

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hepar

##### 2.1.1 Anatomi hepar

Hepar merupakan organ viscera abdominis yang terbesar menempati bagian superior cavum abdominis tepatnya menempati kwadran kanan atas abdomen. Berat hepar dewasa sekitar 2 persen berat badan, berwarna coklat kemerahan pada keadaan segar.<sup>5</sup> Batas atas kira - kira sejajar dengan *xiphosternal joint* sedikit melengkung ke atas pada setiap sisi. Bagian kiri mencapai spasiium intercostalis V, 7-8 cm dari *linea mediana*, dan disebelah kanan kosta V, melengkung ke bawah menuju batas kanan yang memanjang dari kosta VII sampai kosta XI di *linea mid aksilaris*. Batas inferior mengikuti garis yang menghubungkan ekstremitas inferior kanan dan ekstremitas superior kiri. Permukaan luar hepar dibungkus dengan kapsul jaringan fibrosa dan dilingkupi oleh peritonium viseral.<sup>4,13</sup>

Hepar terdiri dari empat lobus dan delapan segmen, tergantung dari sudut pandang anatomi makro atau struktur internal. Klasifikasi hepar berdasar struktur internal, terbagi atas lobus, segmentum dan sector. Distribusi duktus biliaris, *a. hepatica* dan *v. porta* mempunyai pola yang sama dan mendasari penentuan *segmenti hepatis*. *V. hepatica* mempunyai pola yang berbeda. Secara anatomik

makroskopik, berdasarkan perlekatan peritonium dan ligamentum, hepar terbagi atas *lobus hepatis dexter*, *lobus hepatis sinister*, *lobus quadratus* dan *lobus caudatus*.<sup>13</sup>

Hepar mendapat vaskularisasi dari beberapa pembuluh darah yaitu *v. porta*, *a. hepatica*, dan *v. hepatica*. *vena porta* dan *a. hepatica* berada di dalam *omentum minus* dan alirannya menuju *porta hepatis*, sedang *duktus hepaticus* dan *vasa limpaticus* juga berada di dalam *omentum minus* dengan aliran meninggalkan *porta hepatis*. *V. hepatica* meninggalkan hepar melalui *pars posterior* untuk bermuara ke *v. cava inferior*.<sup>4,13</sup>

Sistem persarafan hepar mempunyai dua sistem persarafan yaitu parenkim diinnervasi *n. hepaticus* yang berasal dari *plexus hepaticus* yang terdiri atas serabut simpatis dan parasimpatis (*n.vagus*) sedang permukaan mendapat innervasi dari *nervi intercostales* bawah.<sup>4,13</sup>

### 2.1.2 Histologi hepar

Hepar pada potongan melintang tersusun dari lempengan/deretan sel-sel parenkim hati yang tersusun radier dengan pusat pembuluh kecil di tengahnya yaitu *v.sentralis*, dan dipisahkan oleh celah yang disebut sinusoid hepar. Dinding sinusoid dilapisi oleh selapis sel endotel yang tidak kontinyu (mempunyai pori-pori). Celah yang memisahkan antara sel – sel endotel dengan hepatosit disebut sebagai celah/*spasium Disse*, yang berisi mikrovili dari hepatosit.<sup>14,15</sup>

Selain endotel, pada sinusoid juga terdapat sel *Kupffer* yang merupakan sel fagosit/makrofag, dengan intinya yang lebih menonjol dibanding inti endotel. Sel ini berfungsi untuk memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin dan mensekresi protein yang berkaitan dengan proses imunologik (sitokin).<sup>15</sup>

Sel stellata terdapat pada celah *Disse (perisinusoid)* atau disebut juga sel penimbun lemak (*liposit*). Sel ini mampu menyimpan vitamin A yang diberikan dari luar dalam tetesan-tetesan lemak. Sel ini diduga mampu berdeferensiasi menjadi fibroblas yang ada dalam lobulus.<sup>14</sup>

Hepatosit/sel hepar merupakan sel berbentuk polihedral, mempunyai permukaan 6 atau lebih, dengan batas sel jelas, inti bulat di tengah. Sel yang besar dengan inti besar atau inti 2 dapat ditemukan karena terjadi mitosis. Sitoplasma eosinofilik, karena banyaknya mitokondria, retikulum endoplasma kasar, dan retikulum endoplasma halus. Di dalam sitoplasmanya terdapat lisosom, peroksisom (*microbodies*), butir-butir glikogen (pengecetan khusus) serta tetes lemak (terutama setelah puasa atau makan-makanan banyak lemak).<sup>14,15</sup>

