

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Bahan Kimia Sebagai Senyawa Toksik

Telah diusulkan suatu konsep bahwa tidak ada zat kimia yang benar-benar aman demikian pula tidak ada zat kimia yang benar benar berbahaya. Faktor paling penting yang paling menentukan potensi bahaya atau aman suatu senyawa adalah hubungan antara kadar zat kimia itu dengan efek yang ditimbulkan (Loomis, 1978). Suatu zat kimia dikatakan toksik apabila memiliki efek berbahaya atau tidak diinginkan pada makhluk hidup. Penekanan tingkat berbahaya adalah efek zat kimia itu dalam tubuh organisme. Namun tiap makhluk hidup kepekaannya terhadap zat kimia sangat bervariasi. Hal ini didasarkan pada perbedaan yang mendasar dalam anatomi dan fisiologi jenis serta kondisi dalam suatu jenis (Koeman, 1987). Akibat yang nyata adanya toksisitas zat kimia adalah malfungsi dan malformasi terhadap suatu jaringan. Efek pertama yang penting apa yang dinamakan kerusakan biokimiawi (Price dan Wilson, 1984).

Keracunan yang timbul dalam beberapa jam atau hari sebagai akibat pemasukan suatu zat dengan dosis yang relatif tinggi dinamakan keracunan akut. Sedang pada keracunan kronik ditandai dengan munculnya gejala keracunan sesudah pemasukan suatu zat dalam waktu yang lama yaitu berkisar dalam hitungan bulan sampai tahunan.

## 1. Fungsi Hepar

Selain merupakan organ parenkim yang ukurannya terbesar hepar mempunyai fungsi yang paling banyak dan kompleks. Hepar penting untuk mempertahankan hidup dan berperan pada hampir setiap fungsi metabolisme tubuh. Hepar bertanggung jawab lebih dari 500 aktivitas. Namun hepar mempunyai kapasitas cadangan yang besar dan hanya memerlukan 10 - 20 % (persen) fungsi jaringan untuk mempertahankan hidup. Hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Pembuangan hepar sebagian, pada kebanyakan kasus sel yang mati akan diganti dengan jaringan hepar yang baru (Price dan Wilson, 1984).

Secara umum hepar melakukan berbagai fungsi penting antara lain sintesis makromolekul, reaksi katabolisme sintesis dan penyimpanan energi serta pembuangan zat-zat toksik. Proses detoksikasi hepar dijalankan oleh sejumlah mekanisme antara lain oksidasi, reduksi, deaminasi, dealkilasi, metilasi dan mekanisme lain untuk mengurangi efek farmakologi zat-zat toksik (Harrison, 1977). Berknaan dengan fungsi hepar sel hepatosit terlibat dalam berbagai fungsi antara lain :

1. Penampungan glikogen dan lipid.
2. Sintesis protein, plasma dan fibrin.
3. Deaminasi asam amino dalam siklus urea.
4. Detoksikasi.
5. Metabolisme bilirubin

Pada permulaannya hal ini tidak menimbulkan gangguan kesehatan yang tampak. Namun dengan ingesti yang berulang-ulang selama periode yang lama akan meningkatkan resiko kerusakan, sehingga terjadi efek toksik. Kemudian terjadi akumulasi efek toksik apabila dosis yang berikut diberikan pada saat zat sebelumnya belum dieliminasi. Akhirnya terjadi gejala keracunan (Koeman, 1987).

### **Sodium Siklamat**

Sodium siklamat merupakan zat pemanis sintetis yang menimbulkan rasa manis pada makanan, dimana kemanisannya 30 kali lipat dari gula tebu (sukrosa). Namun kalori yang dihasilkan jauh lebih rendah dari gula tebu. Sehingga biasanya senyawa ini digunakan sebagai pengganti gula bagi penderita diabetes melitus dan bagi orang yang ingin mengurangi berat tubuh. Dilaporkan penggunaan sodium siklamat dalam dosis tinggi dapat bersifat karsinogenik. Dan penggunaannya di Amerika Serikat telah dilarang sejak tahun 1970 (Hart, 1983).

