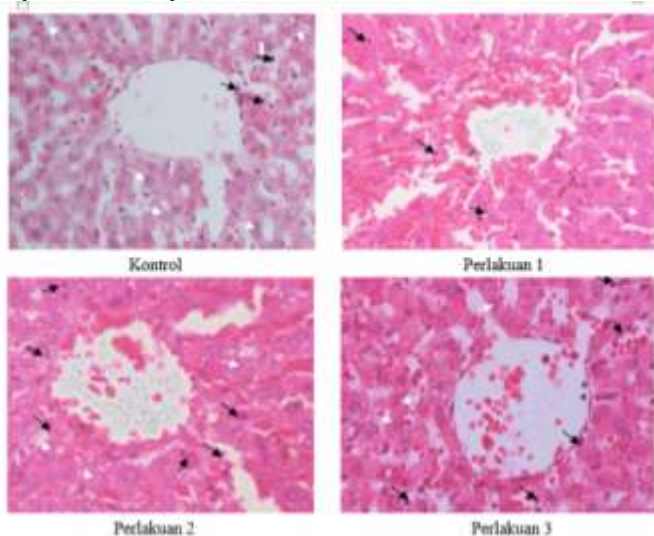
Pada gambar 5.2 memperlihatkan peningkatan rerata persentase nekrosis hepatosit berbanding lurus dengan peningkatan dosis tartrazine yang diberikan pada masing-masing kelompok tikus putih. Kelompok kontrol (K) yang hanya diberikan aquades merupakan kelompok yang memiliki rata-rata persentase nekrosis hepatosit paling rendah yaitu 5,74%, dan selanjutnya diikuti oleh kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan tartrazine dosis 3,5 mg/150grBB yaitu 12,68% (Rizki, 2018). Ketidakseimbangan nutrisi yang didapat oleh hewan coba seperti temperatur ekstrem, radiasi, dan perubahan mendadak pada tekanan atmosfer dapat mempengaruhi terjadinya nekrosis hepatosit pada kelompok kontrol (Kumar et al., 2009).

Persentase rata-rata nekrosis hepatosit tertinggi terjadi pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan tartrazine dosis 14 mg/150grBB yaitu 47,53%, kemudian diikuti oleh kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan tartrazine dosis 7 mg/150grBB yaitu 37,69%. Hasil penelitian Rizki (2018) menunjukkan peningkatan rata-rata persentase nekrosis hepatosit yang signifikan antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Hasil analisis statistik dengan uji *One Way ANOVA* didapatkan *p value* 0,000 yang bermakna terdapat perbedaan rata-rata persentase nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan tartrazine (Rizki, 2018)

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) telah menetapkan ADI untuk pewarna sintesis makanan tartrazine di Indonesia, yaitu 0 sampai 7,5 mg/kg berat badan (BPOM RI, 2013). Pada penelitian Rizki (2018), kelompok K tidak diberikan tartrazine, selanjutnya untuk kelompok P1 diberikan dosis tartrazine di bawah dosis ADI yaitu 3,75 mg/kgBB dan dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 3,5 mg/150grBB. Kelompok P2 diberikan dosis maksimal yang sudah ditetapkan oleh BPOM RI yaitu 7,5 mg/kgBB dan dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 7 mg/150grBB. Sedangkan untuk kelompok P3, tartrazine diberikan diatas dosis maksimal ADI yaitu 15 mg/kgBB yang dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 14 mg/150grBB (Rizki, 2018).

Hasil *Post Hoc Test-LSD* pada penelitian Rizki (2018) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 menghasilkan *p value* 0,000 yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rata-rata persentase nekrosis hepatosit tikus putih. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan Tartrazine pada di atas dosis ADI, dosis maksimal ADI yang telah ditetapkan BPOM RI atau di bawah dosis ADI memberikan pengaruh yang bermakna pada persentase rata-rata nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus novvegicus*) jantan galur wistar (Rizki, 2018).

Pengamatan histopatologi pada penelitian Rizki (2018) juga meunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol dapat dilihat gambaran hepatosit yang masih normal dan beberapa terdapat degenerasi hidropik yang bersifat reversibel, sedangkan pada kelompok perlakuan tampak gambaran hepatosit yang nekrosis. Kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 terdapat lebih banyak sel radang yang bersifat masif dan ditemukan banyak eritrosit yang berkumpul disekitar vena sentralis (Rizki, 2018) Gambaran nekrosis hepatosit terdapat lebih banyak di daerah dekat vena sentralis (Gambar 5.3).



**Gambar 5.3.** Lobus Hepar Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Keterangan: panah putih= hepatosit normal, panah hitam= hepatosit nekrosis. Pewarnaan HE, Pembesar 400x (Riski, 2018)

Pengamatan histopatologi hepar pada penelitian Mahedi *et al.* (2013) didapatkan adanya nekrosis hepatosit, degenerasi lemak, degenerasi vakuola dan kongesti vena sentralis pada hepar tikus putih yang diberikan Tartrazine. Selain itu juga didapatkan adanya peningkatan signifikan dari serum *Analin aminotransferase* (ALT) tikus putih yang diberikan Tartrazine. Peningkatan serum ALT dapat mengindikasikan adanya kerusakan dari hepar. Pada penelitian yang dilakukan oleh Himri *et al.* (2011) juga didapatkan adanya nekrotik nukleus, dilatasi sinusoid darah, dan kongesti vena sentralis pada hepar tikus yang diberikan Tartrazine.

Pemberian Tartrazine dapat membuat kerusakan pada struktur histologi hepar berupa degenerasi hidropik, kongesti vena sentralis serta nekrosis. Degenerasi hidropik yang terjadi akibat adanya gangguan pada membran sel sehingga cairan masuk ke dalam sitoplasma, yang menyebabkan terbentuknya vakuola-vakuola kecil sampai besar. Terjadi akumulasi sel yang rusak tidak dapat menyingkirkan cairan yang masuk. Sedangkan kongesti vena sentralis disebabkan oleh meningkatnya volume darah akibat pelebaran pembuluh darah kecil. Kongesti dimulai pada vena sentralis karena vena sentralis merupakan penampung darah yang berasal dari arteri hepatica dan vena porta. Akibat lebih lanjut dari kongesti adalah terganggunya sirkulasi darah, terjadinya kongesti akan menyebabkan venula dan kapiler semakin permeabel. Nekrosis merupakan tahapan akhir proses kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian menjadi eosinofilik (kariolisis) (Kumar *et al.*, 2009; Mehedi *et al.*, 2013; Guyton & Hall, 2007).

Tartrazine merupakan salah satu zat warna sintetik golongan azo yang menghasilkan warna kuning (Winarno, 2008). Ilmuwan pada umumnya mempergunakan zat warna azo dalam penelitiannya, karena hampir 90% dari bahan pewarna pangan terdiri dari zat warna azo (Cahyadi, 2012). Ikatan molekul pada golongan azo merupakan ikatan yang bersifat paling labil sehingga dapat dengan mudah diurai oleh enzim azo-reduktase yang terdapat dalam tubuh. Enzim azo-reduktase (dengan berbagai aktivitasnya) dapat dijumpai pada berbagai organ, antara lain hati, ginjal, paru-paru, jantung, otak,



limpa, dan jaringan otot. Aktivitas terbesar dalam penguraian ikatan azo tersebut terjadi pada hati dan ginjal, dan apabila ikatan azo tersebut sudah terakumulasi dengan cukup tinggi, akan meningkatkan kinerja metabolisme dari hati dan ginjal, yang apabila terpapar secara terus menerus dapat merusak dari organ tersebut. Jika pada hati akan ditandai dengan peningkatan kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT) (ECHA, 2008).

*European Food Safety Authority (EFSA)* menyarankan *JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)* agar kembali mengevaluasi dan memberikan pendapat ilmiah tentang 6 zat pewarna yang berpotensi dapat menyebabkan gangguan kesehatan, salah satunya tartrazine pada tahun 2010, karena semua penelitian dari berbagai negara di Eropa dan juga di luar Eropa membuktikan bahwa dapat menyebabkan intoleransi pada tubuh manusia (EFSA, 2010). Dalam sebuah pedoman yang dikeluarkan oleh *Food Standards Agency (FSA)* pada tahun 2011 terdapat 6 pewarna sintesis makanan termasuk tartrazine yang disarankan untuk ditarik dari peredaran dan digantikan dengan pewarna alami makanan, karena pewarna tersebut dapat menyebabkan gangguan dalam hal kesehatan tubuh (FSA, 2011).

∞

## **BAB VI**

### **SUNSET YELLOW FCF**

#### **6.1. Definisi Sunset Yellow FCF**

Sunset yellow FCF adalah zat pewarna dalam spektrofotometer yang berwarna kuning. Pewarna ini merupakan pewarna sintetis yang bersifat asam dan mengandung kelompok kromofor NN dan CC. Sunset yellow FCF dapat digunakan sebagai pewarna makanan, kosmetik, dan medikasi. Pewarna ini memiliki panjang gelombang maksimum pada 485 nm dan dalam fase solid, absorbansi pewarna ini adalah 487 nm (IACM, 2004).

Sunset yellow FCF adalah bubuk kuning yang larut dalam air dan digunakan sebagai pewarna makanan yang biasa digunakan sehari-hari seperti pada makanan ringan, sereal, roti, kembang gula, minuman, kosmetik, obat-obatan, suplemen makanan dan lainnya. Sunset yellow FCF adalah pewarna sintetis makanan yang termasuk kedalam zat warna golongan azo yaitu monoazo, berupa tepung berwarna jingga, sangat mudah larut dalam air, dan menghasilkan larutan jingga kekuningan, serta sedikit larut dalam alkohol 95% dan mudah larut dalam glikol dan gliserol (IACM, 2004).



**Gambar 6.1.** Sunset Yellow FCF (Farbe Firma, 2015)

Sunset yellow FCF adalah zat aditif bersertifikat yang disetujui di Amerika Serikat untuk pewarna makanan, obat-obatan, dan kosmetik. Sunset yellow FCF merupakan pewarna yang telah teruji dan memenuhi syarat spesifikasi dengan kemurnian tinggi

yang ditetapkan oleh *Food and Drug Administration (FDA)* (IACM, 2004). Sunset yellow FCF juga merupakan pewarna yang telah diizinkan peredarannya di Indonesia sebagaimana yang telah diatur dalam peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan (KB POM) Nomor 37 Tahun 2013 tentang batas maksimum penggunaan BTP pewarna. Dalam peraturan KB POM tersebut juga telah ditentukan batas batas penggunaan Sunset yellow FCF berdasarkan ADI dan jenis makanannya. Batas penggunaan maksimal Sunset Yellow FCF dalam sehari, yaitu kurang dari 4 mg/kgBB (BPOM RI, 2013).

## 6.2. Struktur Kimia Sunset Yellow FCF

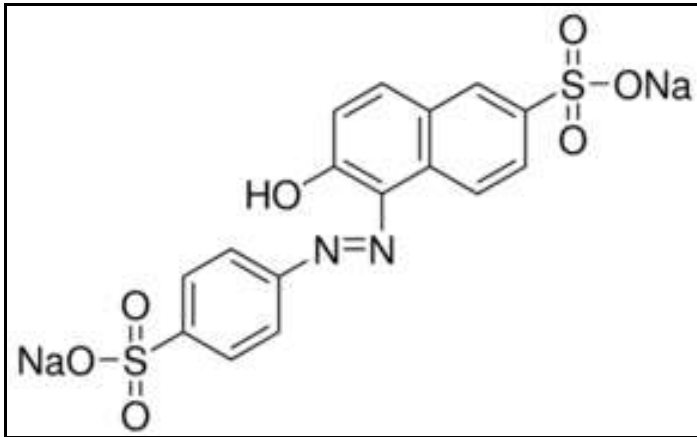
Zat warna sintetis dalam makanan menurut *Food and Agriculture Organization (FAO)/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)* dapat digolongkan dalam beberapa kelas yaitu azo, triaril metana, quinolin, xantin, dan indigoid. Sunset yellow FCF termasuk dalam zat warna sintetis golongan azo. Pewarna sintetis azo bersifat lebih stabil daripada kebanyakan pewarna alami. Pewarna azo stabil dalam berbagai rentang pH, stabil pada pemanasan, dan tidak memudar bila terpapar cahaya dan oksigen. Hal tersebut menyebabkan pewarna azo dapat digunakan pada hampir semua jenis pangan. Salah satu kekurangan pewarna azo adalah sifatnya yang tidak larut dalam minyak atau lemak (Winarno, 2008).