Retikulum endoplasma kasar membentuk agregat yang tersebar dalam sitoplasma yang disebut badan basofilik. Beberapa protein (albumin darah, fibrinogen, dan lain-lain) disintesis pada poliribrosom di struktur ini. Berbagai proses penting seperti proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi yang diperlukan untuk mendetoksifikasi berbagai zat sebelum dieksresi dari tubuh dilakukan oleh

retikulum endoplasma halus. Organel ini tersebar difus dalam sitoplasma sel hepatosit.<sup>15</sup>

Lobulus hepar yang berbentuk prisma heksagonal dengan *v. centralis* di tengahnya disebut sebagai lobulus klasik hati yang merupakan unit struktural anatomis terkecil dari hati. Sedangkan unit fungsional utama dari hati dinamakan sebagai *lobulus portal*, yang dibatasi oleh 3 *vena centralis* berbeda yang dikelompokkan sekitar sumbu *duktus biliaris interlobuler*. *Lobulus portal* terdiri atas bagian-bagian dari tiga lobulus klasik yang melepaskan sekret ke dalam *duktus biliaris interlobularis* sebagai pusatnya.<sup>14</sup>

Unit yang lebih kecil yaitu asinus hati merupakan konsep terbaru dari unit fungsional hati terkecil. Unit ini terdiri dari atas sejumlah parenkim hati yang terletak di antara dua *vena centralis* dan mempunyai cabang terminal *arteri hepatica*, *vena porta* dan sistem duktuli biliaris sebagai sumbunya. Jadi suatu asinus hati memperoleh darah dari cabang akhir *arteri hepatica* dan *vena porta*, serta mengeluarkan hasil sekresi eksokrin ke dalam duktuli biliaris sebagai sumbunya.<sup>14</sup>

### 2.1.3 Fisiologi hepar

Hepar juga berperan penting dalam proses metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Hepar juga mempunyai fungsi lain, yaitu penimbunan vitamin, besi, tembaga, konjugasi, ekskresi kelenjar adrenal dan steroid, serta detoksifikasi

sejumlah zat endogen dan eksogen. Fungsi detoksifikasi sangat penting dan dilakukan oleh enzim hepar melalui proses oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat yang dapat berbahaya dan mengubahnya dalam zat yang dalam fisiologinya tidak aktif (biotransformasi).<sup>14,16,17</sup>

Biotransformasi adalah mekanisme tubuh untuk menginaktivasi dan mengekresikan zat-zat asing dari tubuh. Bahan asing tersebut dapat berupa bahan dari alam (xenobiotik) ataupun dibuat manusia secara sintetik. Biotransformasi terjadi terutama di hepar.<sup>18</sup>

Pada umumnya biotransformasi terjadi melalui dua reaksi, yaitu reaksi fase I (reaksi perubahan) dan reaksi fase II (pembentukan konjugat). Reaksi fase I terjadi di retikulum endoplasma halus. Keadaan tertentu (beberapa zat karsinogen), reaksi fase I ini dapat menyebabkan bahan-bahan asing menjadi lebih aktif atau lebih toksik terhadap tubuh. Reaksi fase I yang penting dalam biotransformasi adalah reaksi oksidasi (hidroliksasi, pembentukan epoksida, pembentukan sulfoksida, dealkilasi dan desaminasi), reaksi reduksi (dari senyawa karbonil, azo atau nitro dan dehalogenasi), metilasi dan desulfurasi.<sup>18,19</sup>

Reaksi tipe II merangkaikan substrat (bilirubin, metabolit dari xenobiotik, obat-obatan, dan hormon steroid) pada molekul yang sangat polar dan bermuatan negatif. Reaksi fase II dikatalisis oleh enzim transferase. Produk yang dihasilkan berupa konjugat. Konjugat merupakan molekul yang sangat polar dan

dapat larut dalam air, sehingga mudah diekskresi. Konjugat dengan berat molekul  $> 300$  akan diekskresikan melalui sistem bilier, Sedangkan konjugat dengan berat molekul  $< 300$  diekskresi di ginjal.<sup>19</sup>

#### 2.1.5 Patologi anatomi hepar

Beberapa zat kimia dapat menyebabkan kerusakan hepar. Hal ini disebabkan oleh dosis yang diberikan lebih berperan dibandingkan dengan konstitusi metabolik.<sup>20</sup>

Terdapat beberapa mekanisme kerusakan sel hepar 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 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 kolestasis. Kombinasi kolestasis 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 haptan. 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*).<sup>20,21</sup>

Kerusakan hepar akibat bahan kimia ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimia.<sup>7</sup> Hati akan mengalami perubahan struktur ketika bereaksi dengan bahan kimia, perubahan struktur tersebut yang dapat dilihat secara mikroskopis adalah :

