

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rhodamine B sebagai racun

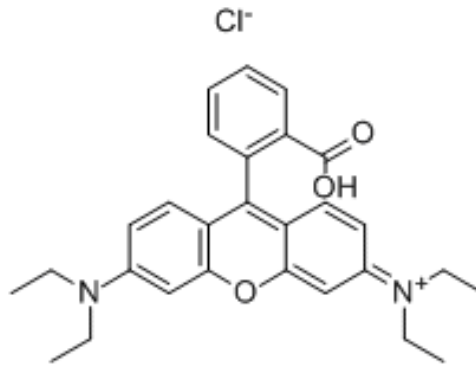
2.1.1 Definisi racun

Racun (*toxicant*) adalah substansi bahan kimia yang menyebabkan gangguan kehidupan sel suatu organisme. Racun dapat masuk ke dalam tubuh melalui oral, inhalan, maupun topikal. Hal ini dibedakan dengan racun yang dihasilkan di dalam tubuh organisme atau makhluk hidup sebagai hasil metabolisme yang disebut dengan toksin (*toxin*). Sedangkan istilah beracun (*toxic*), dipakai untuk menyatakan sifat atau efek dari racun.^{9,10}

2.1.2 Rhodamine B ; definisi, efek, metabolisme

2.1.2.1 Definisi Rhodamine B

Rhodamine B ($C_{28}H_{31}N_2O_3Cl$) adalah zat warna sintetis berbentuk serbuk kristal hijau atau ungu kemerahan, tidak berbau, berwarna merah keunguan dalam bentuk terlarut pada konsentrasi tinggi dan berwarna merah terang berfluorensi pada konsentrasi rendah. Warna merah tersebut dikarenakan terdapat ikatan konjugasi di dalamnya. Rhodamine B memiliki nama kimia [9-(2-carboxyphenyl)-6-diethylamino-3-xanthenylidene]-diethylammoniumchloride dengan berat molekul 479.02 g/mol.¹¹



Gambar 2.1 Struktur kimia Rhodamine B. Dikutip dari Astuti dkk¹².

Rhodamine B merupakan senyawa yang tidak stabil, karena mampu bereaksi dengan berbagai macam unsur logam. Struktur kimia dalam Rhodamine B mengandung Cl^- yang bersifat sebagai senyawa halogen. Senyawa halogen berarti senyawa yang mudah beraksi atau bereaktivitas tinggi.¹²

Rhodamine B merupakan zat warna golongan xanten yang digunakan pada industri tekstil dan kertas, sebagai pewarna kain, kosmetika, produk pembersih mulut, dan sabun. Rhodamine B juga digunakan secara luas pada aplikasi bioteknologi seperti *fluorescence microscopy*, *flow cytometry*, *fluorescence correlation spectroscopy* dan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).¹¹ Nama lain Rhodamine B adalah *D and C Red no 19*, *Food Red 15*, *ADC Rhodamine B*, *Aizen Rhodamine*, dan *Brilliant Pink*.¹³

2.1.2.2 Efek Rhodamine B terhadap kesehatan

Rhodamine B dapat berpotensi mengganggu kesehatan. Paparan Rhodamine B dapat menyebabkan kerusakan berat pada mata, iritasi pada kulit, memperberat penyakit pernapasan, dan apabila termakan dapat menyebabkan mual, muntah, dan diare. Apabila masuk ke pembuluh darah misalnya saja melalui

luka, abrasi, atau lesi dapat menimbulkan kerusakan sistemik yang membahayakan.¹³