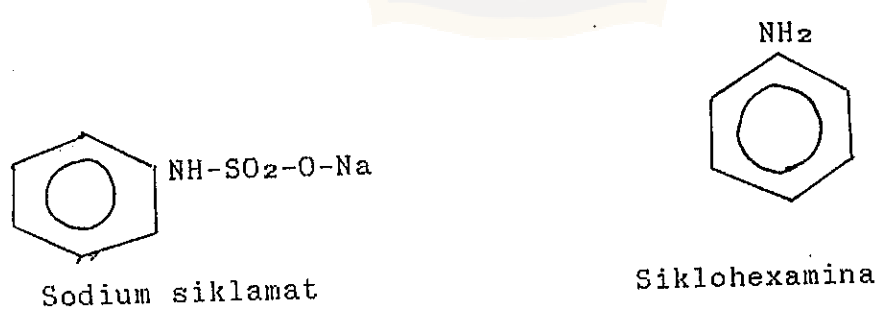
Di Indonesia, penggunaan sodium siklamat masih diijinkan. Tetapi sebenarnya hasil metabolisme sodium siklamat yaitu siklohexamina merupakan senyawa karsinogenik (Winarno, 1988). Dikatakan oleh Sudarmadji (1982) bahwa tingkat keracunan siklamat pada hewan tikus percobaan harga LD 50 (50 % hewan percobaan mati) peroral sebesar 12,0 gr/kg berat badan. Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek patologis pada hewan setelah mengkonsumsi sodium siklamat. Hart (1983) melaporkan

tentang terjadinya tumor kandung kemih pada tikus setelah diberi campuran sodium siklamat dan sakarin secara peroral selama waktu dua tahun. Sudarmadji (1982) menyebutkan bahwa pembuangan siklohexamina melalui urine dapat merangsang tumbuhnya tumor kandung kemih pada tikus.

Sodium siklamat ( $C_6H_{12}NO_3SNa$ ), mempunyai berat molekul 201,24. Mudah larut dalam air juga dalam alkohol, benzene, chloroform serta eter. pH pada 10% aquadest antara 5,5 - 7,5 (Windholf, 1976). Sodium siklamat yang beredar di pasaran umum dalam bentuk serbuk atau kristal lembut yang berwarna putih. Dalam peraturan Menteri Kesehatan RI No.208/men. kes/per/IV/1985 tentang zat pemanis buatan disebutkan bahwa penggunaan sodium siklamat yang tidak menimbulkan efek toksik yaitu antara 0 - 11 mg/kg BB/hari (Anonim, 1985).

Struktur bangun sodium siklamat dan siklohexamina seperti terlihat pada gambar 01.

Gambar 01. Struktur bangun sodium siklamat dan siklohexamina.



## B. Struktur Umum Hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh, rata-rata sebesar 1500 gr atau 2,5 % (persen) berat tubuh pada orang dewasa normal (Bloom dan Fawcett, 1986). Pada mamalia dibagi menjadi dua lobus utama yaitu lobus hepatis sinister dan dekster. Lobus hepatis ini secara umum tersusun oleh lobulus hepaticus (Price dan Wilson, 1984). Hepar mempunyai fungsi yang kompleks, dan terletak di rongga abdomen dengan bagian cranial dibagian caudal diafragma. Letak hepar cocok untuk mengumpulkan, mengubah, menimbun metabolit-metabolit serta untuk menetralkan dan menghilangkan zat-zat toksik (Junquiera, et al., 1989). Hepar berwarna merah kecoklatan. Dimana dalam kondisi segar warna tersebut terutama karena hepar kaya akan penyediaan darah, karena hepar tidak hanya menerima aliran darah dari arteria celiaca, tetapi juga menerima darah dari saluran pencernaan melalui vena porta. Cabang arteria hepatica dan vena porta akan mengalirkan darahnya ke dalam sinusoid dan kemudian mengalirkannya lagi ke vena sentralis (Himawan, 1973). Akibatnya, metabolit-metabolit dan semua zat-zat toksik atau non toksik lain yang diabsorpsi dari intestinum mula-mula mencapai sel perifer dan kemudian mencapai sel-sel tengah lobulus (Junquiera, et al., 1989).

