

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Metanil Yellow

##### 2.1.1 Definisi Metanil 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. Metanil yellow merupakan senyawa kimia azo aromatik amin yang dapat menimbulkan tumor dalam berbagai jaringan hati, kandung kemih, saluran pencernaan atau jaringan kulit.<sup>13</sup> Metanil yellow dibuat dari asam metanilat dan difenilamin. Kedua bahan ini bersifat toksik. Metanil yellow biasa digunakan untuk mewarnai wol, nilon, kulit, kertas, cat, alumunium, detergen, kayu, bulu, dan kosmetik.<sup>14,15</sup>



**Gambar 1.** Metanil Yellow<sup>15</sup>

Metanil 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>3</sup> Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Azizahwati dkk. di Tangerang juga menemukan penyalahgunaan zat warna non pangan tersebut di pasaran.<sup>2</sup> Laporan tahunan yang dilakukan oleh Badan POM pada tahun 2012 mendapatkan zat warna metanil yellow pada beberapa sampel makanan dan minuman yang diujikan.<sup>4</sup> Ciri pangan dengan pewarna metanil yellow biasanya berwarna kuning mencolok dan cenderung berpendar, serta banyak memberikan titik-titik warna karena tidak homogen (misalnya pada kerupuk).<sup>15</sup>

Penyalahgunaan metanil 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>16</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>5</sup>

Zat warna metanil yellow memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat menghasilkan warna yang lebih kuat, lebih seragam, dan lebih stabil. Warna yang dihasilkan dari pewarna ini akan tetap cerah meskipun sudah mengalami proses pengolahan dan pemanasan. Selain itu, penggunaannya sangat efisien karena pemakaian dalam jumlah sedikit sudah memberikan warna yang cukup intensif. Akan tetapi, jika pewarna tersebut terkontaminasi logam berat, maka akan sangat berbahaya.<sup>15</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>17</sup>

### **2.1.2 Struktur Kimia Metanil Yellow**

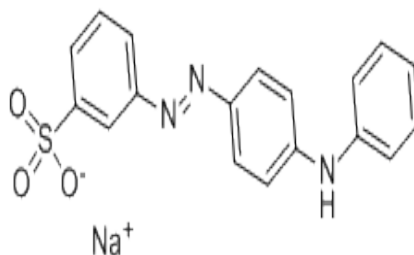
Zat warna sintetis dalam makanan menurut *Joint FAO/WHO Expert Commitee on Food Additives* (JECFA) dapat digolongkan dalam beberapa kelas yaitu azo, triaril metana, quinolin, xantin, dan indigoid. Metanil yellow termasuk dalam zat warna sintetis golongan azo yang telah dilarang digunakan pada pangan. Pada umumnya, 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 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.<sup>15</sup>

**Tabel 2.** Data Metanil Yellow<sup>18</sup>

No.	Keterangan	Penjelasan
1.	B <sub>Z</sub> M	375,38 g/mol
2.	Rumus Molekul	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Na
3.	Nomor CAS	587-98-4
4.	RTECS	DB7329500
5.	Merck Index	14.5928
6.	pH	1.2-2.3
7.	Titik Leleh	>250°C
8.	Golongan	<i>Dyes, azo</i>
9.	Kelarutan	Larut dalam air, alkohol, sedikit larut dalam benzen, dan agak larut dalam aseton
10.	Sinonim	<i>3-(4-Anilinophenylazo) benzenesulfonic acid sodium salt; Acid Yellow 36</i>

Zat warna sintetis yang memiliki rumus kimia C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na dengan penampakan fisik berwarna oranye sampai kuning tersebut memiliki struktur seperti dibawah ini:



**Gambar 2.** Struktur Kimia Metanil Yellow<sup>18</sup>

### 2.1.3 Bahaya Metanil Yellow

Metanil 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>19</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>15</sup>

Penelitian mengenai paparan kronik metanil yellow terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan melalui pakannya selama 30 hari, diperoleh hasil bahwa terdapat perubahan histopatologi dan ultrastruktural pada lambung, usus, hati, dan ginjal.<sup>8</sup> Hasil penelitian yang dilakukan oleh Iwan T. Budiarmo dkk juga menemukan perubahan *cystic kidney* pada ginjal.<sup>9</sup> Penelitian lain yang menggunakan tikus galur Wistar sebagai hewan ujinya menunjukkan hasil bahwa konsumsi metanil yellow dalam jangka panjang dapat mempengaruhi sistem saraf pusat yang mengarah pada neurotoksisitas.<sup>10</sup>

Bahaya metanil yellow memasukkannya kedalam daftar bahan tambahan makanan yang tidak boleh dikonsumsi berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 239/Men.Kes/Per/V/85.<sup>6</sup>