**Tabel 6.1.** Data Sunset Yellow FCF Berdasarkan FDA

| No | Keterangan         | Penjelasan   |
|----|--------------------|--|
| 1  | Berat Formula      | 452.38 g/mol   |
| 2  | Rumus Molekul      | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> |
| 3  | Nomor CAS          | 2783-94-0  |
| 4  | pH                 | 1.2-2.3  |
| 5  | Titik Leleh        | >135 ° C (275 ° F)   |
| 6  | Golongan           | <i>Dyes, azo</i>   |
| 7  | Kelarutan          | Larut dalam air, alkohol, sedikit larut dalam benzen, dan agak larut dalam aseton            |
| 8  | Sinonim            | CI Food Yellow 3, Orange Yellow S, CI (1975)<br>No. 15985, INS No. 110                       |
| 9  | klorida dan sulfat | <13%   |
| 10 | Tidak larut air    | <0.2%  |
| 11 | Jumlah warna       | >87%   |

Sumber: *IACM, 2004*

Zat warna sintetis yang memiliki rumus kimia  $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$  dengan penampakan fisik berwarna oranye sampai kuning tersebut memiliki struktur seperti dibawah ini:



**Gambar 6.2.** Struktur Kimia Sunset Yellow FCF (Chemicaland21, 2015)

### 6.3. Metabolisme Sunset Yellow FCF

Sunset Yellow FCF merupakan salah satu zat warna golongan azo. Zat warna azo merupakan jenis zat warna sintetis yang cukup penting. Ilmuwan pada umumnya mempergunakan zat warna azo dalam penelitiannya, karena hampir 90% dari bahan pewarna pangan terdiri dari zat warna azo. Selain itu, lebih dari 50% zat warna azo termasuk dalam daftar *Color Index*. Zat warna azo mempunyai sistem kromofor dari gugus azo ( $-N=N-$ ) yang berikatan dengan gugus aromatik (Cahyadi, 2012).

Zat warna azo yang masuk ke dalam sistem pencernaan akan diabsorpsi dan direduksi oleh mikroorganisme yang berada di dalam saluran cerna pada kondisi anaerobik. Ikatan azo yang direduksi ini menghasilkan produk antara (*intermediate*) yaitu turunan amino azo benzen yang diduga bersifat karsinogen. Jadi efek toksik dari Sunset yellow FCF bukan disebabkan oleh pewarna itu sendiri melainkan akibat adanya degradasi pewarna yang bersangkutan. Dari saluran pencernaan, senyawa tersebut akan dibawa langsung ke hepar melalui vena porta atau melalui sistem limfatik ke vena cava superior. Di dalam hepar senyawa tersebut dimetabolisme melalui

proses biotransformasi azo obligasi atau melalui oksidasi melalui sitokrom p-450 (Lee, 2003).

Zat warna yang dimetabolisme dan atau dikonjugasi di hepar, beberapa ada yang melanjut ke empedu memasuki jalur sirkulasi enterohepatik. Zat warna azo yang larut dalam air akan diekskresi secara kuantitatif melalui empedu, sedangkan yang larut dalam lemak akan diabsorpsi sempurna dalam usus dan dimetabolisme dalam hepar oleh enzim azo-reduktase membentuk amin primer yang sesuai. Pada molekul pewarna azo, ikatan azo merupakan ikatan yang bersifat paling labil sehingga dapat dengan mudah diurai oleh enzim azo-reduktase yang terdapat dalam tubuh mamalia, termasuk manusia. Pada mamalia enzim azo-reduktase (dengan berbagai aktivitasnya) dapat dijumpai pada berbagai organ antara lain hepar, ginjal, paru-paru, jantung, otak, limpa, dan jaringan otot (IACM, 2004).

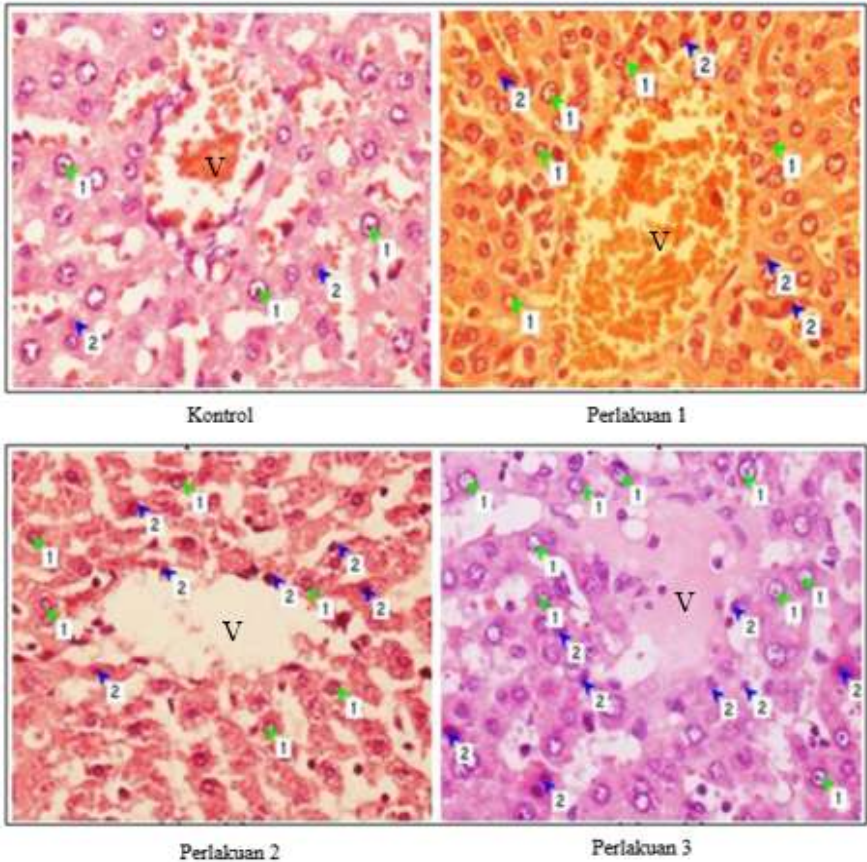
#### **6.4. Pengaruh Sunset Yellow FCF terhadap Histopatologi Hepar**

Sunset yellow FCF merupakan senyawa kimia azo aromatik amin yang diperbolehkan penggunaannya dalam pewarna makanan dalam dosis terbatas. Sunset yellow FCF sangat berbahaya jika mengenai mata atau terhirup, dapat menyebabkan iritasi saluran pernapasan dan mata. Dampak yang terjadi jika mengkonsumsi pewarna ini dalam jumlah berlebihan yaitu diare, perubahan warna feses, kulit, dan mukosa (Santa Cruz Biotechnology, 2010). Penggunaan Sunset yellow FCF juga dapat menyebabkan urtikaria, eksim, rhinitis, hidung tersumbat, bronkokonstriksi, eosinophilotactic, purpura, kerusakan kromosom, fragmentasi DNA, kerusakan sperma, sakit perut, muntah, gangguan pencernaan, peningkatan enzim hepar, peningkatan kreatinin serum, dan peningkatan urea, peningkatan kadar trigliserida, penghambatan respirasi mitokondria, perubahan mood, agresif, dan hiperaktif pada anak. Konsumsi jangka lama sunset yellow FCF ini juga dapat merusak organ vital seperti hepar dan ginjal (Gil, 2014).

Penelitian yg dilakukan oleh AL-Dahhan *et al.*, (2014) yang dilakukan pada tikus albino, diberikan sunset yellow FCF 2 g/kgBB selama 45 hari menunjukkan perubahan histopatologi pada hepar dan ginjal tikus yang disertai dengan peningkatan serum kreatinin, ureum, *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) yang mengindikasikan adanya kerusakan pada ginjal dan hepar tikus. Penelitian yang dilakukan oleh Helal *et al.*, (2000) pada tikus yang diinduksi sunset yellow FCF juga menunjukkan peningkatan

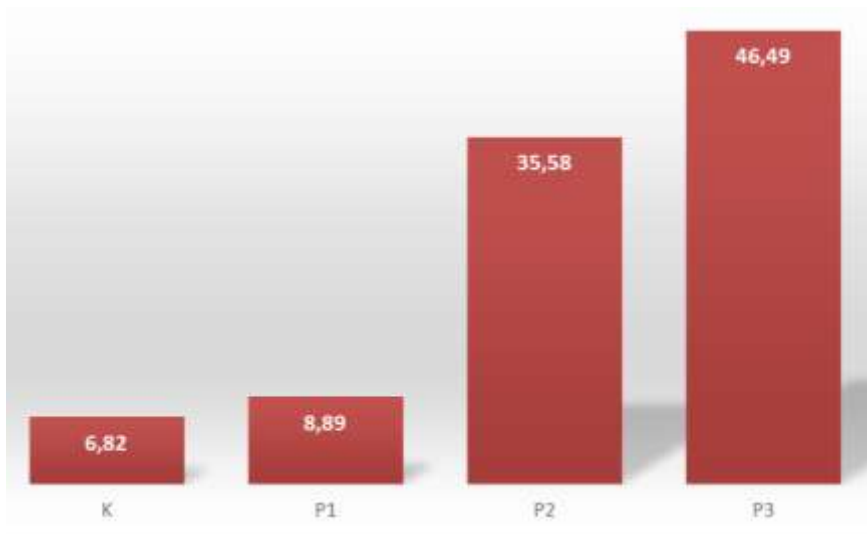
kadar serum urea, kreatinin, ALT dan AST.

Penelitian Satria (2016) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diberikan sunset yellow FCF peroral dengan dosis bertingkat 2,5 mg/200gBB/hari, 5 mg/200gBB/hari dan 10 mg/200gBB/hari selama 21 hari didapatkan terjadinya perubahan struktur histopatologi hepar berupa nekrosis hepatosit. Hasil pengamatan histopatologi hepar tikus pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 6.3.



**Gambar 6.3.** Lobus Hepar Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Keterangan: v= vena sentralis, 1= hepatosit normal, 2= nekrosis hepatosit Pewarnaan HE, Pembesaran 400x (Satria, 2016)

Berdasarkan hasil perhitungan hepatosit yang mengalami nekrosis, diperoleh data seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut:



**Gambar 6.4.** Grafik Rerata Persentase Nekrosis Hepatosit (Satria, 2016)

Gambar 6.4 menunjukkan bahwa peningkatan rerata persentase nekrosis hepatosit berbanding lurus dengan peningkatan dosis Sunset yellow FCF yang diberikan pada tikus putih. Kelompok kontrol (K) merupakan kelompok yang memiliki rerata persentase nekrosis hepatosit paling rendah yaitu 6,82% dan selanjutnya diikuti oleh kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu 8,89%. Pada gambar tersebut juga dapat dilihat bahwa tidak terdapat peningkatan yang signifikan antara rerata persentase nekrosis hepatosit kelompok K dengan P1.