Lobulus hepaticus merupakan kumpulan hepatosit yang dihubungkan oleh sinusoid mengelilingi vena centralis. Diantara lempeng hepatosit terdapat celah yang ditempati

oleh canalis portalis. Pada canalis portalis terdapat bangunan segitiga yang dinamakan trigonum kiernan, yang terdiri atas cabang vena portae, cabang arteria hepatica dan ductus biliaris (Bloom dan Fawcett, 1986). Hepatosit merupakan sel hepar yang tersusun radier dalam lobulus hepar. Berbentuk polyhedral dengan 5 - 12 sisi, dengan satu atau dua nukleus berbentuk bulat. Sitoplasmanya mengandung granula glikogen, tetes-tetes lemak, feritin dan pigmen hemosiderin. Pada permukaan sel yang menghadap kanalikuli biliaris dilengkapi dengan mikrovili. Keberadaan mikrovili menandakan adanya aktivitas sekresi dan absorpsi cairan ke dalam sel (Bajpai, 1988). Sinusoid merupakan pembuluh darah yang terdapat dalam lobulus hepar. Terdapat dua macam sel yang membatasi sinusoid yaitu :

1. Tipe sel endothelial, dimana sitoplasmanya tipis meluas pada dinding sinusoid.
2. Sel Kupffer, merupakan sel phagocytic dimana bentuknya stelat serta sitoplasmanya meluas sebagai prosesus. Partikel-partikel asing yang menyentuh permukaan sel kupffer akan ditangkap dan dirombak di dalam sitoplasma. Selanjutnya partikel asing ini akan dibawa ke pusat sitoplasma dan dihancurkan oleh enzim hidrolase (Bloom dan Fawcett, 1986).

6. Sintesis garam empedu yang membantu pencernaan lipid.
7. Penampungan besi sebagai feritin.
8. Produksi panas (Bajpai, 1989).

## 2. Kerusakan Sitologi Hepatosit

Sel merupakan unit dasar kehidupan, yang menunjukkan bermacam-macam fenomena yang berhubungan dengan hidup. Karena itu sel juga merupakan unit dasar penyakit. Sel dibatasi oleh membran sel, yang tidak saja memberi bentuk sel tetapi juga melekatkannya pada sel lain. Adanya membran sel memungkinkan hanya zat-zat tertentu saja yang lewat pada salah satu arah dan secara aktif mengangkut beberapa zat dengan cara selektif. Di dalam sel terdapat nukleus yang bertindak sebagai pusat pengaturan yang pelaksanaannya dalam sitoplasma. Sitoplasma mengandung organela-organela yang mempunyai fungsi sangat khusus meskipun dalam batas sebuah sel (Price dan Wilson, 1984).

Hepar dan ren ternyata rentan terhadap pengaruh cukup banyak zat kimia. Kerentanan itu sebagian dapat dijelaskan berdasarkan posisinya dalam sirkulasi cairan badan. Hepar dapat mudah berhubungan melalui vena porta dengan zat yang diserap dari ventrikulus, intestinum dan ren karena fungsi ekskresinya berhubungan erat sekali dengan darah dan zat yang terlarut didalamnya (Koeman, 1987). Agen toksik dapat menyebabkan sel mengalami

perubahan baik morfologi maupun fungsi. Di antara zat kimia yang masuk ke hepar antara lain zat aditif, yang merupakan senyawa kimia yang dapat bersifat toksik. Seperti halnya sodium siklamat dimana hasil metabolismenya berupa siklohexamina yang bersifat karsinogenik (Winarno, 1988)