1. Radang

Merupakan suatu reaksi pertahanan tubuh dalam melawan berbagai jejas. Dengan mikroskop tampak dengan sel-sel fagosit berupa polifmononuklear dan monosit.<sup>7,8</sup>

2. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tanpa regenerasi sel yang cukup. Kerusakan hepar yang terjadi apabila dilihat secara makroskopis yaitu terjadi atrofi atau hipertrofi, tergantung kerusakan mikroskopis.<sup>7,8</sup>

3. Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi di inti maupun sitoplasma. Adapun beberapa degenerasi yang terjadi pada sitoplasma:<sup>7,8</sup>

- a. Degenerasi Hidropik

Degenerasi yang terjadi akibat adanya gangguan pada membran sel sehingga cairan masuk kedalam sitoplasma, yang menyebabkan terbentuknya vakuola-vakuola kecil sampai besar.

Terjadi akumulasi sel yang rusak tidak dapat menyingkirkan cairan yang masuk.<sup>7,8</sup>

b. Degenerasi Hyalin

Degenerasi yang berat, dan merupakan degenerasi lanjutan dari degenerasi hidropik. Terjadi akumulasi protein diantara jaringan ikat.<sup>7,8</sup>

c. Degenerasi Amiloid

Degenerasi yang terjadi penimbunan amiloid pada celah disse, sering terjadi akibat amiloidase primer ataupun sekunder.<sup>7,8</sup>

d. Perlemakan

Degenerasi yang ditandai dengan adanya penimbunan lemak pada parenkim hepar, dapat berupa bercak, zonal atau merata. Pada degenerasi ini terjadi pendesakan inti ke tepi sel sehingga sel terlihat kosong.<sup>7,8</sup>

Degenerasi pada inti :

a. Vakuolisasi

Degenerasi inti ini ditandai dengan inti tampak membesar dan bergelembung, serta kromatinnya jarang, dan tidak eosinofilik.<sup>7,8</sup>

b. Inclusion bodies

Inclusion bodies terkadang terdapat pada inti sel hepar.<sup>7,8</sup>



#### 4. Nekrosis

Nekrosis adalah 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). Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat terjadi di area luas maupun area sempit. Berdasarkan lokasi dan luas area nekrosis dapat dibedakan menjadi berikut :<sup>7,8</sup>

##### a. Nekrosis Fokal

Kematian sebuah sel atau kelompok kecil baik didalam satu lobulus.<sup>7</sup>

##### b. Nekrosis Zonal

Kerusakan sel hepar dalam satu lobus. Dikelompokkan menjadi Nekrosis Sentral, Nekrosis Perifer, dan Nekrosis Midzonal.<sup>7</sup>

##### c. Nekrosis Masif

Nekrosis yang terjadi lebih dari satu lobulus atau area yang luas.<sup>7</sup>

Berdasarkan bentuknya nekrosis dapat dibedakan :

##### a. Nekrosis Koagulativa

Terjadi akibat hilangnya fungsi sel secara mendadak yang diakibatkan hambatan kerja sebagian besar enzim.<sup>7</sup>

b. Nekrosis likuefaktif,

Terjadi karena pencairan jaringan akibat enzim hidrolitik yang dilepaskan mati.<sup>7</sup>

c. Nekrosis kaseosa,

merupakan bentuk campuran dari nekrosis koagulativa dan nekrosis likuefaktif. Secara makroskopik teraba kenyal seperti keju. Secara mikroskopik terlihat masa amorf yang eosinofilik.<sup>7</sup>

Faktor - faktor yang dapat mempengaruhi kerusakan hepar antara lain :

a. Obat

Ada beberapa jenis obat yang dalam metabolisnya merusak sel hepar. Kerusakan yang ditimbulkan berupa lesi ultrastruktur tanpa peradangan dan nekrosis sel sampai peradangan nyata dari bentuk ringan hingga bentuk luas. Contoh obat yang merusak sel hepar : asetaminofen, isoniazid, aspirin, metrotexat, dan lain lain.

b. Dosis paparan

Semakin besar dosis paparan, maka semakin banyak zat metabolit yang beredar maka semakin besar kerusakan sel yang akan terjadi.

c. Nutrisi

Individu yang mengalami mal nutrisi akan lebih rentan mengalami kerusakan hepar dibandingkan individu normal.

d. Usia

Pada neonatus, maturasi sel-sel hepar belum sempurna sehingga metabolisme zat dihepar belum sempurna. Hal ini dapat menyebabkan intoksikasi. Pada usia lanjut keadaan fisiologi tubuh telah mengalami kemunduran, sehingga aliran darah pada hepar menurun. Akibatnya metabolisme hepar terganggu.