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) telah menetapkan ADI untuk pewarna sintetis makanan sunset yellow FCF yaitu 4mg/kgBB (BPOM RI, 2013). Kelompok P1 pada penelitian Satria (2016) diberikan dosis sunset yellow FCF di bawah dosis ADI yaitu 2mg/kgBB dan dikonversikan ke dalam dosis hewan coba menjadi 2,5mg/200grBB, sedangkan kelompok K tidak diberikan sunset yellow FCF. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan sunset yellow FCF di bawah dosis ADI tidak berbahaya karena tidak terdapat peningkatan yang signifikan antara rata-rata persentase nekrosis hepatosit tikus putih kelompok P1 dengan

kelompok K (Satria, 2016)

Kelompok perlakuan 3 (P3) menunjukkan rerata persentase nekrosis hepatosit tertinggi yaitu 46,49% selanjutnya diikuti oleh kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu 35,58%. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata persentase nekrosis hepatosit kelompok P2 dan P3 dibandingkan dengan kelompok kontrol (Satria, 2016). *World Health Organization* (WHO) menetapkan batas ADI Sunset yellow FCF adalah 2,5mg/kgBB (IACM,2004). Pada penelitian ini kelompok P2 menggunakan dosis maksimal BPOM RI dan di atas dosis maksimal WHO yaitu 4mg/kgBB dan dikonversikan ke dalam dosis hewan coba yaitu 5mg/200grBB. Kelompok P3 menggunakan dosis 8mg/kgBB dikonversikan ke dalam dosis hewan coba yaitu 10mg/200grBB, dosis ini berada di atas dosis maksimal ADI yang telah ditetapkan oleh BPOM RI dan WHO. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan sunset yellow FCF pada dosis maksimal ADI yang telah ditetapkan BPOM RI atau di atas dosis ADI yang telah ditetapkan WHO dapat berbahaya bagi kesehatan karena terdapat peningkatan yang signifikan antara rata-rata persentase nekrosis hepatosit hepatosit kelompok K dengan kelompok P2 dan kelompok P3 (Satria, 2016).

Hasil uji *One Way ANOVA* pada penelitian Satria (2016) menunjukan *p value* 0,000 yang bermakna terdapat perbedaan rerata persentase nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang signifikan antar kelompok yang diberikan sunset yellow FCF (Satria, 2016)

Al Dahlan *et al.*, (2014) melaporkan adanya nekrosis hepatosit, degenerasi lemak, degenerasi vakuola dan kongesti vena sentralis pada histopatologi hepar tikus putih yang diberikan Sunset yellow FCF (Al Dahlan *et al.*, 2014). Pada penelitian yang dilakukan *National Organization for Drug Control and Research* (NODCAR) menunjukkan adanya dilatasi dan kongesti vena sentralis serta peningkatan masif jumlah sel inflamasi pada hepar tikus putih yang diberikan Sunset yellow FCF (El Malky *et al.*, 2014). Departemen Zoologi Universitas Al-Azhar Mesir juga melaporkan adanya peningkatan yang signifikan dari serum ALT tikus putih yang diberikan sunset yellow FCF, peningkatan yang signifikan dari serum ALT dapat mengindikasikan adanya kerusakan hepar (Al-Dahhan *et al.*, 2014).

*European Food Safety Authority* (EFSA) menyarankan JECFA agar kembali mengevaluasi batas ADI sunset yellow FCF karena banyaknya laporan penelitian tentang bahaya sunset yellow FCF



(EFSA, 2009). *Food Standards Agency (FSA)* menyarankan 6 pewarna sintesis makanan termasuk sunset yellow FCF agar diganti dengan pewarna alami karena dapat membahayakan kesehatan. Pewarna ini dapat digantikan dengan wortel, kunyit, paprika dan chocineal / pewarna serangga (FSA, 2011).

Sunset yellow FCF merupakan salah satu zat warna golongan azo. Zat warna azo merupakan jenis zat warna sintesis yang cukup penting. Ilmuwan pada umumnya mempergunakan zat warna azo dalam penelitiannya, karena hampir 90% dari bahan pewarna pangan terdiri dari zat warna azo (Cahyadi, 2012). Zat warna dimetabolisme dan dikonjugasi di hepar, beberapa ada yang melanjut ke empedu memasuki jalur sirkulasi enterohepatik. Zat warna azo yang larut dalam air akan diekskresi secara kuantitatif melalui empedu, sedangkan yang larut dalam lemak akan diabsorpsi sempurna dalam usus dan dimetabolisme dalam hepar oleh enzim azo-reduktase membentuk amin primer yang sesuai (IACM, 2004).

Hepar mempunyai fungsi detoksifikasi yang sangat penting dan dilakukan oleh enzim hepar melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat-zat yang berbahaya lainnya serta mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif (Price & Wilson, 2012). Zat kimia dapat menyebabkan kerusakan hepar. Hal ini disebabkan oleh dosis yang diberikan lebih berperan dibandingkan dengan konstitusi metabolik (Lee, 2003). Secara normal sel hepar akan mempertahankan homeostasis. Ketika mengalami stres fisiologis atau rangsang patologis, sel bisa beradaptasi mencapai kondisi baru dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Respon adaptasi utama adalah atrofi, hipertrofi, hiperplasia dan metaplasia. Jika kemampuan adaptatif berlebihan, sel mengalami jejas. Bahan kimia dapat menyebabkan jejas dan bahkan pada zat tidak berbahaya seperti glukosa atau garam, jika terkonsentrasi cukup banyak akan merusak keseimbangan lingkungan osmotik, sehingga mencederai atau menyebabkan kematian sel (Kumar et al., 2009).

∞

# BAB VII

## PLUMBUM (Pb)

### 7.1. Definisi Pb

Plumbum (Pb) merupakan salah satu jenis logam berat yang tersedia dalam bentuk bijih logam, percikan gunung berapi, dan bisa diperoleh di alam. Plumbum dapat mencemari lingkungan terutama yang berasal dari gas buang kendaraan bermotor. Plumbum ditambahkan sebagai bahan anti ketukan pada bensin dalam bentuk tetraetil-Pb dan tetrametil-Pb untuk mencegah adanya letupan mesin (Acharya *et al.*, 2008). Plumbum dapat berasal makanan, minuman, udasara, lingkungan umum, lingkungan kerja, industri bahan perpipaan dan industri baterai (Naria, 2005).

Sumber utama polusi Pb pada lingkungan berasal dari proses pertambangan, peleburan, dan pemurnian logam, hasil limbah industri dan asap kendaraan bermotor (Kurniawan, 2008). Kadar Pb di lingkungan terus meningkat seiring dengan aktivitas manusia dalam proses industrialisasi dan perkembangan industri dunia (Keman, 2014). Plumbum bersifat toksik dan dapat mengendap di jaringan organ, sehingga dapat menimbulkan gangguan di organ tersebut (Isradji, 2011).

### 7.2. Sifat Fisik dan Kimiawi Pb

Plumbum atau yang biasa dikenal sebagai timbal atau timah hitam termasuk logam golongan IV-A pada tabel periodik unsur kimia (Isradji, 2011). Plumbum termasuk kedalam bahan yang tidak dapat dipecah lagi menjadi bahan lain dengan reaksi kimiawi (Campbell dan B, 2012).

Plumbum yang mempunyai nomor atom (NA) 82 dengan bobot atau berat (BA) 207,2 adalah suatu logam berat berwarna kelabu dan lunak dengan titik leleh 327°C dan titik didih 1.620°C. Plumbum menguap dan membentuk oksigen dalam udara yang kemudian membentuk Pb oksida. Bentuk oksida yang paling umum adalah Pb (II). Walaupun bersifat lunak dan lentur, Pb sangat rapuh dan mengkerut pada pendinginan, sulit larut dalam air dingin, air panas dan air asam. Pb dapat larut dalam asam nitrit, asam asetat dan asam sulfat pekat. Plumbum di tambahkan pada bahan bakar kendaraan bermotor dalam bentuk senyawa organik *tetraalkylead*, terdiri dari *tetramethyllead (TML)*, *tetraethylead (TEL)* dan campuran

alkil *Triethylmethylead*, *diethylmehyllead* dan *ethyltrimethyllead*. Tidak ada Pb yang ditambahkan pada bahan bakar solar (diesel) dan minyak tanah. *Tetramethyllead* dan TML ditambahkan ke dalam bensin sebagai adiktif anti ketukan mesin dan menaikkan angka oktan bensin. *Tetraethylead* berbentuk cairan berat dengan kerapatan 1,659 g/ml, titik didih 200°C = 390°F dan larut dalam bensin (Hariono, 2006).

### 7.3. Sumber Pb

Industri yang berpotensi sebagai sumber pencemaran Pb adalah semua industri yang memakai Pb sebagai bahan baku, misalnya (Hariono, 2006) :

- a. Industri pengecoran maupun pemurnian menghasilkan Pb konsentrat (*primary lead*), maupun *secondary lead* yang berasal dari potongan logam (*scrap*).
- b. Industri baterai banyak menggunakan *lead antimony alloy* dan *lead oxides* sebagai bahan dasarnya.
- c. *Tetraethyllead* dan TML banyak dipakai sebagai anti ketukan pada bahan bakar, yaitu mencegah adanya letupan mesin yang dihasilkan oleh campuran gas terbakar karena tekanan tinggi;
- d. Industri kabel memerlukan Pb untuk melapisi kabel. Saat ini pemakaian Pb di industri kabel mulai berkurang
- e. Industri kimia ini seringkali dipakai Pb karena toksisitasnya relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan logam pigmen yang lain. Sebagai pewarna merah pada cat biasanya dipakai *red lead*, sedangkan untuk warna kuning dipakai *lead chromate*.

### 7.4. Metabolisme Pb

Bentuk Pb yang memasuki tubuh dapat berupa oksida, garam Pb anorganik dan organik (TEL). Plumbum dengan bentuk anorganik masuk dengan jalan absorpsi utama yaitu gastrointestinal dan respirasi, lalu diistribusikan ke jaringan lunak dan dimetabolisme di ginjal. Plumbum yang melalui jalur ini memiliki efek klinis defisit sistem saraf pusat (SSP), neuropati perifer, anemia, nefropati (Kurniawan, 2008).

Plumbum dengan bentuk organik dengan jalan absorpsi utama yaitu, gastrointestinal dan respirasi, kemudian didistribusikan ke jaringan lunak khususnya SSP, lalu proses metabolisme dan ekskresi terjadi dalam urine, feses dan keringat. Plumbum dengan bentuk organik memiliki efek klinis utama ensefalopati (Kurniawan, 2008).

Tahapan metabolisme Pb yaitu (Darmono, 2011):

**a. Absorpsi**

Absorpsi Pb melalui saluran pernafasan dapat dipengaruhi oleh 3 proses yaitu deposisi, pembersihan mukosiliar dan pembersihan alveolar. Deposisi tersebut tergantung pada ukuran partikel Pb, volume nafas dan daya larut. Pembersihan mukosiliar membawa partikel ke faring lalu ditelan, fungsinya adalah untuk membawa partikel ke eskalator mukosiliar, menembus lapisan jaringan paru menuju kelenjar limfe dan aliran darah. Sebanyak 30-40% Pb yang diabsorpsi melalui saluran nafas akan masuk ke dalam saluran pernafasan dan aliran darah, tergantung ukuran, daya larut, volume nafas dan variasi faal antar individu.

Absorpsi Pb melalui saluran pencernaan biasanya terjadi akibat Pb tersebut tertelan bersama dengan perilaku merokok, makan dan minum dengan menggunakan tangan yang sebelumnya telah terkontaminasi oleh Pb. Hal yang sama terjadi jika memakan makanan yang telah terkontaminasi dengan debu jalanan. Kurang lebih 5-10% dari Pb yang tertelan diabsorpsi melalui mukosa saluran pencernaan. Pada orang dewasa, Pb diserap melalui usus sekitar 5-10%, namun terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi misalnya dalam keadaan puasa penyerapan Pb dari usus lebih besar, yaitu sekitar 15-12%.