Dikutip dari Aroni dan Rojali, *European Food Safety Authority* (EFSA) menyimpulkan bahwa Rhodamine B berpotensi memiliki sifat karsinogenik dan genotoksik. Kaji *et al.* melakukan pengujian terhadap efek pewarna kosmetik rhodamine B terhadap proliferasi fibroblast bibir manusia pada sistem kultur dan menemukan bahwa rhodamine B, pada konsentrasi 25 µg/ml dan konsentrasi yang lebih tinggi, secara signifikan menurunkan jumlah sel setelah dikultur selama 72 jam. Pemberian dosis Rhodamine B 150 ppm, 300 ppm, dan 600 ppm pada mencit menunjukkan terjadinya perubahan bentuk dan organisasi sel dalam jaringan hati dari normal ke patologis, yaitu perubahan sel hati menjadi nekrosis dan jaringan di sekitarnya mengalami desintegrasi atau disorganisasi. Kerusakan pada jaringan hati ditandai dengan terjadinya piknotik dan hiperkromatik dari nukleus, degenerasi lemak dan sitolisis dari sitoplasma.¹¹

Berdasarkan kutipan dari Sumarlin dan Sihombing melalui percobaan tikus yang diberi makanan yang mengandung Rhodamine B, Amaranth, dan Methanil yellow menunjukan efek racun yang signifikan antara pertumbuhannya, berat organ tubuh, volume sel tubuh dan total serum protein yang dihitung secara statistik.¹⁴

2.1.2.3 Metabolisme Rhodamine B

Rhodamine B secara ekstensif diabsorpsi oleh traktus gastrointestinal dan dimetabolisme pada anjing, kucing, dan tikus dengan hanya 3-5% dari dosis

Rhodamine B yang dimasukkan dapat ditemukan dalam bentuk aslinya/tanpa perubahan di urin dan feces.¹⁵

Perjalanan metabolisme Rhodamine B hingga bisa menjadi salah satu penyebab kerusakan organ secara sistemik disebabkan oleh sifatnya yang polar, akibat sifat polarnya tersebut, Rhodamine B yang tak termetabolisme oleh hepar akan menyebar mengikuti aliran darah dengan berinteraksi dengan asam amino dalam globin darah, menciptakan *globin adduct*. Pengertian *adduct* adalah suatu bentuk kompleks saat senyawa kimia berikatan dengan molekul biologi.¹⁶

