

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Merkuri

2.1.1 Definisi

Merkuri atau raksa (Hg) merupakan unsur logam yang sangat penting dalam teknologi di abad modern saat ini. Merkuri diberikan simbol kimia Hg yang merupakan singkatan yang berasal bahasa Yunani *Hydrargyricum*, yang berarti cairan perak.¹¹

2.1.2 Sifat Fisiko-Kimiawi

Merkuri terdiri dari 3 jenis, yaitu merkuri elemental, merkuri inorganik, dan merkuri organik. Merkuri elemental pada suhu 25⁰C berwujud cairan berwarna abu-abu, tidak berbau dengan berat molekul 200,59 g/mol, memiliki titik lebur -38,87⁰C, dan titik didih 356,72⁰C. Jenis ini paling mudah menguap, relatif tidak larut dalam air dan asam hidroklorida; larut dalam lemak, asam nitrat, dan pentane. Merkuri inorganik, khususnya merkuri klorida (HgCl₂) yang digunakan dalam penelitian ini memiliki berat molekul 271,52, memiliki tekanan uap 0,1 kPa pada suhu 136,2⁰C, berwujud kristal putih atau bubuk, bersifat larut dalam air dan alkohol. Merkuri organik tidak mudah larut dalam air, tetapi mudah larut dalam pelarut organik.^{12,13}

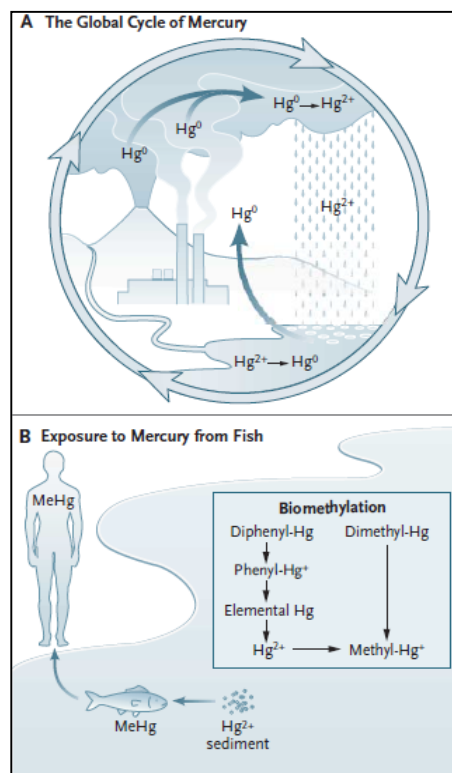
2.1.3 Jenis-Jenis Merkuri

Tabel 2. Jenis-jenis merkuri ¹⁴

Variabel	Merkuri Elemental	Merkuri Inorganik	Merkuri Organik		
			Metil Merkuri	Etil Merkuri	Phenyl Merkuri
Penggunaan	Amalgam gigi, termometer air raksa, penambangan emas skala kecil	Pengawet obat dan kosmetik	Terdapat di jaringan ikat yang terkontaminasi merkuri	Vaksin (thiomersal)	Anti jamur, antiseptik, pembuatan kain
Rute paparan	Inhalasi, ingesti, transplasenta	Kulit, inhalasi, ingesti	Inhalasi, ingesti, transplasenta	Parenteral, transplasenta	Inhalasi, ingesti
Absorpsi	Inhalasi 75-85% , ingesti hanya sedikit	Inhalasi 10%, ingesti	Saluran pencernaan 100%, inhalasi, kulit (beberapa)	Parenteral 100%	Parenteral 90%
Toksisitas	Primer: paru, mata, gigi, kulit. Sekunder: SSP, susunan syaraf tepi, ginjal	Primer: ginjal dan saluran pencernaan. Sekunder: SSP	Primer: SSP Sekunder: kardiovaskular	Primer: SSP. Sekunder: kardiovaskular	Kulit, mata, paru-paru
Pengaruh pada ginjal	Proteinuria (>500 µg/m ³ udara)	Proteinuria, nekrosis tubular		Nekrosis tubular	Karsinogenik