**b. Distribusi dan penyimpanan**

Plumbum yang telah diabsorpsi melalui saluran pencernaan didistribusikan kedalam jaringan lain melalui darah. Dalam tubuh manusia Pb tersebut terdeteksi dalam:

1. Jaringan lunak seperti hepar dan ginjal, mempunyai waktu paruh sekitar beberapa bulan. Terdapat keseimbangan antara kadar Pb dalam darah dan jaringan lunak. Pada jaringan ini sejumlah Pb didistribusikan dan yang lainnya didepositkan.
2. Darah, yaitu terikat dalam sel darah merah (eritrosit) yaitu sekitar 95%.
3. Tulang dan jaringan keras seperti tulang rawan, gigi dan sebagainya. Hampir sekitar 90-95% Pb dalam tubuh terdapat dalam tulang, terutama pada tulang panjang. Waktu paruh mencapai 30-40 tahun. Tulang berfungsi sebagai tempat pengumpulan Pb karena sifat ionnya hampir sama dengan kalsium. Jika kadar Pb tersebut dalam darah menurun, tulang akan mengembalikan timbal asetat tersebut dalam peredaran darah.

### c. Ekskresi

Ekskresi Pb melalui beberapa cara, yang terpenting adalah melalui ginjal dan saluran pencernaan. Plumbum diekskresikan melalui urin sebesar 75-80%, melalui feses 15% dan lainnya melalui empedu, keringat, kuku dan rambut. Biasanya ekskresi Pb dari tubuh sangat kecil meskipun *intake* plumbum tiap harinya naik, sehingga dapat menaikkan kandungan Pb yang terdapat dalam tubuh (Palar, 2012).

### 7.5. Pengaruh Pb terhadap Histopatologi Hepar

Munculnya gejala klinis dari kasus keracunan Pb memerlukan waktu beberapa jam, hari atau minggu setelah kontak dengan Pb. Pada keadaan akut, sering tidak tertolong karena kematian terjadi sangat mendadak setelah gejala klinis muncul (Palar, 2012). Plumbum dapat meracuni manusia dan menimbulkan penyakit karena kandungannya yang beracun. Keracunan yang ditimbulkan oleh persenyawaan Pb dapat terjadi karena masuknya persenyawaan logam tersebut ke dalam tubuh. Proses masuknya logam berat timbal asetat ke dalam tubuh dapat melalui beberapa jalur, seperti melalui makanan, minuman, udara (Palar, 2012).

Sebagian besar Pb yang terhirup pada saat bernafas akan masuk ke dalam pembuluh darah paru-paru. Tingkat penyerapan itu sangat dipengaruhi oleh ukuran partikel dari senyawa Plumbum yang ada dan volume udara yang mampu dihirup pada saat peristiwa bernafas berlangsung. Makin kecil ukuran partikel debu, maka akan semakin besar pula konsentrasi Pb yang diserap oleh tubuh. Plumbum yang masuk ke dalam paru-paru melalui peristiwa pernafasan akan terserap dan berikatan dengan darah paru-paru untuk kemudian diedarkan ke seluruh jaringan dan organ tubuh dan lebih dari 90% Pb yang terserap oleh darah akan berikatan dengan sel-sel darah merah (Palar, 2012).

Plumbum dapat menyebabkan kerusakan seluler karena diketahui dapat menginduksi produksi ROS yang berlebihan dan mengakibatkan stress oksidatif di tingkat sel. *Reactive Oxygen Species* (ROS) akan mempengaruhi metabolisme dengan merusak komponen selular yaitu membran sel, protein dan DNA. Hal inilah yang diperkirakan menjadi faktor yang paling dominan untuk menyebabkan cedera dan menyebabkan kerusakan ditingkat selular (Hemadouche *et al.*, 2012).

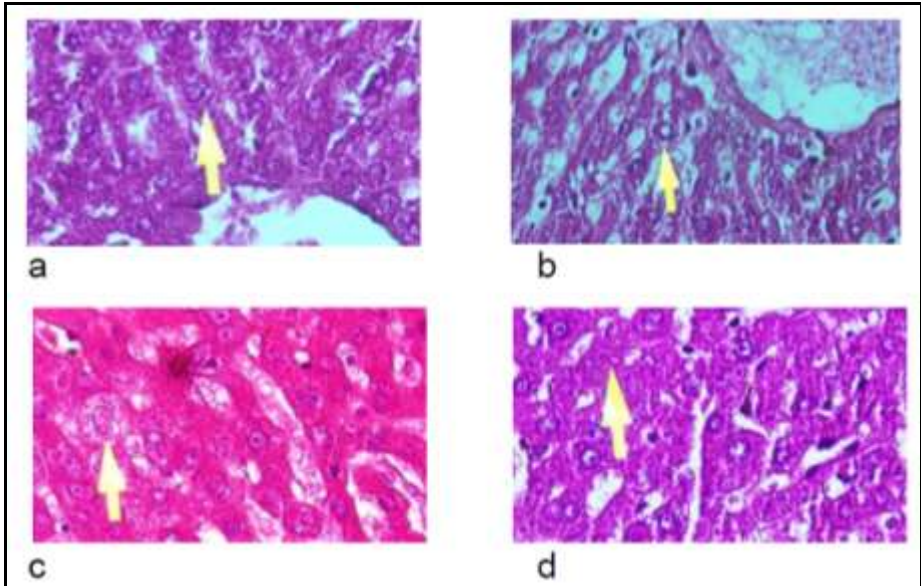
Paparan timbal juga telah terbukti berhubungan dengan kerusakan DNA. Terdapat hubungan yang bermakna antara

kerusakan DNA dan peningkatan produksi ROS serta penurunan tingkat glutathion dalam limfosit, mengarah pada stres oksidatif sebagai penyebab terhadap respon tertentu. Kerusakan DNA juga diamati dalam model tikus percobaan inhalasi Pb. Paparan Pb asetat 6,8 g/m<sup>3</sup> selama 60 menit menyebabkan kerusakan DNA pada hepar dan paru. Pada induksi selanjutnya menyebabkan kerusakan DNA pada epitel hidung, seluruh darah, ginjal, sumsum tulang dan otak. Secara umum, kerusakan DNA dalam paru-paru, hepar dan ginjal berhubungan dengan panjang paparan dan konsentrasi Pb dalam jaringan (Abadin *et al.*, 2014).

Sifat Pb yang toksik dan akumulatif ini dapat menyebabkan gangguan di organ tubuh. Plumbum dapat mengendap di jaringan organ dan menimbulkan gangguan di organ tersebut. Salah satunya adalah hepar yang merupakan organ dengan laju metabolisme yang tinggi pada tubuh manusia, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem yang lain, mengolah dan menyintesis berbagai zat yang diangkut ke daerah tubuh lainnya (Guyton & Hall, 2008).

Plumbum organik dapat menyebabkan efek toksik pada hepar dan ginjal manusia dan tikus. Putra *et al.*, (2000) melaporkan bahwa paparan Pb asetat dosis 2500 mg/KgBB dapat menyebabkan toksisitas pada manusia dalam waktu 3 tahun. Dosis keseimbangan Pb pada manusia diketahui 600 mg/KgBB, sedangkan dosis yang dapat menyebabkan efek toksik pada tikus sebesar 100 mg/KgBB.

Pada penelitian Suprijono *et al.*, (2011) neobjukkan peningkatan degerasi dan nekrosis hepatosit pada tikus wistar yang diberikan paparan Pb dengan dosis 10 mg/hari selama 14 hari. Arifuddin *et al.*, (2016) melaporkan adanya perubahan struktur histologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis pada hepatosit setelah diberikan Pb asetat dosis 50 mg/KgBB/hari selama 35 hari.

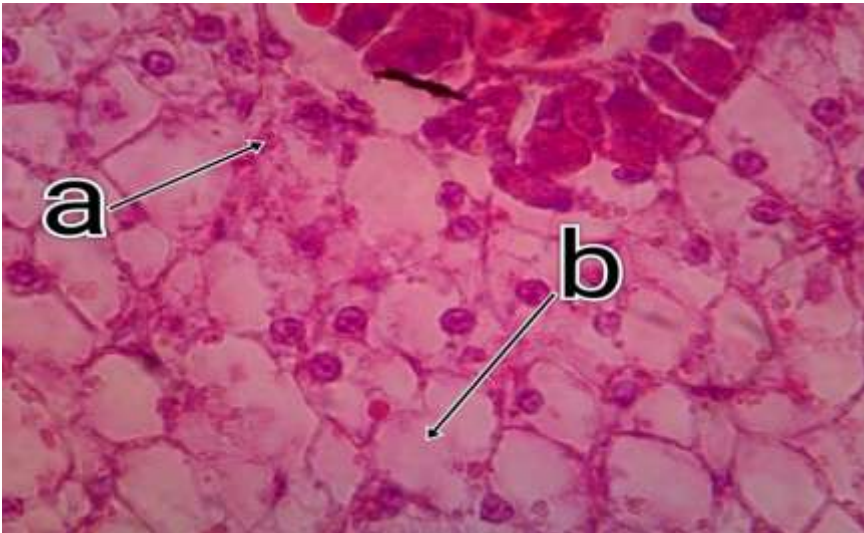


**Gambar 7.1.** Histopatologi Hepatosit Tikus yang Diberikan Pb. Keterangan: a= hepatosit normal, b= degenerasi parenkimatososa, c= degenerasi hidropik, d= nekrosis. Pewarnaan HE, Pembesaran 400x (Arifuddin *et al.*, 2016)

Penelitian Aprilia dan Rahmanisa (2017) pada mencit (*Mus musculus L.*) yang diberikan Pb asetat sebanyak 0,08 mg/gBB secara intraperitoneal menunjukkan kerusakan hepar yang ditandai dengan pembengkakan hepatosit. Pembengkakan hepatosit, membulat dan tampak pucat pada pewarnaan (*ballooning degeneration*) terjadi karena adanya gangguan ionik, gangguan metabolisme hepatosit, gangguan transport intraseluler dan ekstraseluler. Selain itu, kerusakan hepatosit juga terjadi akibat peningkatan kadar ROS yang dapat berimplikasi pada kerusakan struktural sel, protein, asam nukleat, membran sel dan lipid, menyebabkan kondisi stress pada tingkat selular. Kehilangan homeostatis ionik dan integritas membran tersebut dipicu pula oleh disfungsi mitokondria dan deplesi ATP yang dapat menyebabkan *ballooning degeneration*. *Ballooning degeneration* dapat pula terjadi akibat edema intraselular (Jaishankar *et al.*, 2014).

Selain pada tikus dan mencit, penelitian mengenai efek toksisitas Pb terhadap histopatologi hepar juga dilakukan pada ikan. Ikan sebagai salah satu biota air dapat dijadikan sebagai salah satu indikator tingkat pencemaran yang terjadi di dalam perairan. Jika di dalam tubuh ikan telah terkandung kadar Pb yang tinggi dan melebihi batas normal yang telah ditentukan dapat sebagai indikator terjadinya suatu pencemaran dalam lingkungan. Kandungan Pb dalam ikan erat kaitannya dengan pembuangan limbah industri di sekitar tempat hidup ikan tersebut, seperti sungai, danau, dan laut (Jannah *et al.*, 2017).