**Tabel 3.** Zat Pewarna Berbahaya dalam Obat dan Makanan<sup>6</sup>

No.	Nama	Nomor Indeks Warna (C. I. No.)
1.	Auramine (C.I Basic Yellow 2)	41000
2.	Alkanet	75520
3.	Butter Yellow (C.I. Solvent Yellow 2)	11020
4.	Black 7984 (Food Vlack 2)	27755
5.	Burn Unber (Pigment Brown 7)	77491
6.	Chrysoidine (C.I. Basic Orange 2)	11270
7.	Chrysoine S (C.I Food Yellow 8)	14270
8.	Citrus Red No. 2	12156
9.	Chocolate Brown FB (Food Brown 2)	-
10.	Fast Red E (C. I Food Red 4)	16045
11.	Fast Yellow AB (C. I Food Yellow 2)	13015
12.	Guinea Green B (C. I Acid Green No. 3)	42085
13.	Indanthrene Blue RS (C. I Food Blue 4)	69800
14.	Magenta ( C. I Basic Violet 14)	42510
<b>15.</b>	<b>Metanil Yellow (Ext. D&amp;C Yellow No. 1)</b>	<b>13065</b>
16.	Oil Orange SS (C. I Solvent Orange 2)	12100
17.	Oil Orange XO (C. I Solvent Orange 7)	12140
18.	Oil Orange AB (C. I Solvent Yellow 5)	11380
19.	Oil Yellow AB (C. I Solvent Yellow 6)	11390
20.	Orange G (C. I Food Orange 4)	16230
21.	Orange GGN (C. I Food Orange 2)	15980
22.	Orange RN (Food Orange 1)	15970
23.	Orchid and Orcein	-
24.	Ponceau 3R (Acid Red 1)	16155
25.	Ponceau SX (C. I Food Red 1)	14700
26.	Ponceau 6R (C. I Food Red 8)	16290
27.	Rhodamin B (C. I Food Red 15)	45170
28.	Sudan I (C. I Solvent Yellow 14)	12055
29.	Scarlet GN (Food Red 2)	14815
30.	Violet 6 B	42640

#### 2.1.4 Metabolisme Metanil Yellow

Metanil yellow merupakan salah satu zat warna azo yang dilarang digunakan dalam pangan. 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.<sup>20</sup>

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 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 hati melalui vena porta atau melalui sistem limfatik ke vena kava superior. Didalam hati, senyawa tersebut dimetabolisme dan atau dikonjugasi, lalu ditransportasikan ke ginjal untuk diekskresikan bersama urin. Senyawa-senyawa tersebut dibawa dalam aliran darah sebagai molekul yang tersebar dan larut dalam plasma, sebagai molekul yang terikat reversibel dengan protein dan konstituen lain dalam serum, maupun sebagai molekul bebas atau terikat yang tidak mengandung eritrosit dan unsur-unsur lain dalam pembentukan darah.<sup>20</sup>

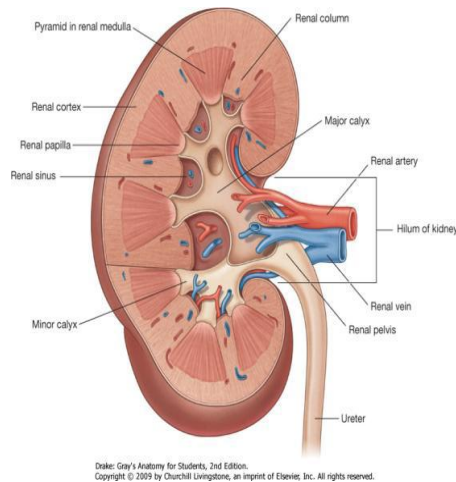
Zat warna yang dimetabolisme dan atau dikonjugasi dihati, beberapa ada yang melanjut ke empedu memasuki jalur sirkulasi enterohepatik. Zat warna azo yang larut dalam air akan diekskresi secara kuantitatif melalui empedu, sedangkan yang larut dalam lemak akan diabsorpsi sempurna dalam usus dan dimetabolisme dalam hati oleh enzim azo-reduktase membentuk amin primer yang sesuai.<sup>20</sup> 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>15</sup>

## **2.2 Ginjal**

### **2.2.1 Anatomi Ginjal**

Ginjal terletak pada dinding posterior abdomen di daerah lumbal dan di belakang peritonium, di sebelah kanan dan kiri tulang belakang. Ginjal merupakan sepasang organ yang besar di ruang retroperitoneal, berbentuk seperti kacang (*bean shaped*) dengan warna coklat kemerahan, pada posisi supinasi terletak pada vertebra torakal XII sampai vertebra lumbal III. Posisi hati menyebabkan ginjal kanan terletak 1-2cm lebih rendah dibandingkan ginjal kiri. Masing-masing ginjal memiliki berat 130-150gram dengan ukuran panjang 11cm, lebar 4-5cm, dan tebal 3cm.<sup>11</sup>