Terdapat banyak cara dimana sel dapat mengalami cedera atau mati. Di antaranya agen kimia yang merupakan penyebab cedera sel yang biasa dijumpai. Reaksi organisme terhadap rangsangan patologis atau senyawa tertentu dapat menyebabkan sel menjadi rusak atau mengalami degenerasi. Efek pertama yang timbul disebut dengan kerusakan biokimiawi. Kerusakan ini menyangkut perubahan kimia dari salah satu reaksi atau lebih metabolisme di dalam sel. Kerusakan biokimiawi sulit untuk ditunjukkan secara mikroskopik, karena kerusakan ini bersifat lama. Jika terjadi terus menerus akan menyebabkan perubahan morfologis yang mudah dikenali dengan bentuk degenerasi ringan (Price dan Wilson, 1984).

Bentuk perubahan degenerasi sel yang sering dijumpai adalah penimbunan air di dalam sel yang terkena. Kerusakan menyebabkan hilangnya pengaturan volume pada bagian-bagian sel. Biasanya untuk menjaga kestabilan lingkungan interna sel harus mengeluarkan energi metabolik untuk memompa ion natrium keluar dari sel. Adanya gangguan dalam metabolisme energi dalam sel, maka menyebabkan sel tidak mampu memompa ion natrium



yang cukup. Akibat osmosis dari kenaikan konsentrasi natrium di dalam sel adalah influk air di dalam sel. Jika terdapat influk air yang hebat sebagian dari organela sitoplasma dapat berupa kantong-kantong yang berisi air (Price dan Wilson, 1984)

Perubahan lain yang lebih menyolok dan lebih nyata adalah terjadinya penimbunan lipid di dalam sel, yang dicirikan inti terdesak ke satu sisi dan sitoplasma sel ditempati oleh vakuola besar berisi lipid (Sofian, 1989). Dikatakan oleh Price (1984) bahwa adanya penimbunan lipid dapat terjadi apabila ada gangguan pada metabolisme lipid dalam sel. Harrison (1977) menyebutkan bahwa alkohol merupakan zat yang paling sering mengakibatkan perlemakan hepar. Tetapi mekanisme bagaimana alkohol mengakibatkan peningkatan trigliserida belum diketahui dengan jelas. Hepar yang terserang hebat dalam kenyataannya, sering berwarna kuning cerah dan kalau disentuh terasa berlemak (Price dan Wilson, 1984).

### C. Glukosa Darah

Fungsi utama karbohidrat dalam metabolisme terutama sebagai bahan bakar untuk oksidasi dan penyediaan energi. Karbohidrat dipakai oleh sel-sel terutama dalam bentuk glukosa. Glikogen yang tersimpan dalam hepar tersusun dari glukosa. Selain itu dari hasil akhir digesti karbohidrat dalam saluran pencernaan yaitu fruktosa dan galaktosa. Ketiganya setelah diabsorpsi ada yang dibawa

ke hepar melalui vena portal. Galaktosa dan fruktosa secara cepat diubah menjadi glukosa dalam hepar (Guyton, 1984). Di samping berasal dari karbohidrat yang dicerna glukosa dalam darah juga berasal dari senyawa glukogenik melalui proses glukoneogenesis. Seperti asam amino dan propionat yang langsung diubah menjadi glukosa tanpa banyak resiklus, dan senyawa yang merupakan hasil dari metabolisme parsial glukosa dalam jaringan tertentu yang diangkut ke hepar dan ren, serta disintesis kembali menjadi glukosa (Harper, 1984).