2.2 Respon kronik kerusakan paru

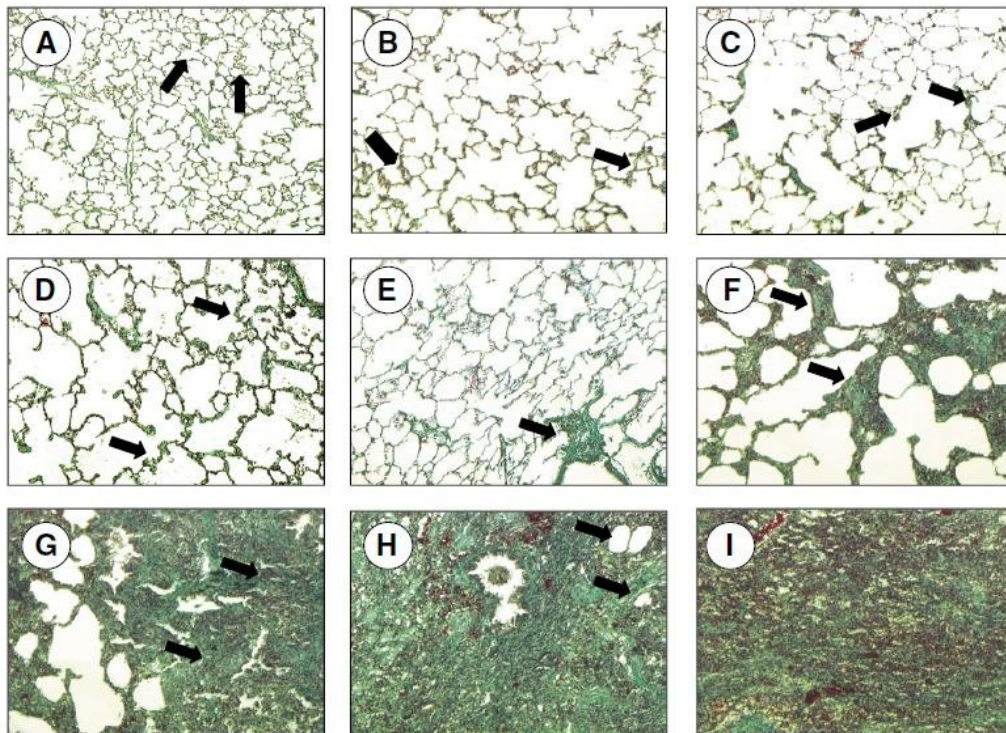
2.2.1 Fibrosis

Fibrosis timbul akibat cara perbaikan jaringan sebagai kelanjutan suatu proses penyakit paru yang menimbulkan peradangan atau nekrosis. Secara klinik, fibrosis paru mengarah pada tipe fibrosis interstisial. Tanda fibrosis paru yang umum ditemukan oleh ahli patologi adalah peningkatan serat-serat kolagen pada interstisial alveoli.¹⁷

Secara genetik, terdapat 13 tipe kolagen di mamalia. Dua tipe diantaranya, tipe I dan tipe III, banyak terdapat pada susunan interstisial paru. Tipe I kolagen adalah bahan yang terwarnai secara histologi dikenal sebagai kolagen, sedangkan tipe III kolagen yang dikenal secara histologi sebagai retikulin. Tipe III kolagen jauh lebih elastis bila dibandingkan dengan tipe I kolagen, oleh karena itu suatu peningkatan tipe I kolagen dapat menyebabkan kekakuan paru pada kasus fibrosis paru. Terbentuknya fibrosis masih belum jelas apakah karena peningkatan

serat-serat kolagen atau karena perubahan tipe kolagen atau karena pengaruh mediator inflamasi oleh sel afektor terhadap sel fibroblast atau campuran semua itu.¹⁷

Pada penelitian Hubner dkk. menjelaskan bagaimana menentukan tingkat fibrosis secara mikroskopik. Tingkatan fibrosis dibagi dari tingkat 0 sampai 8.¹⁸



Gambar 2.2 Tingkatan Fibrosis menggunakan *Modified Ascroft Scale*.

Penjelasan dapat dilihat di Tabel 2.1 dan Tabel 2.2. Dikutip dari Hubner dkk¹⁸.

Tabel 2.1 Tingkatan Fibrosis menggunakan *Ascroft Scale*. Dikutip dari Hubner dkk¹⁸.

Grade of Fibrosis	Ascroft Scale
0: gambar A	Paru normal
1: gambar B	Penebalan alveolus atau bronchioles yang minimal
2	Tidak ada
3: gambar D	Penebalan sedang dinding-dinding tanpa kerusakan yang berarti pada struktur paru
4	Tidak ada

5: gambar F	Penambahan fibrosis dengan kerusakan yang tampak pada struktur paru dan terdapat massa fibrous kecil
6	Tidak ada
7: gambar H	Perubahan struktur yang parah dan area fibrosis yang besar; "honeycomb lung" ditempatkan pada kategori ini
8: gambar I	Total fibrosis

Tabel 2.2 Tingkatan Fibrosis menggunakan *Modified Ascroft Scale*. Dikutip dari Hubner dkk¹⁸.