e. Penyakit

Penyakit - penyakit yang terjadi pada hepar seperti hepatitis, gangguan metabolisme herediter seperti sindroma Reye dan penyakit wilson serta kolestasis akan mempengaruhi metabolisme hepar terutama dalam hal bio transformasi.

f. Alkohol

Konsumsi alkohol yang berlebih akan menyebabkan kerusakan pada sel hepar yaitu perlemakan sel hepar. alkohol yaitu suatu asetaldehid dapat menyebabkan kelainan morfologik sel hepar dengan merusak membran sel hepar.

g. Zat toksik

Beberapa zat dilaporkan dapat merusak sel sel hepar diantaranya adalah etanol, bromobenzen, dan karbontetraklorida. Zat-zat tersebut dapat memicu terjadinya perlemakan mikrovaskuler, nekrosis sentrilobulus dan atau nekrosis masif.

#### h. Stress psikologis

Selama stres terjadi peningkatan hormon kortisol yang disekresi oleh kelenjar adrenal. Hormon ini menekan kerja dan proliferasi leukosit sehingga terjadi penekanan sel NK sehingga sel NK sulit masuk ke dalam hepar akibatnya hepar mudah terserang penyakit.

## **2.2 Methanil yellow**

### 2.2.1 Definisi *methanil yellow*

Metanil yellow atau kuning metanil merupakan zat warna sintetis berbentuk serbuk, padat, berwarna kuning kecoklatan, bersifat larut dalam air dan alkohol, agak larut dalam benzen dan eter, serta sedikit larut dalam aseton. *Methanil yellow* merupakan senyawa kimia *azo aromatik amin* yang dapat menimbulkan tumor dalam berbagai jaringan hati, kandung kemih, saluran pencernaan atau jaringan kulit.<sup>22,23</sup>

*Methanil yellow* merupakan pewarna tekstil yang sering disalahgunakan sebagai pewarna makanan. Saat ini banyak metanil yellow disalahgunakan untuk pangan, beberapa diantaranya, kerupuk, mie, gorengan, pangan jajanan berwarna kuning dan banyak juga sebagai pewarna pada tahu. Azis Eko Astomo dari Universitas Muhammadiyah Surakarta menemukan penggunaan zat pewarna metanil yellow dalam jelly yang diperjualbelikan di pasar Kecamatan Jebres

Kotamadya Surakarta.<sup>24</sup> Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Azizahwati di Tangerang juga menemukan penyalahgunaan zat warna non pangan tersebut di pasaran.<sup>25</sup> Laporan tahunan yang dilakukan oleh Badan POM pada tahun 2012 mendapatkan zat warna *methanil yellow* pada beberapa sampel makanan dan minuman yang diujikan.<sup>26</sup> Ciri pangan dengan pewarna *methanil yellow* biasanya berwarna kuning mencolok dan cenderung berpendar, serta banyak memberikan titik-titik warna karena tidak homogen (misalnya pada kerupuk).<sup>23</sup>

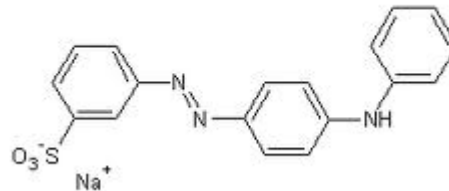
Penyalahgunaan *methanil yellow* sebagai zat pewarna dalam makanan disebabkan oleh ketidaktahuan masyarakat mengenai zat pewarna untuk makanan, atau disebabkan karena tidak adanya penjelasan dalam label yang melarang penggunaan senyawa tersebut untuk bahan pangan, dan juga harga zat pewarna untuk industri relatif jauh lebih murah dibandingkan dengan harga zat pewarna untuk makanan.<sup>27</sup> Zat warna untuk tekstil tersebut juga memiliki warna yang lebih cerah dan praktis digunakan serta tersedia dalam kemasan kecil di pasaran sehingga memungkinkan masyarakat tingkat bawah dapat membelinya.<sup>28</sup>

Proses pembuatan zat pewarna sintetis biasanya melalui pemberian asam sulfat atau asam nitrat yang sering kali terkontaminasi oleh arsen atau logam berat lain yang bersifat racun. Pada pembuatan zat pewarna organik sebelum mencapai produk akhir, harus melalui suatu senyawa antara yang kadang-kadang berbahaya dan sering kali tertinggal dalam hasil akhir, atau terbentuk senyawa-senyawa baru yang berbahaya.<sup>29</sup>

### 2.2.2 Struktur kimia *metanil yellow*

Zat warna sintetis dalam makanan menurut "Joint FAO/WHO Expert Commitee on Food Additives (JECFA)" berdasarkan rumus kimianya dapat digolongkan dalam beberapa kelas yaitu *azo*, *triaril metana*, *quinolin*, *xantin*, *indigoid*. *Methanil yellow* termasuk ke dalam zat warna sintetis azo.<sup>27</sup> Zat warna sintetis metanil yellow memiliki rumus kimia  $C_{18}H_{14}N_3O_3SNa$ .