2.1.4 Siklus Merkuri di Lingkungan

Merkuri (Hg) adalah logam berat yang sangat berbahaya. Melalui proses akumulasi secara biologi (bioakumulasi), proses perpindahan secara biologi (biotransfer), dan pembesaran secara biologi (biomagnifikasi) yang terjadi secara alamiah, organisme laut mengakumulasi MeHg dalam konsentrasi tinggi dan selanjutnya terjadi keracunan pada manusia yang mengkonsumsinya.¹⁵



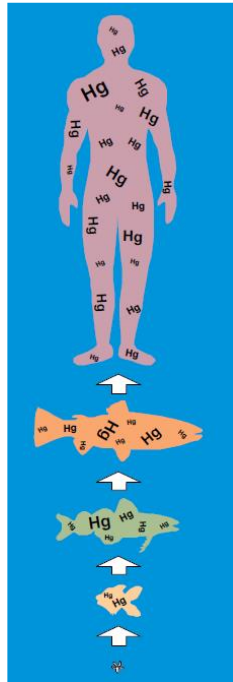
Gambar 1 . Siklus merkuri di lingkungan¹⁴

Di alam, uap merkuri merupakan sebuah gas monoatom yang stabil, menguap dari permukaan bumi (baik tanah maupun udara) dan dikeluarkan oleh gunung berapi. (Panel A). Merkuri juga berasal dari aktivitas manusia, seperti pada pembakaran batu bara dan pembakaran limbah. Setelah sekitar 1 tahun, uap merkuri kemudian diubah menjadi bentuk yang dapat larut (Hg^{2+}) dan kembali ke

bumi melalui air hujan. Mungkin juga dapat dikembalikan ke dalam bentuk uap, baik dalam tanah maupun air oleh mikroorganisme dan dikembalikan lagi ke atmosfer. Hal itu menyebabkan merkuri dapat bersirkulasi ulang dalam waktu yang lama. Merkuri menempel ke endapan di air, tergantung dari aktivitas bakteri dalam mengubah ke dalam bentuk metilmerkuri (MeHg), dimana masuk ke rantai makanan di perairan. Kadar tertinggi didapatkan pada ikan predator yang berumur panjang, seperti hiu. Panel B menunjukkan rute perubahan ke bentuk MeHg yang merupakan suatu proses yang kompleks. Pada sistem perairan, logam merkuri akan mengalami oksidasi sehingga berubah menjadi Hg^{2+} yang kemudian memungkinkan *sulphate reducing bacteria* (SRB) dalam sedimen perairan mengubah Hg^{2+} menjadi metil Hg ($Hg-CH_3$) atau disebut juga MeHg. Proses perubahan ini dipengaruhi kedalaman air, konsentrasi sulfida, dan pH. Tetapi MeHg juga terdemetilasi dengan efisien baik dalam lingkungan aerob maupun anaerob. Perubahan ini terjadi dalam hitungan beberapa hari sampai minggu, dan merkuri akan mengalami siklus perubahan dalam kedua bentuk ini cukup lama sebelum akhirnya akan mengalami bioakumulasi dalam ikan atau hilang dari sistem sebagai Hg^{2+} , elemental (Hg^0), dan MeHg atau melalui proses lain.¹⁴

MeHg yang larut dalam air akan terserap oleh mikroorganisme yang kemudian mikroorganisme akan dimakan ikan kecil dan ikan kecil termakan oleh ikan besar sehingga akan terjadi bioakumulasi dan biomagnifikasi MeHg pada jaringan daging ikan karnivora, yang pada akhirnya akan dimakan manusia. Terjadinya akumulasi MeHg dalam hewan air disebabkan pengambilan merkuri oleh hewan air lebih cepat daripada proses ekskresinya. Konsentrasi merkuri

dalam tubuh ikan bisa mencapai 100.000 kali daripada konsentrasi merkuri pada air sekitarnya.¹⁴