Grade of Fibrosis	Modified Ascroft Scale
0: gambar A	Alveolar septa: normal Lung structure: normal
1: gambar B	Alveolar septa: perubahan fibrotic halus(septum $\leq 3\times$ lebih tebal dari normal) Lung structure: alveoli membesar sebagian dan jarang, tapi tidak ada massa fibrotik
2: gambar C	Alveolar septa: perubahan fibrotik yang jelas(septum $> 3\times$ lebih tebal dari normal) dengan susunan seperti simpul tapi tidak terhubung dengan lainnya Lung structure: alveoli membesar sebagian dan jarang, tapi tidak ada massa fibrotik
3: gambar D	Alveolar septa: dinding fibrotik yang berdekatan(septum $>3\times$ lebih tebal dari normal) Lung structure: alveoli membesar sebagian dan jarang, tapi tidak ada massa fibrotik
4: gambar E	Alveolar septa: Variabel Lung structure: massa fibrotik tunggal ($\leq 10\%$ lapangan pandang)
5: gambar F	Alveolar septa: Variabel Lung structure: massa fibrotik yang menyebar($>10\%$ and $\leq 50\%$ lapangan pandang). Struktur paru rusak parah tapi masih terjaga
6: gambar G	Alveolar septa: Variabel, hampir tidak ada Lung structure: massa fibrotik yang luas ($>50\%$ lapangan pandang). Struktur paru hampir hilang
7: gambar H	Alveolar septa: tidak ada Lung structure: Alveoli nearly obliterated with fibrous masses but still up to five air bubbles
8: gambar I	Alveolar septa: Non-existent Lung structure: struktur paru musnah total dengan massa fibrotik

2.2.2 Emfisema

Emfisema dapat terlihat sebagai respon paru yang berlawanan dengan fibrosis. Paru-paru menjadi lebih besar dan lembek dari pada menjadi lebih kecil dan kaku. Kerusakan pada daerah permukaan pertukaran gas menyebabkan paru-paru mengembang dan tidak lagi efektif dalam melakukan pertukaran gas. Emfisema merupakan suatu kondisi paru-paru dimana terdapat pembesaran abnormal ruang udara alveoli ke bronkiolis terminal, diikuti oleh kerusakan dinding alveoli, tanpa fibrosis yang nyata.¹⁷

Penyebab utama emfisema sampai sekarang ini adalah asap rokok, walaupun terdapat substansi racun-racun lain yang dapat menyebabkan respon ini. Sebuah substansi racun menginduksi emfisema biasanya keras atau bersifat inflamasi berulang, terutama alveolitis dengan neutrofil yang melepaskan enzim proteolitik yang dapat menghancurkan elastin.¹⁷

2.2.3 Kanker paru

Kanker paru merupakan penyakit yang sangat jarang ditemukan, tapi sekarang berperan dalam penyebab kematian pria ataupun wanita. Peningkatan insidensi dimulai sejak tahun 1930. Sebuah penelitian epidemiologi menegaskan bahwa terdapat hubungan sebab-akibat antara asap rokok dan kanker paru. Rata-rata kanker paru mempunyai masa laten 20 sampai 40 tahun, membuat hubungan paparan yang spesifik sulit ditentukan.¹⁷

Beberapa polutan lain juga dapat memicu kanker paru seperti polusi pabrik dan logam berat. Karsinogen aktif atau hasil metabolismenya, seperti alkildiazonium berasal dari N-nitrosamines, juga bisa memicu kanker paru.¹⁹

Metastasis melalui hematogen dan limfogen dari organ lain juga sering menyebabkan tumor paru sekunder, biasanya berasal dari payudara, ginjal, dan traktus gastrointestinal.²⁰

2.3 Cedera sel

Dalam kondisi normal atau sehat sel berada dalam keadaan homeostasis, dimana terdapat keseimbangan sel dengan sekitar. Apabila sel mengalami perubahan biokemi dan atau morfologi yang terjadi ketika kondisi homeostasis mengalami gangguan hebat maka terjadilah cedera sel. Perubahan tersebut bisa kembali ke kondisi normal (reversibel) atau tidak (irreversibel).²¹