**Gambar 3.** Struktur Anatomi Ginjal<sup>21</sup>

Permukaan luar ginjal halus dan licin, diselubungi oleh simpai (*capsula*) yang dilingkupi oleh fascia Gerota dan jaringan lemak perinefrik. Pada sisi medial ginjal terdapat cekungan yang disebut hilus (*hilum of kidney*) yang ditembus oleh arteri dan vena renalis, nodul limfatikus, dan ureter. Umumnya susunan pembuluh pada hilus renalis ini, berturut-turut dari ventral ke dorsal, dijumpai vena renalis, arteri renalis, dan ureter. Pada irisan koronal ginjal tampak parenkim ginjal yang terbagi menjadi bagian korteks (*renal cortex*) di sebelah luar dan medula (*renal medulla*) disebelah dalam.<sup>22</sup>

Korteks ginjal terlihat agak pucat dan lunak serta konsistensinya granuler, terletak langsung dibawah kapsula renalis dan melingkupi basis piramid renalis. Korteks ginjal ditempati oleh korpuskulum renalis, tubulus kontortus, dan bagian permulaan dari tubulus kolektivus. Medulla ginjal tersusun atas beberapa bangunan berbentuk piramid disebut *pyramides renales*.

Apeks piramid ini menghadap sinus renalis dan disebut papilla renalis. Papilla ini diterima oleh satu kaliks minor. Beberapa kaliks minor akan bersatu menjadi kaliks mayor. Beberapa kaliks mayor bersatu menjadi satu bangunan seperti corong, disebut pelvis renalis. Pelvis renalis ini melanjut sebagai ureter. Medulla renalis ditempati oleh ansa Henle dan sebagian besar pars asenden dan desenden tubulus Henle serta sebagian besar tubulus kolektivus.<sup>22</sup>

Perdarahan ginjal oleh arteri renalis yang dicabangkan oleh aorta abdominalis setinggi diskus intervertebralis vertebra torakal I dan II. Tiap arteri renalis sebelum memasuki substansia ginjal bercabang dua, yaitu ramus anterior dan ramus posterior. Dua rami tadi memberikan lima arteri segmentalis dimana tiap arteri mendarahi satu segmen ginjal. Arteri segmentalis memberi cabang-cabang yaitu arteri interlobaris yang terdapat dalam kolumna renalis, kemudian dari arteri ini memberi arteri arcuata yang terdapat diantara basis piramid dan substansia kortikalis. Arteri arcuata memberi cabang-cabang lurus dalam korteks disebut arteri interlobularis. Arteri interlobularis bercabang-cabang dan tiap cabang disebut arteriola afferen. Tiap arteriola afferen menuju kapsula Bowman dan disini dia memberi banyak cabang berupa kapiler-kapiler. Kapiler-kapiler ini kemudian bersatu menjadi arteriola efferen. Kapiler-kapiler pada kapsula Bowman ini disebut glomerulus. Glomerulus dengan kapsula Bowman disebut sebagai *Corpusculum Renalis Malphigi*. Arteriola efferen kemudian membentuk anyaman-anyaman pembuluh darah pada ansa Henle. Sebagian memberi cabang kearah pelvis renalis, disebut arteri rekta. Arteri rekta ini

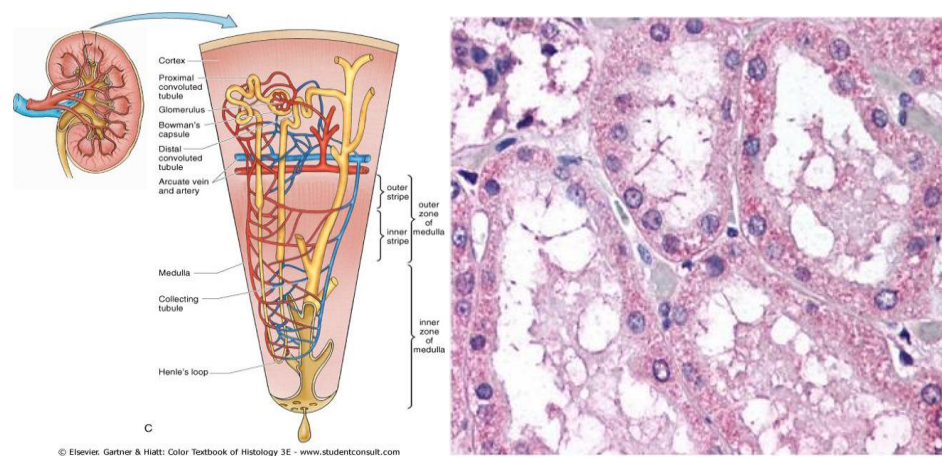
mendarahi tubulus kolektivus dan ansa Henle. Arteri rekta yang mendarahi ansa Henle dan tubulus kolektivus membentuk anyaman pembuluh darah dan kemudian menjadi vena rekta, yang kemudian menjadi vena interlobularis, vena arcuata, vena interlobaris, dan kemudian menjadi vena renalis. Vena terakhir ini bermuara ke dalam vena cava inferior. Aliran darah vena ginjal, walaupun mengikuti arterinya, tidak segmental.<sup>22</sup>