Hepar memegang peran penting pada kestabilan kadar glukosa darah dengan cara glikogenesis (mengambil dan menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen), glikogenolisis (merombak cadangan glikogen) serta glukoneogenesis (pembentukan glukosa dari sumber-sumber non karbohidrat) (Price dan Wilson, 1984). Adanya cadangan glikogen memungkinkan hepar membuang kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya dan kemudian mengembalikannya ke darah bila konsentrasi glukosa darah mulai turun di bawah normal. Bila kadar glukosa darah meningkat relatif tinggi, ren juga memberikan pengaruh pengaturannya. Glukosa secara terus-menerus disaring oleh glomerulus dan dikembalikan ke dalam darah oleh sistem reabsorpsi tubulus ren. Bila kadar glukosa darah meningkat, filtrat glomerulus dapat mengandung lebih banyak glukosa daripada yang dapat diabsorpsi. Kelebihan glukosa akan keluar ke dalam urine yang menyebabkan glikosuria (Guyton, 1984).

Oleh Harper (1984) dikatakan bahwa pengaturan kadar glukosa dalam darah merupakan satu pengaturan paling baik dari seluruh mekanisme homeostasis yang berlangsung dalam hepar. Hormon insulin memegang peranan pokok dalam pengaturan konsentrasi glukosa darah (Guyton, 1984). Insulin dihasilkan oleh sel - sel beta pulau Langerhans dalam pankreas yang disekresikan dalam darah sebagai respon terhadap hiperglikemia. Konsentrasi insulin dalam darah sejajar dengan konsentrasi glukosa darah. Asam amino, asam lemak bebas, benda keton, glukagon, sekretin serta tolbutamid merupakan zat yang menyebabkan pengeluaran insulin. Sedangkan epinefrin dan norepinefrin akan menghambat pengeluaran insulin (Harper, 1984).

#### D. Struktur Umum Ren

Ren terletak disebelah dinding posterior abdomen, jumlahnya sepasang. Ren dipertahankan pada posisi tersebut oleh bantalan lemak. Permukaan anterior dan posterior kutub atas dan bawah serta sisi lateral ren berbentuk konfek, sedangkan sisi medialnya berbentuk konkaf, karena adanya hilus. Ren sebelah kanan lebih rendah daripada ren sebelah kiri, dimana pada masing - masing kutub atas ren terletak kelenjar adrenal. Pada orang dewasa ren panjangnya 12 - 13 cm, lebar 6 cm serta beratnya antara 120 - 150 gr (Price dan Wilson, 1984).

Setiap ren dilingkupi oleh kapsula tipis dari jaringan fibrosa yang rapat membungkusnya dan membentuk

pembungkus yang halus. Di dalamnya terdapat struktur - struktur ren yang terdiri atas kortek dan medula. Kortek ren terutama terdiri atas nefron yang merupakan unit filtrasi fungsional ren. Piramid - piramid menyusun medula ren. Arteri renalis masuk melalui hilus dan kemudian bercabang - cabang menjadi beberapa cabang besar yang berjalan di antara piramid - piramid dan melengkung pada daerah perbatasan antara kortek dan medula sebagai arteri arciformis. Dari sini berjalan arteri - arteri yang lebih kecil ke dalam kortek (Bevelander, 1970)

Arterioli aferen yang berasal dari arteri kortikal pecah menjadi glomerulus kapiler - kapiler berfenestra dan kapiler itu kemudian bersatu kembali membentuk arterioli eferen yang keluar dari glomerulus. Perbedaan ukuran arterioli eferen yang lebih kecil dari arterioli eferen berkaitan dengan fungsinya. Arterioli eferen mengangkut lebih sedikit cairan daripada arterioli aferen, karena cukup banyak cairan tersaring dari darah selama melalui kapiler glomerulus. Akibat adanya perbedaan ukuran maka tekanan didalam aliran glomerulus tetap dipertahankan dan hal ini membantu penyaringan plasma (Bajpai, 1989). Vena - vena pada batas kortiko - medula menerima darah dari medula dan kortek, kemudian diangkut oleh vena - vena yang berjalan diantara piramid-piramid, yang di hilus bersatu membentuk vena renalis (Bevelander, 1970).