Penelitian Jannah *et al.*, (2017) menunjukkan adanya perubahan histopatologi hepar ikan nila (*Oreochromis niloticus*) berupa degenerasi dan nekrosis hepatosit yang diberi paparan Pb dengan dosis bertingkat 6,26 mg/l, 12,53 mg/l dan 25,06 mg/l. Semakin tinggi paparan timbal yang diberikan maka kerusakan hepatosit yang terjadi juga semakin bertambah (Jannah *et al.*, 2017). Hasil pengamatan histopatologi hepar ikan nila dapat dilihat pada gambar 7.3.



**Gambar 7.3.** Hepatosit Ikan Nila yang Diberikan Pb. Keterangan: a= degenerasi parenkimatososa, b= nekrosis hepatosit. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (Jannah *et al.*, 2017).



Pada penelitian yang dilakukan oleh Kusumadewi (2015) pada ikan mujair yang terpapar Pb menunjukkan perubahan histopatologi hepar seperti pembengkakan hepatosit, nekrosis, fibrosis, dan sirosis. Setyowati *et al.*, (2013) melaporkan adanya kerusakan hepar pada ikan belanak yang dikoleksi dari lokasi lumpur lapindo sidoarjo berupa *bridging necrosis*, fokal nekrosis dan degenerasi intralobular. Paparan Pb pada ikan kerapu bebek dengan konsentrasi 0,05 ppm menunjukkan perubahan bentuk hepatosit dan terjadinya degenerasi (Pranigoro *et al.*, 2007).

Degenerasi merupakan suatu kondisi ketika sel kehilangan struktur normal sel akibat pengaruh dari dalam atau dari luar sel. Degenerasi sel ditandai dengan adanya gangguan metabolik. Hal ini menimbulkan penimbunan bahan-bahan secara intraseluler maupun ekstraseluler yang kemudian menuju kematian sel dan merupakan tanda dimulainya kerusakan sel karena adanya toksin (Fahrimal *et al.*, 2016).

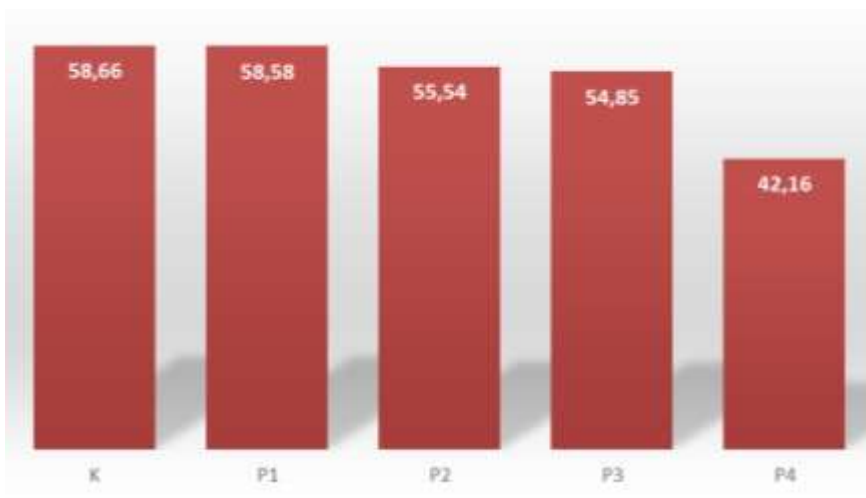
Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan akibat toksin yang bersifat reversibel dan sel masih dapat pulih atau normal kembali apabila paparan toksin dihentikan. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi teringan yang ditandai dengan terjadi sitoplasma membengkak dan sitoplasma bergranula hal ini dikarenakan sel tidak mampu mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan organela-organela sel juga turut menyerap air dan membengkak sehingga mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula (Harada *et al.*, 1999). Degenerasi parenkimatososa memiliki nama lain yaitu degenerasi bengkak keruh, degenerasi albuminosa, dan *cloudy swelling*. Tanda khas degenerasi ini adalah pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma akibat protein yang mengendap. Degenerasi ini terjadi akibat adanya pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel karena benda toksik salah satunya Pb (Sarjadi, 2003). Kerusakan hanya terjadi pada sebagian kecil struktur sel. Kerusakan ini menyebabkan oksidasi sel terganggu, sehingga proses eliminasi air pun juga terganggu, sehingga terjadi penimbunan air dalam sel (Istikhomah & Lisdiana, 2015).

Nekrosis merupakan tahap lanjut dari degenerasi karena terlalu banyak bahan-bahan yang harus direabsorpsi kembali oleh sel-sel hepatosit sehingga terjadi kematian sel. nekrosis adalah terjadinya kematian sel hati. Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Hal ini disebabkan jika lemak tertimbun dalam jumlah yang banyak sehingga mengakibatkan kematian sel-sel hati. Nekrosis diawali dengan terjadinya reaksi

peradangan hati berupa pembengkakan hepatosit dan kematian jaringan. Adanya kerusakan yang terlihat pada struktur sel hati yang terdapat pada konsentrasi yang berbeda-beda menunjukkan efek dari toksikan Pb yang terpapar terus-menerus. Tingkat kerusakan hepar dikategorikan menjadi 3, tingkat ringan yaitu perlemakan hepar yang ditandai dengan pembengkakan sel. Kerusakan tingkat sedang yaitu kongesti dan hemoragi, sedangkan tingkat berat ditandai dengan nekrosis (Darmono,1995).

Suatu toksikan seperti logam berat dalam hepar akan dinonaktifkan oleh enzim-enzim hepar, namun apabila toksikan masuk secara terus menerus, maka hepar tidak mampu mendetoksifikasi toksik lagi, sehingga metabolisme dalam hepar akan menurun. Apabila metabolisme terganggu, maka proses detoksifikasi menjadi kurang efektif dan menyebabkan senyawa metabolit bereaksi dengan unsur sel, sehingga memicu kematian sel. Adanya zat toksik dalam hepar dapat mengganggu kerja enzim-enzim biologis, serta memengaruhi struktur histologi hati. Toksikan mampu berikatan dengan enzim, ikatan tersebut terbentuk karena logam berat memiliki kemampuan untuk menggantikan gugusan logam yang berfungsi sebagai ko-faktor enzim. Logam berat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami detoksifikasi di dalam hepar oleh fungsi hepar (Damayanti, 2010).

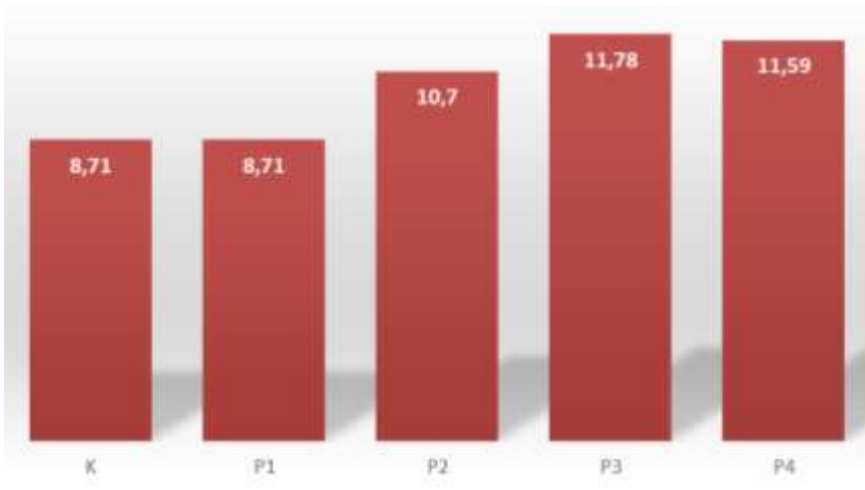
Penelitian Asterina dan Endrinaldi (2012) menunjukkan penurunan enzim katalase hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi paparan Pb asetat dosis bertingkat 5 mg/KgBB, 10 mg/KgBB, 20 mg/KgBB, 40 mg/KgBB selama 26 hari. Aktivitas enzim katalase hepar menurun sebanding dengan peningkatan dosis Pb asetat yang diberikan (Gambar 7.4). penurunan aktivitas katalase hati ini disebabkan karena Pb dapat menghambat biosintesis heme yang diperlukan untuk membentuk enzim katalase dengan cara menurunkan/menghambat aktivitas enzim d-ALAD yang berperan dalam biosintesis heme tersebut (Goldstein & Kipen, 1994). Heme selain berperan untuk biosintesis hemoglobin, juga berperanan penting untuk biosintesis enzim katalase yang dibutuhkan untuk menguraikan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) yang bersifat oksidan di dalam tubuh (Murray, 2003).



**Gambar 7.4.** Grafik Rerata Aktivitas Katalase Hepar Tikus (unit/mg) Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan (Asterina & Endrinaldi, 2012)

Hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) merupakan salah satu ROS yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dari asam lemak tak jenuh dengan 3 atau lebih ikatan rangkap. Plumbum (Pb) dalam bentuk ion merupakan logam pencetus peroksidasi lipid yang menghasilkan radikal lipid. Radikal lipid yang terbentuk akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi-lipid dan lipid peroksida serta malondialdehid (MDA) yang larut dalam air dan dapat dideteksi dalam darah. Sebagai indikator terjadinya reaksi peroksidasi lipid adalah terbentuknya senyawa malondialdehid (MDA) (Murray, 2003).

Asterina dan Endrinaldi (2014) melaporkan adanya peningkatan kadar MDA serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi paparan Pb asetat dosis bertingkat 5 mg/KgBB, 10 mg/KgBB, 20 mg/KgBB, 40 mg/KgBB selama 26 hari. Kadar MDA serum pada penelitian tersebut dapat dilihat pada gambar 7.5.



**Gambar 7.5.** Grafik Rerata Kadar MDA Serum Tikus Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan (Asterina & Endrinaldi, 2014)

Penelitian Asterina dan Endrinaldi (2014) membuktikan bahwa Pb dapat meningkatkan pembentukan senyawa MDA sebagai produk dari peroksidasi lipid. Semakin tinggi kadar MDA menunjukkan beratnya stress oksidatif akibat ROS yang terjadi, sehingga semakin tinggi tingkat kerusakan hepar yang ditimbulkan. Wulandari *et al.*, (2012) melaporkan adanya perubahan gambaran histopatologi hepar berupa steatosis dan nekrosis hepatosit pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang mengalami peningkatan kadar MDA akibat hiperkolesterolemia.

∞

*This page is intentionally left blank*

## DAFTAR PUSTAKA

- Abadin, H., Ashizawa, A., Stevens, YW. 2007. *Toxicology profile for lead*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Abrams, GD. 1994. Cedera dan kematian sel, dalam Price, SA and Wilson, LM, *Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit*, 4<sup>th</sup> Ed, trans. P Anugerah, EGC, Jakarta, Hal. 26-30.
- Acharya, UR., Acharya, S., Mishra, M. 2003. Lead Acetate Induced Cytotoxicity in Male Germinal Cells of Swiss Mice, 291-294.
- Agungpriyono, DR., Rahayu, E., Pratiwi. 2008. Uji toksikopatologi hati dan ginjal mencit pada pemberian ekstrak pauh kijang (*Irvingia Malayan Oliv ex A.Benn*). *Majalah Farmasi Indonesia*; 19(4): 172-177.
- Al-Dahlan, MAH., AL-Samawy, ERM., AL-Kaisei, BI., Jarad, AS., 2014. Effect of synthetic colorants (Sunset Yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. *Al-Qadisiya Journal of Vet. Med. Sei*; 13(1).
- Al-Mosaibih, MA. 2013. Effects of monosodium glutamate and acrylamide on the liver tissue of adult wistar rats. *Life Science Journal*; 10:35-42
- Amin, KA., Hameid, A., Elsttar, A., 2010. Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats [serial online] [cited 2017 March 17]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20678534>
- Anggraeny, E., Tjandrakirana, Ducha, N. 2015. Pengaruh pemberian filtrat tauge kacang hijau terhadap histologi hepar mencit yang terpapar MSG. *LenteraBio*; 3(3): 186-191.
- Andreas, H., Trianto, HF., Ilmiawan, MI. 2015. Gambaran histologi regenerasi hati pasca penghentian pajanan monosodium glutamat pada tikus wistar. *eJKI*; 3(1): 29-36.
- Anindita, R. 2012. Potensi teh hijau (*Camelia sinensis L*) dalam perbaikan fungsi hepar pada mencit yang diinduksi monosodium glutamat (MSG). *Buletin Anatomi dan Fisiologi*; XX(2): 15-23
- Anurogo, D., Ikrar, T. 2014. The neuroscience of glutamate. *Ethical Digest*. X, 55-61.