Ginjal memiliki tiga anyaman limfe yang terdapat dalam substansia ginjal, subkapsuler, dan dalam jaringan lemak perirenalis. Aliran limfe dalam substansia ginjal dan subkapsuler bergabung menjadi satu saluran dan vasa limfatikanya mengikuti vena renalis untuk kemudian bermuara dalam nl. aorticus. Sedangkan yang dari jaringan lemak perirenalis langsung bermuara dalam nl. aorticus.<sup>22</sup>

Persarafan ginjal berasal dari pleksus aorticorenalis yang tersebar sepanjang cabang-cabang arteri dan vena renalis. Diduga bahwa tidak ada nervus vagus yang mensyarafi ginjal. Serabut aferen yang berjalan melalui pleksus renalis masuk ke medula spinalis melalui nervus torakalis X, XI, dan XII. Sifat inervasinya adalah vasomotor untuk pembuluh darah. Rasa sakit hanya dirasa bila datangnya dari pelvis renalis dan bagian permukaan ureter yang dibawa oleh nervus splanicus (afferent simpatis) ke medulla spinalis.<sup>22</sup>

## 2.2.2 Histologi Ginjal

Ginjal terdiri dari kesatuan nefron yang memiliki fungsi dan menyusun struktur dari ginjal. Nefron dimulai dari glomerulus dan berakhir sampai dengan tubulus kontortus distal. Jumlah nefron pada tiap ginjal sekitar 1.300.000 bahkan ada yang memperkirakan sampai 4.000.000. Nefron dalam ginjal tersusun oleh korpuskulum renalis malphigi yang mengandung glomerulus, tubulus kontortus proksimal, loop Henle, dan tubulus kontortus distal.<sup>23</sup>



**Gambar 4.** Struktur Histologi Ginjal<sup>11</sup>

Korpuskulum renalis malphigi berbentuk oval dengan diameter 150-250 um. Dalam struktur ini terdapat kapiler-kapiler, sel mesengium epitel atau *capsula Bowman pars visceralis* juga disebut *glomerular epithelium*, dan epitel *capsula Bowman pars parietalis* juga disebut *capsula epithelium*. Sedangkan ruang antara *capsula Bowman pars visceralis* dan *pars parietalis* disebut *Bowman's space*.<sup>23</sup>

Barier filtrasi pada glomerulus terdiri dari endotel kapiler, membran basalis antara endotel kapiler dan epitel glomerulus, dan epitel glomerulus (*capsula Bowman pars visceralis*). Pada tempat-tempat yang jauh dari inti endotel kapiler terdapat pori-pori (*fenestrated endothelium*) yang bebas dilewati oleh substrat yang larut didalamnya. Air dengan substrat yang larut didalamnya bebas melalui dinding kapiler untuk keluar lumen menjadi filtrat glomeruli. Tetapi untuk zat-zat yang mempunyai berat molekul lebih besar dari berat molekul albumin/globulin dalam darah, yang bebas lewat pori-pori endotel, oleh membrana basalis zat-zat ini akan ditahan. Dengan mikroskop elektron membran basalis terdiri dari substansi amorf yang kompleks dan filamen-filamen halus. Epitel glomerulus memiliki tonjolan sitoplasma yang bentuknya seperti kaki, sehingga sering disebut sel Podosit. Dengan mikroskop biasa, sel-sel epitel berbentuk skuamus dengan tonjolan sitoplasmanya yang melekat/mengelilingi membrana basalis kapiler dibawahnya.<sup>23</sup>

Tubulus kontortus proksimal memiliki panjang kurang lebih 14 mm, diameter 60 um, dan terdiri dari *pars convolute* dan *pars recta*. Struktur histologi tubulus kontortus proksimal memiliki epitel kolumnar atau piramid dimana bagian basal lebih lebar daripada apeksnya, batas sel tidak jelas, permukaan sel terdapat *brush border*, inti besar dan bulat terletak agak kearah basis, dan sel di bagian basal mengadakan lipatan-lipatan ke dalam. Pada sitoplasma diantara lipatan-lipatan ini terdapat mitokondria yang berbentuk batang, dan diantara membran sel terdapat hubungan digitasi. Epitel tubulus