Nefron merupakan unit fungsional ren. Dalam satu ren terdapat sekitar satu juta nefron, yang pada dasarnya mempunyai fungsi dan struktur yang sama. Dengan demikian pekerjaan ren dapat dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut (Price dan Wilson, 1984). Setiap nefron terdiri atas kapsula Bowman yang mengitari kapiler-kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimalis, lengkung Henle serta tubulus kontortus distalis. Kapsula Bowman merupakan invaginasi dari tubulus proksimal, dimana di dalamnya terdapat suatu ruang yang mengandung urine yang dikenal dengan nama ruang Bowman atau ruang kapsular.

Kapsula ini dibatasi oleh sel epitel parietal yang bentuknya pipih dan membentuk bagian luar dari kapsula. Sedangkan sel-sel epitel visceral akan membentuk bagian luar dari rumbai kapiler. Membrana basalis membentuk lapisan tengah dinding kapiler, terjepit di antara sel-sel epitel pada satu sisi dan sel endothel pada sisi yang lain. Sel endothel merupakan bagian terdalam dari rumbai kapiler yang mempunyai kontak dengan membrana basalis dengan beberapa pelebaran yang disebut dengan fenestrasi. Sel endothel, membrana basalis dan sel epitel visceral merupakan tiga lapisan yang membentuk membran filtrasi glomerulus. Adanya membran filtrasi glomerulus memungkinkan ultrafiltrasi darah (Junquiera, et al., 1989).

## 1. Fungsi Ren

Ren melakukan fungsi vital sebagai pengatur volume dan susunan kimia lingkungan interna dengan proses-proses yang kompleks yang terdiri dari filtrasi, absorpsi aktif, absorpsi pasif serta sekresi (Junquiera, et al., 1989).

Fungsi vital ren dilakukan dalam organ dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus yang diikuti dengan proses reabsorpsi zat-zat dalam filtrat dalam tubuh di sepanjang tubulus ren. Jadi berguna untuk mempertahankan homeostasis interna. Kelebihan solut dan air selanjutnya akan diekskresikan sebagai urine melalui sistem pengeluaran melalui tubuh. Jika kedua ren karena suatu hal gagal melakukan fungsinya akan menyebabkan kematian (Price dan Wilson, 1984).

## 2. Kerusakan Ren.

Kerusakan pada ren dibedakan menjadi dua katagori yaitu :

Kronik. Kerusakan yang bersifat kronik terjadi setelah sejumlah kecil zat toksik yang dikonsumsi menghancurkan massa nefron. Merupakan perkembangan progresif, yang terjadi selama beberapa tahun. Mula-mula menyerang glomerulus (glomerulonefritis) dan apabila proses ini berlangsung progresif maka seluruh nefron akhirnya hancur dan diganti dengan jaringan parut. Kerusakan ren yang bersifat kronik sampai progresif dapat dinyatakan sebagai defisiensi massa total nefron yang

berfungsi (Harrison, 1977). Perjalanan umum kerusakan ren progresif dapat dibagi menjadi tiga stadium :

- Terjadi penurunan cadangan ren
- Lebih dari 75 % (persen) jaringan yang berfungsi rusak dimana gejala ini timbul sebagai respon terhadap perubahan makanan yang dikonsumsi dan stress.
- Stadium akhir, yang terjadi apabila sekitar 90 % (persen) dari massa nefron telah hancur dan kurang lebih 200.000 nefron yang masih utuh.

Akut. Kerusakan ren yang bersifat akut terjadi setelah beberapa hari atau beberapa minggu. Secara luas didefinisikan sebagai suatu gangguan fungsi ren yang mengakibatkan penimbunan sampah-sampah nitrogen dalam tubuh. Agen nefro toksik sering menyebabkan kerusakan pada ren yang bersifat akut. Pada kedua kasus kerusakan tersebut ren dapat kehilangan kemampuan untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh (Harrison, 1977).