- Aprilia, Rahmanisa. 2017. Pengaruh chitosan pada hati mencit yang diberi paparan plumbum asetat. *Medula*; 7(4): 177-180
- Ardyanto, T. D. 2004. MSG dan kesehatan: sejarah, efek dan kontroversinya. *Inovasi*;1.
- Arifuddin., Asri, A., Elmatris. 2016. Efek pemberian vitamin C terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang terpapar timbal asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*; 5(1): 215-220
- Arisman, 2009. *Buku ajar ilmu gizi keracunan makanan*. EGC, Jakarta.
- Asterina, Endrinaldi. 2012. Pengaruh timbal asetat terhadap aktivitas enzim katalase hati tikus putih jantan. *Majalah Kedokteran Andalas* No.2. Vol.36: 179-188
- Asterina, Endrinaldi. 2014. Pengaruh timbal (Pb) terhadap kadar MDA serum tikus putih jantan. *Majalah Kedokteran Andalas*; 3(3): 531-535
- Ault, A. 2004. The monosodium glutamate story : the commercial production of MSG and other amino acids. *Journal of Chemical Education*;. 81: 55-347
- Australia-New Zealand Food Administration. 2003. Monosodium glutamate a safety assessment. *Technical Report Series*;26.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2013. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI 2013 Nomor 37 tahun 2013 tentang batas maksimum penggunaan bahan tambahan pangan pewarna*. BPOM, Jakarta.
- Beyreuther, K., Biesalski, KH., Fernstrom JD., Grimm, P., Hammes, WP. 2006. Concensus meeting: monosodium glutamate an update. *European Journal of Clinical Nutrition*; 1-10.
- Bhattacharya, T., Bhakta, A., Ghosh, SK. 2011. Long term Effect of Monosodium Glutamate in Liver of Albino Mice After Neonatal Exposure. *Nepal Medical College Journal*. 13, 11-16.
- Blaylock, RL. 2000. Excitotoxins, neurodegeneration and neurodevelopment. *The Medical Sentinel Journal*.
- Brand, JG. 2000. Receptor and transduction process for umami taste. *American Society for Nutritional Sciences*; 130: 942S – 945S
- Botham, KM., Mayes, PA. 2006. Pengangkutan dan penyimpanan lipid, dalam Murray, RK, Granner DK and Rodwell, VW, *Biokimia harper*, 27<sup>th</sup> Ed, trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 233
- Cahyadi, W. 2012. *Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan*. Bumi Aksara. Jakarta.
- Chemicaland21, 2015. Sunset Yellow FCF. (*Artikel elektronik*), dilihat pada 5 Desember 2015;

- [http://www.chemicaland21.com/lifescience/foco/SUNSET% 20YELLOW%20FCF.htm](http://www.chemicaland21.com/lifescience/foco/SUNSET%20YELLOW%20FCF.htm)
- Campbell, NA, B, J. 2012. *Biologi*. 3rd edn. Jakarta: Erlangga.
- Contini, Maria del C, Millen N, Riera L. 2012. Kidney and liver functions and stress oxidative markers of monosodium glutamate-induced obese rats. *Food and Public Health*; 2(5):168-77. 26.
- Corwin, EJ., 2009. *Buku saku patofisiologi*. Edk 3. EGC, Jakarta
- Crawford, JM. 2009. Hati dan saluran empedu, dalam Kumar, V, Abbas, AK, Fausto, N, *Robbins and Cotran: dasar patologi penyakit*, 7<sup>th</sup> Ed, trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 902-930.
- Damayanti, FN. 2010. Pengaruh pencemaran logam berat terhadap kondisi histologi ikan nila (*Oreochromis niloticus* Linn) dalam karamba jaring apungs di Blok Jangari Waduk Cirata. *Skripsi*. Universitas Padjadjaran. Jatinangor.
- Darmono, 2011. *Lingkungan hidup dan pencemaran*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Darmono. 1995. *Logam dalam sistem biologi makhluk hidup*, Edisi pertama. UI Press, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI., 2009. *Laporan hasil riset kesehatan dasar provinsi Nanggroe Aceh Darussalam 2007*, (Triono, Ketua tim). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI., 2013. *Riset kesehatan dasar 2013*, (Triono, Ketua tim), Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Doi, K., Kurabe, S., Shimazu, N., Inagaki, M. 1991. Systemic histopathology of rats with CCl<sub>4</sub>-induced hepatic cirrhosis. *Laboratory Animals*; 25: 21-25.
- Dienstag, JL., Isselbacher, KJ. 2000. Hepatitis toksik dan hepatitis akibat obat, dalam E Braunwald (eds.), *Harrison prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam*, Vol. 4, 13<sup>th</sup> Ed, trans. A Asdie, EGC, Jakarta, Hal. 1655.
- Ekasari, D. 2010. Analisa pendeteksi kadar dan jenis zat warna pada makanan atau minuman dengan metode hidden markov model. *Skripsi*. Fakultas Teknik Universitas Indonesia.
- Egbuonu, AC., Obidoa, CO, Ezeokonkwo, CA., Ejikeme, PM.. 2009. Hepatotoxic effects of low dose oral administration of monosodium glutamate in male albino rats. *African Journal of Biotechnology*; 42: 269-276.



- Ermayanti, NGAM., Yulihastuti, DW., Sudatri NW. 2014. Struktur histologi hati mencit (*Mus musculus L*) setelah perlakuan monosodium glutamate (MSG). Prosiding Seminar Nasional Prodi Biologi F.MIPA UNHI; 298-303
- Eroschenko, VP. 2012. *Atlas Histologi difiore: dengan korelasi fungsional Ed.11*. EGC. Jakarta.
- European Chemicals Agency, 2008. Support document for identification of disodium 3,3'-[[1,1' -biphenyl]-4,4' -diylbis(azo)]bis(4-aminonaphthalene-1-sulphonate) as a substance of very high concern because of its CMR properties. [cited 2018 Feb 5]. Available from: URL: <http://echa.europa.eu>.
- European Food Safety Authority. 2010. Scientific opinion on the appropriateness of the food azo-colours Tartrazine, Sunset Yellow FCF, Carmoisine, Amaranth, Ponceau 4R, Allura Red AC, Brilliant Black BN E, Brown FK for inclusion in the list of food ingredients set up in annex IIIa of directive 200/13/EC. *Jurnal EFSA Journal*. 8(10): 1778
- Eweka, AO., Igbigbi, PS., Ucheya, RE. 2011. Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res*; 1(1):21.
- Eweka, AO., Om'iniabohs, F. 2008. Histological studies of the effect of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats. *Journal of Gastroenterology*; 6(2): 1-9.
- Fahrimal, Y., Rahmiwati, D. Aliza. 2016. Gambaran histopatologis ginjal tikus putih (*Rattus norvergicus*) jantan yang diinfeksi trypanosoma evansi dan diberi ekstrak daun sernai (*Wedelia biflora*). *Jurnal Medika Veterinaria*; 10(2): 2503-1600
- Fauzi, TM. 2008. Pengaruh pemberian timbal asetat dan vitamin C terhadap kadar malondialdehyde dan kualitas spermatozoa di dalam sekresi epididimis mencit albino (*Mus musculus L*) strain BALB/C. *Tesis*. Universitas Sumatra Utara, Medan.
- Fardiaz. 2001. *Polusi air dan udara*. Diterbitkan dalam rangka Kerja Sama dengan Pusat.
- Fawcett, DW 2002, *Buku ajar histologi*, 12<sup>th</sup> Ed, trans. J Tambayong, EGC, Jakarta, Hal. 583-606.
- Farbe Firma. 2005. Sunset Yellow FCF, (*Artikel elektronik*) dilihat pada tanggal 1 Desember 2015; <http://farbefirma.tradeindia.com/sunset-yellow-fcf-1304772.html>

- Food Standards Agency, 2011. Guidelines on approaches to the replacement of tartrazine, allura red, ponceau 4R, quinoline yellow, sunset yellow and carmoisine in food and beverages. [cited 2018 Feb 5]. Available from: URL: <http://www.food.gov.uk>.
- Gartner, LP, Hiatt, JL. 2012. *Atlas berwarna histologi*, edk 5, diterjemahkan oleh: Gunawijaya, Binarupa Aksara, Tangerang
- Gil, C. 2014. Toxicological effects of food additives-Azo dyes, *Tesis*, Department of Biomedicine and Veterinary Public Health, Division of Pathology, Pharmacology and Toxicology, Swedish University of Agricultural Sciences.
- Gitlin, N. 1990. Clinical aspects of liver disease caused by industrial and environmental toxins, dalam *Hepatology textbook of liver disease*, 2<sup>nd</sup> Ed, WB Saunders Company, Philadelphia. Pp. 791-814.
- Goldstein, BD., Kipen, HM. 1994. Hematologic disorder in levy and wagemen. occupational health recognizing and preventing wold-realated deseases 3<sup>rd</sup>
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 2007. *Buku ajar fisiologi kedokteran*, edisi 11, diterjemahkan oleh: Irawati, Ramadhani, Indriyanti, Dany, Nuryanto, Rianti, Resmisari, Suyono. EGC, Jakarta
- Hall, AJ., Wild, CP. 2003. Liver cancer in low and middle income countries. *British Medical Journal*; 326: 994-995.
- Hamadouche NA, Miloud S, Abdelkader A. 2012. Beneficial effect administration of vitamin C in amelioration of lead hepatotoxicity. *Departement of Biology University Essenia*; 4(3):07-13
- Hamidy, M., Yulis, Malik, Zulkifli, Mutiara Machyar, Ryan., 2009. Gambaran histopatologi kerusakan hati mencit yang diproteksi dengan air rebusan daun sirih (*Piper betle Lin*). [cited 2017 May 2]. Available from: URL: <http://www.portalgaruda.org/pdf>.
- Harada T., Boorman EA, Maronpot, RR. 1999. Liver and gallbladder. In: *Maronpot RR. Pathology of The Mouse*. Reference and Atlas. Edisi 1. Cache River Press. 199-136
- Hariono, B. 2006. Efek Pemberian plumbum (timah hitam) organik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *J. Sain Vet*; 24(1): 125-134.
- He, K., Shufa Du, Pengcheng Xun, Sangita Sharma, Huijun Wang, Fengying Zai, Barry Popkin. 2011. Consumption of