Cedera sel yang reversibel dapat mengalami perubahan menjadi cedera sel irreversibel yang berjalan secara bertahap dan terjadi ketika sel tidak mampu beradaptasi lagi. Cedera sel yang reversibel secara umum ditandai dengan pembengkakan mitokondria yang sering disertai sobekan mitokondria, kemudian selanjutnya sel menjadi besar akibat akumulasi cairan dan atau bertambahnya vakuol. Sedangkan cedera sel irreversibel ditandai dengan sobekan membran plasma, fragmentasi, kalsifikasi sisa-sisa mitokondria, gambaran myelinisasi membran mitokondria. Selanjutnya sel akan nekrosis yang di tandai dengan perubahan inti yang tipikal, yaitu piknosis apabila terjadi penggumpalan kromatin, karioreksis apabila fragmentasi material inti, dan kariolisis apabila kromatin inti lisis.^{21,22}

Berbagai macam bahan biokimiawi dapat menyebabkan cedera sel, dimana sebagian besar merangsang proliferasi retikulum endoplasmic halus (smooth

endoplasmic reticulum : SER) serta system P-450 dari fungsi oksidase SER. Proses yang berlanjut secara berturut akan menyebabkan disagregasi ribosom, kegagalan sintesis protein, penumpukan lipid intrasel (fatty change), kerusakan membran sel akibat peroksidase lipid, pembengkakan sel dan masuknya kalsium secara masif, kerusakan mitokondria, denaturasi protein, dan akhirnya nekrosis.²¹

2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi kerusakan sel paru

2.4.1 Usia

Degenerasi sel tidak dapat dihindarkan. Bertambahnya usia membuat fungsi dan respon sel menjadi lambat. Imunitas menurun, penumpukan berbagai penyakit, sel tidak mampu bertahan, dan kemudian terjadilah kerusakan jaringan.²³

2.4.2 Genetik

Setiap manusia memiliki sifat genetik yang tak sama. Beberapa orang memiliki respon imun yang berlebihan apabila terpapar benda asing atau alergen tertentu sementara kebanyakan orang lain tidak. Akibatnya terjadi inflamasi yang berulang, proses lebih lanjut dapat memicu kerusakan sel dan fibrosis jaringan.^{19,20,23}

2.4.3 Infeksi parenkim paru (pneumonia)

Paru merupakan tempat infeksi yang sering terjadi dan dapat mematikan. Etiologinya dapat berasal dari bakteri, jamur, virus, dan parasit. Transmisi dapat melalui inhalasi, aspirasi, dan hematogen. Inflamasi menyebabkan inflamasi akut

atau kronik pada paru. Sifat kronik dapat menyebabkan kerusakan sel paru secara umum ditandai dengan fibrosis dan emfisema.^{19,20,24}

2.4.4 Trauma thoraks

Trauma tajam pada thoraks dapat menembus dan merusak paru. Secara klinis dapat ditemukan darah pada rongga paru dan terjadi pneumothoraks spontan.^{19,20}

2.4.5 Penyakit vaskuler

Emboli merupakan lesi vaskuler paru yang paling sering ditemukan. Emboli paru terjadi apabila suatu embolus, biasanya berupa bekuan darah yang terlepas dari perlekatannya pada vena ekstremitas bawah, lalu bersirkulasi melalui pembuluh darah dan jantung kanan sehingga akhirnya tersangkut pada arteri pulmonalis utama atau pada salah satu percabangannya. Infark paru adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan fokus nekrosis lokal yang diakibatkan oleh penyumbatan vaskular.^{19,20}

2.4.6 Racun

Racun dapat menyebabkan efek merugikan bagi makhluk hidup. Debu aluminium dapat menyebabkan efek akut batuk, napas pendek, dan mempunyai efek kronik fibrosis interstisial. Arsen dapat menyebabkan efek akut bronkitis, dan dapat menyebabkan efek kronik kanker paru, bronkitis, laringitis.¹⁷

Rhodamine B termasuk bahan kimia yang mengandung klorin. Klorin apabila terhirup dapat menyebabkan batuk, hemoptisis, *dyspnea*, trakeobronkitis, bronkopneumonia.¹⁷