Gambar 2. Merkuri dalam rantai makanan¹⁶

2.1.5 Toksikokinetik dan Toksikodinamik

2.1.5.1 Merkuri Elemental

Merkuri jenis ini bersifat sangat mudah menguap. Rute absorpsi sering melalui paru-paru. Pada manusia, sekitar 70% - 85% diabsorpsi melalui rute ini, kurang dari 3% diabsorpsi melalui kulit. Apabila merkuri elemental dimasukkan per oral, kurang dari 0,1% diabsorpsi dari saluran cerna sehingga ketika dimasukkan per oral hanya sedikit sekali bersifat toksik. Dari darah, merkuri elemental didistribusikan ke seluruh tubuh, karena mudah melalui sebagian besar membran sel, termasuk *blood brain barrier* dan plasenta. Dalam sirkulasi darah,

merkuri elemental berikatan dengan banyak jaringan, protein, dan eritrosit. ¹⁷ Dalam eritrosit, merkuri elemental dioksidasi menjadi *mercuric* merkuri, sebagian oleh kerja enzim katalase. Proses oksidasi ini dapat dihambat oleh alkohol. Apabila melewati *blood brain barrier*, akan diionisasi dan terjebak dalam kompartemen yang memungkinkan untuk mengeluarkan sifat toksiknya pada syaraf. Ambilan merkuri elemental oleh otak akan menurun apabila aktivitas enzim katalase di otak dihambat. Ambilan merkuri elemental oleh otak juga bergantung pada kadar glutathione (GSH) di otak, apabila kadar GSH otak turun 20% akan menyebabkan peningkatan kadar merkuri di otak sebanyak 66% . ¹⁸ Merkuri elemental dapat bertahan sangat lama dalam otak dimana kadarnya akan tetap ada sampai bertahun-tahun setelah paparan. Waktu paruh merkuri elemental pada dewasa adalah sekitar 60 hari. Merkuri elemental juga dapat dikonversi menjadi Hg^{2+} dan CH_3Hg^{1+} pada usus oleh aktivitas mikroorganisme. ¹⁷

2.1.5.2 Merkuri Inorganik

Merkuri inorganik terdapat dalam 2 bentuk, yaitu *mercurous* (*mercury chloride*/ Hg_2Cl_2) dan *mercuric* (*mercuric chloride*/ $HgCl_2$). Rute utama paparannya terutama melalui saluran cerna (dimasukkan per oral) dan melalui kulit. Penelitian menunjukkan bahwa 7-15% dari dosis $HgCl_2$ yang dimasukkan per oral diabsorpsi melalui saluran cerna. Merkuri jenis ini bersifat dapat larut dalam air, susah larut dalam lemak. Akumulasi terutama di ginjal. Penelitian juga menunjukkan bahwa bentuk *mercuric* memiliki afinitas yang tinggi terhadap metallothionein pada sel ginjal. Ekskresi merkuri inorganik sebagian besar

melalui feses. Ion Hg^{2+} tidak melalui *blood brain barrier* ataupun plasenta dengan mudah, namun proses eliminasi yang berjalan lambat dan paparan yang lama dapat menyebabkan akumulasi Hg^{2+} yang signifikan di susunan syaraf pusat. Waktu paruh merkuri inorganik sekitar 40 hari. Paparan kronis terhadap kulit juga dapat menyebabkan keracunan. ¹⁷

2.1.5.3 Merkuri Organik

Merkuri jenis ini terdapat dalam 3 bentuk, yaitu aryl, rantai pendek, dan rantai panjang. Merkuri organik diabsorpsi lebih lengkap melalui saluran cerna karena bersifat mudah larut dalam lemak dan berikatan dengan grup sulfhydryl, atau membentuk ikatan dengan L-cysteine dan melewati membran sel melalui pembawa asam amino yang besar dan netral. ¹⁷ Mekanisme transport yang lain adalah difusi aktif dan pasif. Distribusi dari darah ke jaringan berlangsung pelan dan keseimbangan belum tercapai dalam 4 hari setelah paparan. ¹⁸ Merkuri jenis ini juga bersifat sangat korosif, meskipun kurang korosif dibanding bentuk inorganik. Sekali diabsorpsi di jaringan, bentuk aryl dan rantai panjang diubah menjadi bentuk kation divalen yang mempunyai sifat toksik seperti bentuk inorganik. Sedangkan bentuk rantai pendek diabsorpsi melalui saluran cerna (90-95%) dan tetap stabil dalam bentuk awalnya. Bentuk alkil bersifat sangat mudah larut dalam lemak dan terdistribusi dalam tubuh, terakumulasi dalam otak, ginjal, hepar, rambut, dan kulit. Merkuri organik juga melewati *blood brain barrier* dan plasenta, dan memasuki eritrosit, berkontribusi pada gejala neurologis, efek teratogenik, dan rasio darah-plasma yang tinggi. ¹⁷