Metanil Yellow (CI 13065; Acid yellow 36; MW 375)



**Gambar. 1.** Struktur *metanil yellow*

### 2.2.3 Metabolisme *metanil yellow*

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 (intermediat) yaitu turunan amino azo benzen (*aromatic amine*) yang diduga bersifat karsinogen. Jadi efek toksik dari metanil yellow bukan disebabkan oleh pewarna itu sendiri melainkan akibat adanya degradasi pewarna yang bersangkutan. Dari saluran pencernaan, senyawa tersebut akan dibawa langsung ke hepar melalui *v.porta* atau melalui sistem limfatik ke *v. cava superior*.

Didalam hepar, senyawa tersebut dimetabolisme melalui proses biotransformasi azo obligasi atau melalui oksidasi melalui sitokrom p-450.<sup>30,31</sup>

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 hati, ginjal, paru-paru, jantung, otak, limpa, dan jaringan otot.<sup>31</sup>

#### 2.2.4. Bahaya *methanil yellow*

*Methanil yellow* merupakan senyawa kimia azo aromatik amin yang telah dilarang digunakan dalam pangan. Pewarna ini merupakan tumor promoting agent dan dapat menyebabkan kerusakan hati.<sup>9</sup> Pewarna kuning metanil sangat berbahaya jika terhirup, mengenai kulit, mengenai mata, dan tertelan. Dampak yang terjadi dapat berupa iritasi pada saluran pernafasan, iritasi pada kulit, iritasi pada mata, dan bahaya kanker pada kandung dan saluran kemih. Apabila tertelan

dapat menyebabkan iritasi saluran cerna, mual, muntah, sakit perut, diare, demam, lemah, dan tekanan darah rendah.<sup>25</sup>

Penelitian mengenai paparan kronik *methanil yellow* terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan melalui pakannya selama 30 hari, diperoleh hasil bahwa terdapat perubahan hispatologi dan ultrastruktural pada lambung, usus, hati, dan ginjal.<sup>11</sup>

Menurut Penelitian yang dilakukan oleh G. Nainggolan, Iwan T. Budiarmo, dan Oey Kam Nio dalam penelitiannya Paparan kronik *methanil yellow* terhadap tikus selama 30 hari menyebabkan hepatoma dan limfoma pada tikus percobaan.<sup>10</sup>

Diketahui bahwa senyawa *methanil yellow* dalam beberapa penelitian merupakan senyawa toksik. Hepar sebagai organ utama yang memetabolisme dan mendetoksifikasi obat di dalam tubuh, berpotensi mengalami kerusakan akibat beragam bahan kimia. Cedera dapat terjadi akibat toksisitas langsung, terjadi melalui konversi, suatu xenobiotik menjadi toksin aktif oleh hati, atau ditimbulkan oleh mekanisme imunologik.<sup>17</sup>

Pemberian metanil yellow yang berlebih menyebabkan perubahan yang besar pada struktur hati yaitu terjadinya nekrosis pada sel hati, kerusakan vena sentral dengan gangguan dalam pembuluh darahnya, rusaknya sel-sel hati dengan ditandainya adanya piknosis dalam inti sel hati. Selain itu metanil yellow



merupakan suatu zat yang bersifat karsinogenik yang dapat menyebabkan perubahan sel - sel hepar menjadi sel kanker.<sup>11</sup>

#### 2.2.5 Dosis berbahaya *methanil yellow*

Kebanyakan pewarna azo memiliki LD<sub>50</sub> dengan kisaran 250 - 5000 mg/kg berat badan, yang mengindikasikan bahwa dosis letal akan tercapai jika seseorang mengkonsumsi beberapa gram pewarna azo dalam dosis tunggal.<sup>27</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sakar R. dan R. Ghosh dengan menggunakan tikus putih sebagai subjek penelitian menyebutkan bahwa pemberian *methanil yellow* dengan dosis sekitar 3000 mg/kg berat badan pada hewan percobaan tikus putih mengindikasikan bahwa terjadi kerusakan organ tubuh tikus .<sup>11</sup>