kontortus proksimal dapat berbentuk epitel rendah dengan lumen lebar dan bulat atau epitel tinggi dengan lumen sempit dan triangular. Hal ini antara lain berhubungan dengan fungsi dan aktifitas sel-sel tubuli dan banyaknya filtrat glomeruli dalam lumen tubuli yang mempengaruhi tekanan/distensi terhadap sel-sel tubuli. Jika filtrat meningkat sel rendah dan jika filtrat menurun sel akan menjadi tinggi. Fungsi utama sel ini adalah absorpsi, sehingga permukaan selnya dengan mikroskop elektron terlihat mempunyai banyak mikrovilli, tampak seperti jari-jari menonjol ke lumen, untuk memperluas permukaan seperti pada usus. Kurang lebih 7/8 air dan natrium yang lewat tubulus kontortus proksimal akan diabsorpsi kembali, juga glukosa, asam amino darah dan protein. Fungsi lain adalah ekskresi terhadap sisa metabolisme.<sup>23</sup>

Loop Henle dibagi menjadi dua bagian yaitu Henle desenden dan Henle asenden. Henle desenden merupakan lanjutan bagian distal tubulus kontortus proksimal yang jalannya lurus, bagian ini masuk ke medulla dan tiba-tiba lumennya menyempit, sel-selnya menjadi skuamus dan disebut segmen tipis henle desenden. Struktur histologinya mirip kapiler, perbedaan dengan tubulus kontortus proksimal antara lain lumen hanya dibatasi 2-3 sel skuamus, sitoplasma lebih pucat, dan *brush border* tidak ditemukan. Bagian pertama Henle asenden mempunyai gambaran yang sama dengan segmen tipis dari Henle desenden, kemudian dindingnya akan menebal kembali dengan lumen yang lebih lebar. Bagian ini disebut segmen tebal dari Henle asenden yang

mempunyai gambaran mirip tubulus kontortus distal. Fungsi loop Henle adalah mengatur keseimbangan cairan dilumen dan diluar lumen tubulus.<sup>23</sup>

Tubulus kontortus distal dimulai dari makula densa dan berakhir di tubulus kolektivus. Tubulus kontortus distal dibagi menjadi tiga bagian, yaitu bagian yang lurus (*pars recta*), bagian yang membentuk makula densa (*pars maculate*), dan bagian yang berkelok-kelok (*pars konvoluta*). Fungsinya adalah menyerap sisa cairan atau natrium yang belum diserap di tubulus sebelumnya. Fungsi ini dipengaruhi hormon ADH yang disekresi oleh hipofisis posterior.<sup>23</sup>

Tubulus kolektivus tidak termasuk bagian nefron dan berperan dalam menyerap air yang dipengaruhi oleh Anti Diuretik Hormon (ADH). Sel-sel ini menerima urin dari tubulus kontortus distal dan berlanjut ke duktus papilaris Bellini kemudian ke kaliks dan uretra. Tubulus kolektivus merupakan saluran yang lebar dan bercabang-cabang dengan dinding tebal yang disusun oleh sel-sel kolumnar selapis, tercat pucat dengan kutikula tipis dipermukaannya, batas sel jelas, serta masih mempunyai lipatan membran sel dibagian basalnya.<sup>23</sup>

### **2.2.3 Fisiologi Ginjal**

Ginjal mengatur komposisi kimia tubuh melalui suatu proses majemuk yang melibatkan filtrasi, absorpsi dan sekresi. Filtrasi terjadi dalam glomerulus yang akan memindahkan produk sisa tertentu dari darah ke dalam lumen tubulus untuk selanjutnya dikeluarkan bersama urin. Setiap glomerulus terdiri dari anyaman kapiler dalam kapsula Bowman. Kapiler glomerulus tersusun atas

sel endotel, membrana basalis dan sel epitel. Sel endotel glomerulus mempunyai pori-pori kecil yang langsung menyentuh membran basalis, bertindak sebagai pemisah dan memungkinkan hanya elemen seluler darah yang tetap tinggal. Membrana basalis merupakan komponen filtrasi yang paling penting dari dinding kapiler. Diantara membrana basalis dan sel endotel terdapat sel stelata yang disebut sel mesangial. Sel mesangial memiliki daya kontraksi dan berperan pada pengaturan filtrasi glomerulus. Sel ini juga mensekresikan beberapa zat, menyerap kompleks imun, serta terlibat dalam patogenesis penyakit glomerulus.<sup>24,25</sup>

Hasil filtrasi dari glomerulus kemudian memasuki tubulus kontortus proksimal. Dinding tubulus ini terdiri dari selapis sel yang saling berinterdigitasi dan membentuk taut erat (*tight junction*) di daerah apikal. Tepi dari sel tubulus proksimal yang menghadap ke lumen memiliki sebaris *brush border* karena terdiri atas banyak mikrovili yang berukuran 1 x 0,7 um. Dalam tubulus ini, sekitar 60-80% natrium dari filtrat glomerulus diabsorpsi kembali. Asam amino, kalium, dan fosfat bersama dengan seluruh glukosa juga secara aktif diabsorpsi kembali. Tubulus proksimal mengabsorpsi zat-zat dalam substrat yang berguna bagi metabolisme tubuh, sehingga memelihara homeostatis tubuh. Kadar yang tinggi dari aktivitas metabolik sel tubulus ini menyebabkan sel tersebut rentan terhadap iskemia dan toksik.<sup>24,25</sup>