Metilmerkuri memiliki afinitas yang tinggi terhadap grup sulfhydryl yang dapat menjelaskan efeknya kepada disfungsi enzim. Enzim yang dihambat adalah asetilkolin-transferase, yang terlibat dalam proses akhir produksi asetil kolin. Proses penghambatan ini menyebabkan defisiensi asetil kolin, menyebabkan tanda dan gejala kerusakan motorik. Ekskresi alkil merkuri terjadi sebagian besar melalui feses (90%) melalui sirkulasi enterohepatik. Waktu paruh biologis metilmerkuri sekitar 65 hari.¹⁷

2.1.6 Mekanisme Toksisitas

Semua bentuk merkuri menyebabkan efek pada jaringan dan organ, bergantung pada bentuk, level paparan, durasi paparan, dan rute paparan merkuri. Ginjal merupakan target organ utama dimana merkuri diambil, terakumulasi, dan menyebabkan efek keracunan. Merkuri inorganik lebih beracun bagi ginjal daripada merkuri organik. Namun, merkuri organik lebih mampu menyebabkan efek sistemik, termasuk sistem hematopoietik dan jaringan syaraf.¹⁹

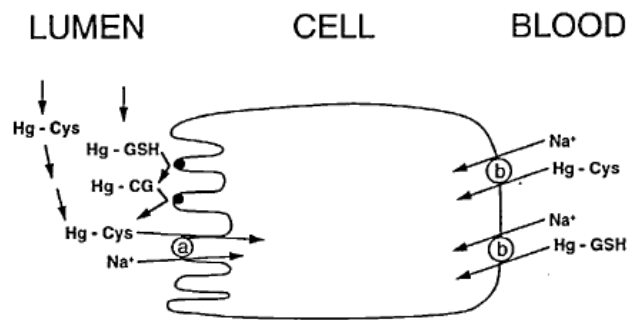
Secara umum, keracunan merkuri menyebabkan lesi di tubulus proksimal. Pada kasus keracunan merkuri, HgCl_2 menyebabkan nekrosis pada pars recta tubulus proksimal meskipun dalam dosis efektif terendah. Mekanisme bagaimana logam berat dapat menyebabkan kerusakan spesifik pada tubulus proksimal sebenarnya masih belum diketahui secara pasti.²⁰

Keracunan akut merkuri inorganik (Hg^{2+}) menyebabkan nekrosis seluler pada tubulus proksimal. Lesi yang terjadi terutama terjadi di daerah pars recta (segmen S2 dan S3) dalam dosis rendah, ditambah dengan keterlibatan pars

convoluta dan segmen distal dari nefron pada dosis yang lebih tinggi. Korelasi fungsional antara degenerasi seluler akibat merkuri mencakup hilangnya enzim pada membran *brush border* lumen tubulus proksimal yang dapat dideteksi sebagai peningkatan ekskresi enzim *brush border* dalam urin (contohnya alkali fosfatase dan gamma-glutamyltranspeptidase). Dengan perluasan nekrosis yang mencakup seluler dan tubuler, maka enzim-enzim intraseluler (contohnya LDH dan *N*- β -D-glucosaminidase) dikeluarkan melalui urin dan mengganggu reabsorpsi air dan zat-zat terlarut dalam tubulus proksimal sehingga meningkatkan diuresis, menyebabkan glukosuria, amino aciduria, dan proteinuria.²⁰