- monosodium glutamate in relation to incidence of overweight in chinese adults: China Health and Nutrition Survey (CHNS). *American Society for Nutritional Science*; 93: 36-1328.
- Helal, EGE, Zaahkouk, SAM, Mekrawy, HA. 2000. Effect of some food colorants (synthetic and natural products) of young Albino Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*; 1.
- Heryanto P. 1994. *Pencemaran dan toksikologi logam berat*: 20-30.
- Himri, I., Bellahcen, S., Souna, F., Belmekki, F., Aziz, M., Bnouham, M., Zoheir, J., Berkia, Z., Mekhfi, H., dan Saalaoui, E. 2011. A 90-day oral toxicity of tartrazine, A synthetic food dye, in wistar rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*; 3(3):159-169.
- Ibrahim NM, Eweis EA, El-beltagiHS, 2012. Abdelmobydy YE. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*; 2(1): 41-46
- International Association of Color Manufactures (IACM). 2004. Test plan for Sunset Yellow CAS No. 2783-94-0', (Adams, technical for IACM), HPV Committee.
- Istikhomah, Lisdiana. 2015. Efek hepatoprotektor ekstrak buah pedada (*Sonneratia caseolaris*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Unnes Journal Of Life Science*; 4(1):1-8.
- Isradji, I. 2011. Pengaruh Pb-asetat terhadap berat dan volume testis mencit; 3(2): 150-156.
- Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. 2014. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*; 7(2): 60-72.
- Jannah, R., Rosmaidar, Nazaruddin, Winaruddin, Balqis, U., Armansyah, T. 2017. Pengaruh paparan timbal (Pb) terhadap histopatologis hati ikan nila (*Oreochromis niloticus*). *JIMVET*; 01(4):742-748.
- Jason, DM, Joseph, AA, Tetsuko, K, Kihito, T, Kamal, F, Badr, L, Jackson, R and Raymond, F. 1992. Formation of novel non-cyclooxygenase-derived prostanoids (f2-isoprostanes) in carbon tetrachloride hepatotoxicity, An animal model of lipid peroxidation. *J. Clin. Invest*; 90: 2502-2507.
- Jinap, S., Hajeb, P. 2010. Glutamate its applications in food and contribution to health. *Elsevier*; 55: 1-10.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2002. Metals and Arsenic Specifications Revised at the 59th JECFA [serial online] [cited 2017 May 2]. Available from: URL: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa->

- additives/specs/Monograph1/Additive-458.pdf.
- Junieva, PN. 2006. Pengaruh pemberian ekstrak meniran (*Phyllanthus sp.*) terhadap gambaran mikroskopik paru tikus wistar yang diinduksi karbon tetraklorida. *Skripsi*. Universitas Diponegoro, Semarang.
- Junquiera, LC and Carneiro, J 2012. *Histologi dasar*, Edisi 10. trans. A Dharma, EGC, Jakarta.
- Kaye, 1991, *Handbook of emergency toxicology*, 2<sup>nd</sup> Ed, Charles C.Thomas, Springfield. Pp. 132-134.
- Kemp, WL., Burns, DK., Brown, TG. 2008. *Pathology: the big picture*, McGraw Hill, New York, Pp. 4-10.
- Khalaf, AA, Mekawy, ME, Moawad, MS and Ahmed, AM. 2009. Comparative study on the protective effects of some antioxidants against CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity in rats', *Egyptian Journal of Natural Toxins*; 6(1): 59-82.
- Kerr JB 2010, *Functional histology*, 2<sup>nd</sup> Ed, Mosby Elsevier, Australia, Pp. 356-357.
- Kinamon, SC., Weihong Lin, Tatsuya Ogura, Collin Ruiz, Eugene Delay. 2005. Downstream signalling effectors for umami taste. *Chemical Senses Oxford University Press*; 30: i31-i32.
- Kleiner, DE, Brunt, EM, Natta, MV, Behling, C, Ferrel, LD, Liu, YC, Torbenson, MS, Contos, MJ, Cummings, OW, Arida, AY, Yeh, M, McCullough, A., Sanyal, AJ. 2005. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*: 41: 1313-1321.
- Kumar, V, Abbas, AK., Fausto, N. 2009. Adaptasi, cedera dan kematian sel, dalam *Robbins and Cotran: dasar patologi penyakit*, 7<sup>th</sup> Ed, trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 13-37.
- Kurniawan, W. 2008. Hubungan kadar Pb dalam darah dengan profil darah pada mekanik kendaraan bermotor di Pontianak. *Universitas Diponegoro*: 1-123.
- Kusnoputranto, H. 1995. *Toksikologi lingkungan*. Jakarta : Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dan Pusat Penelitian Sumbardaya Manusia Dan Lingkungan,
- Kusumadewi, MR. 2015. Tingkat biokonsentrasi logam berat dan gambaran histopatologi ikan mujair (*Oreochromis mossambicus*) yang hidup di perairan tukad Bandung Kota Denpasar. *Tesis*. Ilmu Lingkungan Pasca Sarjana, Universitas Udayana, Denpasar.
- Lee, WM., 2003. Drug induced hepatotoxicity. *N Engl Journal Med*; 349

- Leeson, CR., Leeson, TS., Paparo, AA. 1996. *Buku ajar histologi*, 5<sup>th</sup> Ed, trans. J Tambayong, EGC, Jakarta, Hal. 383-396.
- Lesage, GD. 1999. Acute carbon tetrachloride feeding induces damage of large but not small cholangiocytes from BDL rat liver. *AJP - Gastrointestinal and Liver Physiology*; G1289-1301.
- Lutz, WD, Meinrad, B., Andreas, S 2003. Hepatotoxicity and mechanism of action haloalkanes; carbon tetrachloride as a toxicological model', *Critical Reviews in Toxicology, Pro Quest Medical Library*; 33(2): 105-136.
- Marwa AA, Manal RA. 2011. Evaluation of monosodium glutamate induced neurotoxicity and nephrotoxicity in adult male albino rats. *Journal of American Science*; 7(8).
- Madesh, M., Hajnoczky, G. 2001. VDAC-dependent permeabilization of the outer mitochondrial membrane by superoxide induces rapid and massive cytochrome c release. *J Cell Biol*; 155:1003-1015.
- Mahedi, N., Mokrane, N., Alami, o., Tabet, S.A., Zaoui C., Kheroua, O. dan Saidi, D., 2013. A thirteen week ad libitum administration toxicity study of in swiss mice. 12(28):4519-4529. [cited 2018 Feb 13]. Available from: URL: <http://academicjournals.org>
- Maulida, A., Ilyas, S., Hutahaean, S. 2013. Pengaruh pemberian vitamin C dan E terhadap gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus L*) yang dipajankan monosodium glutamat (MSG). *Jurnal Saintia Biologi*; 1(2): 15-20.
- Maulina, M., 2018. Pengaruh pemberian monosodium glutamat (MSG) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. *Laporan Penelitian*. Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe.
- Maulina, M., 2013. Pengaruh pemberian xanthone terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi karbon tetra klorida (CCl<sub>4</sub>). *Samudera*; 7(2): 219-235.
- Maulina, M., 2015. Pengaruh pemberian xanthone terhadap gambaran nekrosis sel hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi karbon tetra klorida (CCl<sub>4</sub>), *Sel*; 2(1): 10-21
- McIntosh, MT, Behan, SC, Mohamed, FM, Lu, Z, Moran, KE, Burrage, TG, Neilan, JG, Ward, GB, Capucci, L, Metwally, SA. 2007. A pandemic strain of calicivirus threatens rabbit industries in the Americas', *Virology Journal*; 4: 96.

- Miller, HE, Rigelhof, F, Marquart, L, Prakash, A and Kanter, M 2000, 'Antioxidant content of whole grain breakfast cereals, fruits and vegetables', *Journal of The American College of Nutrition*; 19(3): 312S-319S.
- Moslen, MT 2001. Toxic responses of the liver, dalam Klaassen, CD, *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*, 6<sup>th</sup> Ed, McGraw Hill, New York, Pp. 472-481.
- Moore, KL and Dalley, AF 2006, *Clinically oriented anatomy*, 5<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pp. 289.
- Murray RK. 2003. *Biokimia Harper*. Alih bahasa, Hartono, A., Ed-25, Jakarta: EGC, Hal. 270-82
- Naria, E. 2005. Mewaspadai dampak bahan pencemar timbal (Pb) di lingkungan terhadap kesehatan. *Jurnal Komunikasi Penelitian*. 17(4): 66-68.
- Navarro, VJ, Senior, JR. 2006. Drug related hepatotoxicity. *N Engl J Med*; 354.
- Noor, A. N. and Mourad, M.I. 2010. Evaluation of antioxidant effect of nigella sativa oil on monosodium glutamate-induced oxidative stress in rat brain. *Journal of American Science*; 6(12).
- Nosseir, N. S., M.H. Mohammed Ali, & H. Mohammad Ebaid. 2012. A Histological and morphometric study of monosodium glutamate toxic effect on testicular structure and potentiality of recovery in adult albino rats. *Research Journal of Biology*; 66 - 78
- Nurhidayati. 2009. Efek protektif teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). *Tesis*. Program Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya
- Nursheha, A., Febrianti N. 2015. Pengaruh ekstrak daun cincau hijau (*Cyclea barbata Miers.*) terhadap gambaran histopatologik hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi msg sebagai sumber belajar biologi SMA Kelas XI. *UPEMASI-PBIO*; 1(2): 198-2015.
- Ostrovskaya SS, Shatornaya VF, Kolosova I. 2011. Combined impact of plumbum and cadmium on the organism. *Foreigning Literature Review*; 2011-13
- Panjaitan, RGP, Handharyani, E, Chairul, Masriani, Zakiah, Z dan Manalu, W. 2007. Pengaruh pemberian karbon tetraklorida terhadap fungsi hati dan ginjal tikus', *Makara, Kesehatan*; 11(1): 11-16.

- Pedro, LL, Leticia, LM, Luis, IMR, Katarzyna, W, Kazimierz, W, Judith, AH. 1997. Extraction of sunset yellow and tartrazine by Ion-Pair Formation with Adogen-464 and their simultaneous determination by Bivariate Calibration and Derivate Spectrophotometry. *Analyst*; 122.
- Palar, D. H. (2012) *Pencemaran dan toksikologi logam berat*. 5th edn. Rineka Cipta
- Prawirohardjono, W., Dwiprahasto, I. Astuti, S. Hadiwandowo, E. Kristin, M. Muhammad, M.F. Kelly. 2000. The Administration to indonesians of monosodium l-glutamate in indonesian foods : an assessment of adverse reactions in a randomized double-blind, placebo-controlled study. *American Society for Nutritional Sciences*;130: 1074S – 1076S.
- Price, SA., Wilson, LM. 2012. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit. Edisi 6 Vol.1*. trans. H. Pendit, M. Wulansari. EGC. Jakarta.
- Putra ST, Musta'lina S, Soehadi K. 2000. The influence of Pb asetate toward the decrease of imunological mucosal system within mus musculus BALB/C intestine. *Folia Medica Indonesiana*; 36: 12-8
- Rizki, M., 2018. Pengaruh pemberian pewarna sintesis makanan tartrazine peroral terhadap gambaran nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Malikussaleh, Lhokseumawe.
- Rullier, A, Trimoulet, P and Neau, D 2004, 'Fibrosis is worse in HIV-HCV patients with low-level immunodepression referred for HCV treatment than in HCV-matched patients', *Human Pathology*; 35:1088-1094.
- Sandritter 1989, *Histopathology: textbook and colour atlas*, BC Decker Inc, Philadelphia, Pp. 155-157.
- Sano, C. 2009. History of Glutamate Production. *American Society for Nutritional Sciences*. 90, 32S-728S.
- Santa Cruz Biotechnology Inc, 2010, *Sunset Yellow FCF: material safety data sheet*, dilihat pada 1 Desember; [datasheets.scbt.com/sc-215937.pdf](http://datasheets.scbt.com/sc-215937.pdf).
- Sarjadi. 2003. *Patologi Umum*. Ed 2. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang
- Satria, MA., 2016. Pengaruh pemberian pewarna sintesis makanan sunset yellow FCF peroral terhadap gambaran nekrosis hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Malikussaleh,