Tubulus kontortus proksimal akan mengalirkan filtratnya kedalam ansa Henle. Ansa Henle bertanggung jawab dalam suatu proses yang dikenal sebagai



*countercurrent system*. Mekanisme pemekatan urin bergantung pada adanya kestabilan gradien peningkatan osmolalitas sepanjang piramid medula. Adanya gradien ini dimungkinkan oleh kerja sama ansa Henle sebagai *countercurrent multiplier* dan dipertahankan oleh kerja vasa rekta sebagai *countercurrent exchanger*. *Countercurrent system* memungkinkan tingkat gradien osmotik yang sangat tinggi di ansa Henle dengan menyebarkan gradien osmolalitas di sistem tubulus.<sup>24,25</sup>

Segmen tebal bagian asenden ansa Henle kemudian berlanjut pada tubulus kontortus distal dimana epitel tubulus ini berubah histologisnya membentuk makula densa. Makula, sel lacis disekitarnya, dan sel jukstaglomerulus penghasil renin di arteriol aferen membentuk aparatus jukstaglomerulus. Renin disekresi untuk merespon keadaan berkurangnya volume darah, konsentrasi natrium yang rendah dalam cairan tubulus kontortus distal, rangsangan saraf simpatik dan iskemia renalis. Renin bekerja pada molekul prekursor untuk membentuk angiotensin II yang dapat merangsang zona glomerulosa korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron dimana aldosteron ini bekerja pada epitel tubulus kontortus distal untuk meningkatkan reabsorpsi natrium.<sup>24,25</sup>

Penyesuaian akhir dari konsentrasi natrium dalam cairan tubulus kontortus distal dilaksanakan di bagian distal tubulus ini dimana terjadi pergantian natrium dengan ion kalium dan hidrogen melalui pengaruh aldosteron. Sel dari tubulus ini juga menjalankan *de-aminase* asam amino untuk

memproduksi amoniak yang kemudian masuk ke dalam lumen dan akan mengalami kombinasi dengan ion hidrogen untuk menghasilkan garam ammonium. Jadi, tubulus ini mempunyai peranan penting dalam keseimbangan asam basa.<sup>24,25</sup>

Tubulus kontortus distal bersatu dengan beberapa tubulus kontortus distal dari nefron yang lain membentuk duktus kolektivus. Sel epitel dinding duktus kolektivus terdiri dari sel principal (sel P) dan sel interkalaris (sel I). Sel P berperan dalam reabsorpsi Na dan reabsorpsi air yang dirangsang oleh hormon vasopresin sedangkan sel I berperan pada sekresi asam dan transport  $\text{HCO}_3$ . Dinding duktus ini bersifat permeabel selektif terhadap air dalam pengaruh hormon antidiuretik (ADH). ADH dilepas dari hipofisa posterior yang menyebabkan air direabsorpsi secara osmotik dan dihasilkan urin yang hipertonik. Dengan cara ini, cairan interselular dan keseimbangan osmotik terpelihara. Urin yang dihasilkan ini kemudian dialirkan ke pelvis renalis di tiap apeks piramis medulla untuk selanjutnya sampai pada ureter menuju ke kandung kemih.<sup>24,25</sup>

## **2.2.4 Patologi Ginjal**

### **2.2.4.1 Degenerasi dan Nekrosis**

Sel adalah unit terkecil yang menunjukkan semua sifat dari kehidupan. Aktifitasnya memerlukan energi dari luar untuk proses pertumbuhan, perbaikan, dan reproduksi. Dalam kondisi normal/sehat sel berada dalam keadaan

homeostatis, dimana terjadi keseimbangan sel dengan lingkungan sekitar. Ketika mengalami stres fisiologis atau rangsang patologis, sel bisa beradaptasi mencapai kondisi baru dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Namun bila terjadi gangguan berat, sel dapat mengalami satu rangkaian perubahan biokemi dan atau morfologi. Perubahan tersebut bisa kembali ke kondisi normal (reversibel) atau tidak (ireversibel).<sup>26,27</sup>

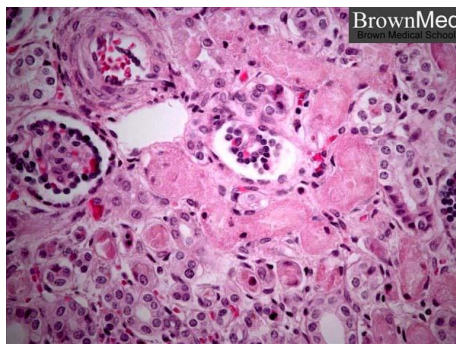
Perubahan reversibel yang sering terjadi dan dapat diamati adalah degenerasi. Beberapa contoh jenis degenerasi antara lain, degenerasi lemak, hialin, mukoid, hidropik, dan albumin. Perubahan reversibel dapat menjadi ireversibel ketika mekanisme penyesuaian atau adaptasi mengalami ketidakmampuan lagi (kelelahan). Nekrosis merupakan jejas sel yang ireversibel dan dapat terjadi akibat hilangnya suplai darah atau setelah terpapar toksin dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein, serta kerusakan organel sel. Perubahan inti sel yang mengalami nekrosis dapat berupa piknosis, yang ditandai dengan penggumpalan kromatin, karioreksis yaitu fragmentasi material inti, dan lisisnya kromatin inti atau kariolisis. Fragmen inti sel dalam sel yang mati akan menghilang dalam 1-2 hari.<sup>26,27</sup>

Perubahan morfologi yang sering terjadi pada ginjal yaitu perubahan morfologi yang reversibel dan ireversibel. Perubahan reversibel antara lain adalah degenerasi sel tubulus, inflamasi sel tubulus, dan terbentuknya cast, sedangkan perubahan irreversibel dari sel tubulus antara lain adalah atrofi atau dilatasi lumen, fibrosis sel tubulus, dan yang paling berat adalah nekrosis sel

tubulus. Perubahan irreversibel biasanya ditandai dengan hilangnya *brush border* dan inti sel yang memipih.<sup>26,27</sup>

#### 2.2.4.2 Nekrosis Tubular Akut (NTA)

Nekrosis Tubular Akut (NTA) adalah suatu kelainan klinikopatologi yang secara morfologik ditandai oleh destruksi sel epitel tubulus dan klinik dengan gangguan faal ginjal akut, dibedakan atas NTA iskemik dan NTA nefrotoksik. NTA nefrotoksik disebabkan oleh berbagai bahan yang bersifat racun, misalnya logam berat (merkuri/Hg), bahan organik (karbon tetraklorida), maupun obat-obatan (gentamisin, antibiotika lain atau bahan kontras pemeriksaan radiologik).<sup>26</sup> Kerusakan ginjal akibat zat nefrotoksik terlihat dari adanya penyempitan tubulus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus proksimal, dan adanya hialin cast di tubulus distal. Tampak juga degenerasi tubulus proksimal yang mengandung debris, tetapi membrana basalis utuh.<sup>28,29</sup>



**Gambar 5.** Nekrosis Tubular Akut<sup>30</sup>

Nekrosis Tubular Akut (NTA) iskemik dapat terjadi karena berkurangnya aliran darah ke ginjal misalnya pada pasien yang mengalami syok

akibat perdarahan, trauma, luka bakar, trauma, obstruksi usus, reaksi transfusi, dan operasi. Karena epitel tubulus-tubulus ginjal terutama tubulus proksimal sangat peka terhadap suatu iskemia, maka jaringan ini dalam batas-batas tertentu akan mengalami kerusakan, walaupun sisa jaringan ginjal lainnya tampak seperti tidak mengalami kelainan.<sup>28,29</sup>

NTA merupakan penyebab utama dari gagal ginjal akut, dengan gejala klinis oliguria yang dilanjutkan diuresis. Adanya kerusakan tubulus menyebabkan retensi cairan, sehingga terjadi uremia, hiperkalemia, edem, ketidakseimbangan elektrolit, asidosis, peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) sekitar 25-30mg/dl per-hari, dan kreatinin kira-kira 2,5mg/dl per-hari.<sup>12</sup> Setelah penyembuhan, epitel tubulus diganti dengan sel yang belum memiliki kemampuan selektif, sehingga urin mudah lewat tanpa absorpsi yang mengakibatkan dehidrasi dan hilangnya elektrolit tertentu.<sup>28,29</sup>

Perjalanan klinik dari NTA dibedakan atas tahap awal, *maintenance* dan penyembuhan. Tahap awal berlangsung selama 36 jam, ditandai dengan penurunan pengeluaran kemih (oliguria); tahap *maintenance* berlangsung dari hari kedua sampai keenam, pengeluaran kemih turun drastis sampai 50-400 ml/hari disertai tanda-tanda uremia. Tahap penyembuhan ditandai dengan peningkatan pengeluaran urin mencapai 3 liter per hari. Gangguan keseimbangan elektrolit dapat terjadi pada tahap ini. Risiko terkena infeksi besar sehingga 25% penderita meninggal pada tahap ini.<sup>26</sup>