Lhokseumawe

- Sherwood, L., 2012. Fisiologi Manusia: dari Sel ke System. edk 6. diterjemahkan oleh: Pendit. EGC, Jakarta
- Setyowati, A., D. Hidayati., P.D.N. Awik, dan N. Abdulgani. 2013. Studi histopatologi hati ikan belanak (*Mugil cephalus*) di muara Sungai Aloo Sidoarjo. *Skripsi*. Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Surabaya, Surabaya
- Singh K, Kaur J, Ahluwalia P, Sharma Jyoti. 2002. Studies on the effect of monosodium glutamate (MSG) administration on the activity of xanthine oxidase, superoxide dismutase and catalase in hepatic tissue of adult male mice. *Indian J Clin Biochem*;1(17):29–33.
- Siregar, JH. 2009. Pengaruh pemberian vitamin C terhadap jumlah sel leydig dan jumlah sperma mencit jantan dewasa (*Mus musculus L*) yang terpapar monosodium glutamat (MSG). *Tesis*. Program Pascasarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. Medan.
- Sloane, E., 2014. Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula. diterjemahkan oleh: Veldman. EGC, Jakarta
- Snell, RS 2012, *Anatomi klinis berdasarkan sistem*, trans. L Sugiharto, EGC, Jakarta, Hal. 122-127.
- Stacey, MD 2004, *Sternbergs's diagnostic surgical pathology*, 4<sup>th</sup> Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. Pp. 1655-1656.
- Suprijono A, Chodidjah, Shaher B. 2011. Pengaruh pemberian timbal (Pb) Per oral terhadap gambaran histopatologi hepar. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*; 49(123):1-12. 9.
- Sukhorum, W., J. Yimdee, R. Samrid. 2012. Effects of monosodium glutamate (MSG) on reproductive organs in male rats. *1st Asean Plus Three Graduate Research Congress*.
- Sulistianto, DE, Harini, M., Handajani, NS. 2004. Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl] terhadap struktur histologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus L.*) setelah perlakuan dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) secara oral', *BioSMART*; 6(2): 91-98.
- Supriyanto, C., Samin, Z. Kamal. 2007. Analisis cemaran logam berat Pb, Cu, Dan Cd pada ikan air tawar dengan metode spektrometri nyala serapan atom (SSA). *Seminar Nasional III*; 21(22): 147-148
- Suriawinata, AA and Thung, SN 2007, 'Liver', dalam SE Millis (eds.), *Histology for pathologist*, 3<sup>rd</sup> Ed, Lippincott Williams and



- Wilkins, Philadelphia, Pp. 688-689.
- Tong, S., Von-schimming, Y.E., Prapamontol, T. 2000. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bull WHO*; 78: 1068-1077.
- Underwood, JC. 2000. *Patologi umum dan sistemik*, Vol. 2, 2<sup>nd</sup> Ed, trans. Sarjadi, EGC, Jakarta, Hal. 483.
- Waugh, A., Grant, A. 2011. *Dasar-dasar anatomi dan fisiologi*, trans. E Nurrachmah and R Angriani, Salemba Medika, Jakarta, Hal. 192-196.
- Wibowo, DS., Paryana, W. 2009, *Anatomi tubuh manusia*, Graha Ilmu, Bandung, Hal. 345-352.
- Wijayanti. 2008. Efek hepatoprotektor ekstrak etanol 70% daun salam (*Syzygium polyandum* [Wight.] Walp.) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)', *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah, Surakarta.
- Winarno, F. G. 2008. *Kimia Pangan dan Gizi*. Gramedia Pustaka. Jakarta.
- Wulandari, DY., Padaga, MC., Herawati. 2012. Kadar malondialdehid (MDA) dan gambaran histopatologi organ hati pada hewan model tikus (*Rattus Norvegicus*) hiperkolesterolemia setelah terapi ekstrak air benalu mangga (*Dendrophthoe Pentandra L. Miq*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang.
- Yasuda, M, Okabe, T, Itoh, J, Takekoshi, S, Hasegawa, H, Nagata, H, Osamura, RY., Watanabe, K. 2000. Differentiation of necrotic cell death with or without lysosomal activation: application of acute liver injury models induced by carbon tetrachloride (CCL<sub>4</sub>) and dimethylnitrosamine (DMN)'. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*; 48(10): 1331-1339.
- Yenny, Herwana, E, Marwoto, W dan Setiabudy, R 2010. Efek *schizandrine* C terhadap kerusakan hati akibat pemberian parasetamol pada tikus. *Universa Medicina*; 24(4): 161-166.
- Young, IS., Woodside, JV. 2001. Antioxidants in health and disease. *Journal Clinical Pathology*; 54: 176-186.
- Zhang, ZQ., Shi, B., Wu, G., Qin, KR., Jiang, ZL, Zhu, L. 2009. Combined use of propranolol and nifedipine offers better effects on portal vein nonuniform remodelling in carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced portal hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology*; 613: 108-113 ∞

## BIOGRAFI PENULIS



**dr. Meutia Maulina, M.Si**, lahir di Lhokseumawe, 24 Januari

1985. Lulus S1 Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala pada tahun 2007, lulus Pendidikan Profesi Dokter pada tahun 2010 dan lulus S2 pada Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar Minat Anatomi dan Histologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya pada tahun 2013. Sejak tahun 2010 penulis bekerja sebagai staf pengajar pada Program Studi

Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh dan sampai saat ini menjabat sebagai Kepala Bagian Histologi.

Penulis aktif menulis artikel dan laporan penelitian pada berbagai jurnal ilmiah dan majalah yang berhubungan dengan dunia kesehatan dan kedokteran. Adapun judul-judul artikel dan laporan yang pernah dipublikasikan oleh penulis antara lain: Lesi Medula Spinalis, yang dipublikasikan pada Majalah Biomorfologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, 2013; Ventricular Septal Defects, Majalah Ikatan Dokter Indonesia Cabang Aceh Utara-Lhokseumawe, 2013; Pengaruh Pemberian Xanthone Terhadap Gambaran Histopatologi Sel Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Karbon Tetra Klorida (CCl<sub>4</sub>), Jurnal Samudera, 2013; Hubungan antara Usia Ibu dan Paritas dengan Kejadian Plasenta Previa di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara Tahun 2012-2013, Jurnal Lentera, 2015; Gambaran Karakteristik dan Status Gizi Berdasarkan Lingkar Lengan Atas (LILA) pada Pasien Penyakit Jantung Koroner (PJK) di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara Tahun 2014, Jurnal Lentera, 2015; Pengaruh Pemberian Xanthone Terhadap Gambaran Nekrosis Sel Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Karbon Tetra Klorida (CCl<sub>4</sub>), Jurnal Sel, 2015; Profil Antropometri dan Somatotipe pada Atlet Bulutangkis, Jurnal Averrous, 2015; Status Gizi Lansia Berdasarkan *Mini Nutritional Assessment* (MNA) di Panti Sosial Tresna Werdha Lhokseumawe-Aceh Utara, Jurnal Samudera, 2015;

Hubungan Profil Lipid dengan Lama Rawatan Pasien Stroke Iskemik di Badan Layanan Umum Daerah Rumah Sakit Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara, *Jurnal Averrous*, 2016; Kerusakan Proteoglikan Pada Osteoarthritis, *Jurnal Lentera*, 2017; Hubungan Rasio Lingkar Pinggang dan Lingkar Pinggul dengan Penyakit Jantung Koroner, *Jurnal Aceh Medika*, 2017; Posyandu Lansia Sebagai Alternatif Program Pelayanan Kesehatan di Panti Jompo Darussa'adah dan An-Nur di Kota Lhokseumawe, *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, 2017; Korelasi Rasio Kolesterol Total Terhadap HDL Dengan Prediksi Outcome Stroke Iskemik Akut, *Jurnal Qanun Medika*, 2018; Kerusakan Matriks Ekstraseluler pada Invasi dan Metastasis Sel Kanker, *Jurnal Nanggroe Medika*, 2018.

Beberapa karya ilmiah penulis juga dipublikasikan pada prosiding baik nasional maupun internasional, antara lain: Fungsi Kognitif Pasien Stroke Berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE) di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara, *Prosiding Temu Ilmiah: Konsep Mutakhir Tatalaksana Berbagai Persoalan Medis*, 2015; The Effect of Monosodium Glutamate (MSG) Administration to Pyramidal Cells Necrosis on Cerebral Cortex of Wistar Male Rats (*Rattus norvegicus*), *Emerald Reach Proceedings Series*, 2018; The Correlation between Stress Level and degree of Depression in The Elderly at a Nursing Home in Lhokseumawe in The Year 2017, *Emerald Reach Proceedings Series*, 2018. Penulis juga pernah menjadi presenter pada seminar internasional The Malikussaleh International Conference on Multidisciplinary Studies (MICoMS) di Universitas Malikussaleh pada tahun 2017 dengan judul makalah: Risk Factors and Type of Ischemic Stroke based on Bamford Classification in General Hospital of Cut Meutia North Aceh Regency in 2017. Penulis juga telah menulis buku yang berjudul *Profil Lipid Sebagai Prediktor Outcome Stroke Iskemik yang diterbitkan oleh Unimal Press pada tahun 2017*.

Selain aktif di bidang penelitian dan publikasi, penulis juga aktif mengikuti berbagai kegiatan pengabdian masyarakat, seperti menjadi tim medis pada kegiatan bakti sosial dan menjadi narasumber talkshow kesehatan Standing Committee on Public Health (SCOPH) on the Air di Radio Republik Indonesia Kota Lhokseumawe. Penulis pernah memenangkan dana hibah dari Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat (DRPM) untuk skim penelitian dosen pemula pada tahun 2015 dan 2016 serta skim ipteks bagi masyarakat pada tahun 2016.

∞

Buku ini membahas tentang zat-zat yang dapat mempengaruhi histopatologi hepar (hati). Histopatologi merupakan kelainan struktur histologi (jaringan normal). Histopatologi hepar dapat disebabkan oleh berbagai paparan zat toksik, karena hepar merupakan organ penting yang berperan dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi. Tingginya paparan zat-zat toksik yang masuk ke dalam tubuh dapat menurunkan kemampuan hepar untuk mengeliminasi zat toksik, sehingga hepar sangat rentan terhadap pengaruh zat-zat toksik dan merupakan organ tubuh yang sering mengalami kerusakan dan kelainan struktur histologi.

Zat-zat toksik yang dapat mempengaruhi histopatologi hepar yang dibahas dalam buku ini adalah zat-zat yang sering dijumpai pada kehidupan sehari-hari seperti zat kimia (karbon tetraklorida/CCl<sub>4</sub>), penyedap masakan sintetis (monosodium glutamat/MSG), pewarna makanan sintetis (tartrazine dan sunset yellow FCF) dan logam berat (plumbum/Pb). Pembahasan mengenai efek toksisitas zat-zat tersebut berhubungan dengan mekanisme biokimiawi seluler yang mendasari perubahan struktur histologi hepar baik berupa degenerasi, maupun nekrosis sel hepar (hepatosit). Histopatologi hepar akibat paparan zat-zat toksik tersebut perlu untuk dikaji karena histopatologi hepar yang terjadi dapat menyebabkan gangguan fungsi hepar dan mendasari timbulnya berbagai penyakit hepar.

Buku ini diperuntukan bagi semua kalangan khususnya mahasiswa kedokteran dan kesehatan yang sebelumnya sudah memiliki pengetahuan dasar ilmu histologi dan patologi anatomi. Untuk memudahkan pemahaman mengenai isi buku yang ditulis, bahasa yang digunakan lebih mudah dimengerti dan diperjelas dengan gambar dari literatur yang sudah tersedia. Uraian tentang substansi buku ini diperoleh dari berbagai hasil penelitian dan literatur.

**UNIMAL PRESS**

ISBN 978-602-464-042-2



9

786024

640422