### 2.2.4.3 Faktor yang Berpengaruh Pada Kerusakan Ginjal

Hal-hal yang mempengaruhi kerusakan ginjal, antara lain :

1. Obat atau zat kimia toksik

Obat-obatan yang bersifat nefrotoksik misalnya *acetaminophen*, NSAID, dan aminoglikosida. Sedangkan contoh zat kimia toksik adalah pewarna sintetis metanil yellow.<sup>28,29</sup>

2. Dosis

Semakin tinggi dosis suatu zat yang diberikan maka akan semakin tinggi pula kerusakan sel yang diakibatkan.<sup>28,29</sup>

3. Nutrisi

Keadaan gizi atau nutrisi diperlukan untuk mempertahankan fungsi fisiologi dari suatu sel.<sup>28,29</sup>

4. Usia

Pada usia lanjut akan terjadi kemunduran fungsi ginjal sehingga ginjal lebih rentan mengalami kerusakan.<sup>28,29</sup>

5. Jenis Kelamin

Jenis kelamin berkaitan dengan proses hormonal yang berpengaruh terhadap proses metabolisme di dalam tubuh.<sup>28,29</sup>

6. Penyakit/Infeksi

Penyakit pendahulu atau penyerta akan memperberat terjadinya kerusakan ginjal akibat terganggunya fungsi fisiologis maupun perubahan morfologi.<sup>28,29</sup>

## 7. Alkohol

Konsumsi alkohol yang berlebihan dan dalam jangka waktu panjang akan merusak ginjal ataupun memperparah kerusakan yang telah terjadi.<sup>28,29</sup>

## 8. Stress

Stress pada organ ginjal dapat menyebabkan sel mengalami cedera.<sup>28,29</sup>

### 2.3 Ginjal dan Metanil Yellow

Semua proses metabolisme di tubuh akan berakhir dengan proses ekskresi di ginjal yang dapat menyebabkan lesi pada ginjal apabila zat-zat yang diekskresikan tersebut adalah zat toksik.<sup>24</sup> Nefrotoksisitas akibat zat toksik seperti metanil yellow dapat menyatukan beberapa jalur molekuler apoptosis, termasuk menghilangkan molekul protektif intraseluler dan menginduksi stres retikulum endoplasmatik halus (*smooth endoplasmic reticulum* : *SER*) pada glomerulus ginjal serta sistem P-450 dari fungsi oksidase SRE. Hal ini dapat menyebabkan stress oksidatif dan inflamasi pada sel-sel podosit serta mesangial glomerulus.<sup>26</sup>

Kerusakan ginjal karena metanil yellow dapat diidentifikasi berdasarkan perubahan struktur histologi, yaitu *nekrosis tubular akut (NTA)* yang secara morfologi ditandai dengan dekstruksi epitel tubulus proksimal. Sel epitel tubulus proksimal peka terhadap anoksia dan mudah hancur karena keracunan akibat kontak dengan bahan-bahan yang diekskresikan melalui ginjal.

Kerusakan yang dilihat pada tubulointerstisial dapat berupa degenerasi dan nekrosis.<sup>31,32</sup>

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Iwan T. Budiarmo dkk. menemukan perubahan *cystic kidney* pada ginjal, berupa bagian dari pyelum yang meluas dan bagian korteks yang menipis.<sup>9</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Rituparna Sakrar dan Apurbarattan Ghosh juga mendapatkan adanya kelainan pada ginjal berupa nekrosis epitel tubular, pembengkakan epitel tubulus, dan gangguan pada capsula Bowman. Hal tersebut menunjukkan efek toksik metanil yellow pada ginjal.<sup>8</sup>

Metanil yellow memiliki dosis letal peroral pada tikus sebesar 5000 mg/kgBB.<sup>7</sup> Sedangkan dosis sub letal metanil yellow pada tikus adalah 3000 mg/kgBB. Penelitian mengenai paparan kronik metanil yellow yang diberikan pada tikus albino (*Rattus norvegicus*) selama 30 hari dengan dosis 3000 mg/kgBB, didapatkan perubahan gambaran histopatologis pada lambung, usus, hati, dan ginjal.<sup>8</sup> Dalam penelitian ini digunakan konversi dari dosis sub letal metanil yellow pada tikus untuk mencit yaitu 4200 mg/kgBB (*Lampiran 1*). Dosis sub letal yang digunakan merupakan dosis yang telah dapat menimbulkan efek kerusakan pada ginjal. Untuk mencegah tercapainya dosis letal pada hewan coba yang dapat mengakibatkan kematian, maka dalam penelitian ini digunakan 1x dosis sub letal, ½x dosis sub letal, dan ¼x dosis sub letal. Waktu yang digunakan untuk pemberian metanil yellow selama 30 hari, diharapkan dalam waktu tersebut efek kronik metanil yellow telah muncul dan dapat diamati.