Ion Hg^{2+} tidak mengalami filtrasi secara mudah di glomerulus karena terikat dengan protein plasma. Ion Hg^{2+} mungkin dapat terakumulasi dalam jaringan ginjal melalui reabsorpsi dari kompleks ikatannya oleh nefron (contohnya protein dan glutathione/GSH). Ambilan ion Hg^{2+} dari lumen tubulus proksimal mungkin berkaitan dengan akumulasi merkuri sebagai kompleks ikatan dengan sistein melalui sistem transport asam amino yang tergantung nitrogen. Ada zat tertentu yang dapat menghambat ambilan merkuri, salah satunya adalah p-aminohippurate (PAH). Namun, mekanisme bagaimana PAH mengurangi ambilan merkuri masih belum jelas. Teori yang paling masuk akal sampai saat ini adalah PAH menghambat akumulasi ion Hg^{2+} melalui membran basolateral dari sel epitel tubulus proksimal. Merkuri terikat dengan anion organik, kemudian diangkut, namun dihambat oleh PAH. Kemudian, GSH juga dapat diangkut melalui membran basolateral sel tubulus proksimal sebagai protein tripeptida. Hal ini mungkin, maka beberapa merkuri inorganik bisa menuju sel tubulus proksimal

sebagai konjugat dari GSH atau sistein, lalu diangkut oleh sebuah sistem transport anion organik yang dapat dihambat oleh PAH.²¹



Gambar 3. Transport merkuri ke sel tubulus proksimal²¹

Secara ringkas, tempat yang memungkinkan masuknya merkuri ke sel tubulus ginjal tampak seperti pada gambar 3. Ion Hg^{2+} terikat dengan GSH dan/atau sistein mengalami filtrasi di glomerulus dan absorpsi di sel tubulus proksimal, konjugat protein dari merkuri mungkin dapat mencapai sistem transport basoseluler untuk anion organik dan memasuki sel tubulus proksimal melalui rute itu.²¹

Penghambatan pada proses transport ini (misalnya menghambat perusakan GSH oleh acivicin, atau PAH) dapat secara bermakna mengurangi akumulasi ion Hg^{2+} ketika diberikan pada dosis yang non toksik. Sayangnya, meskipun akumulasi merkuri berkurang setelah pengurangan GSH, toksisitas merkuri tetap meningkat. Mekanismenya sendiri belum dijelaskan²¹.

2.1.7 Toksisitas Merkuri

2.1.7.1 Uap Merkuri Elemental

Merkuri dalam bentuk apa pun mempengaruhi fungsi sel dengan mengubah struktur tersier dan kuarterner protein, serta berikatan dengan kelompok sulfhidril dan selenohidril. Pada dasarnya, merkuri dapat mempengaruhi fungsi setiap organ, atau setiap struktur subseluler. Target organ yang utama adalah otak, namun fungsi saraf perifer, ginal, sistem imun, endokrin dan otot, serta beberapa jenis dermatitis telah disebutkan sebelumnya.²²

Dengan besarnya paparan akut uap merkuri, dapat terjadi bronkitis erosif dan bronkiolitis yang menyebabkan kegagalan pernafasan dan mungkin dapat diikuti gejala neurologis, seperti tremor. Paparan kronis dalam dosis yang signifikan biasanya menyebabkan disfungsi neurologis. Dalam dosis rendah, gejala-gejala neurologis, seperti kelemahan, kelelahan, tidak nafsu makan, berat badan turun, dan gangguan pencernaan pernah terjadi. Level dosis yang lebih tinggi berhubungan dengan tremor akibat merkuri: fasikulasi pada otot. Dapat pula terjadi perubahan tingkah laku dan kepribadian, sering marah, kehilangan ingatan, insomnia, depresi, kelelahan, dan pada kasus yang parah terjadi delirium dan halusinasi. Gejala-gejala ini dapat berkurang dengan menghindari paparan, namun tidak dalam beberapa kasus. Gejala neurologis yang menetap juga sering terjadi.²²

2.1.7.2 Merkuri Inorganik

Pada *mercurous mercury*, meskipun hanya sedikit yang diabsorpsi, beberapa justru diubah menjadi *mercuric mercury* yang mudah diabsorpsi dan menyebabkan efek seperti pada jenis *mercuric*.²²

Pada *mercuric mercury*, paparan akut (terutama HgCl_2) secara umum menyebabkan gangguan pada ginjal dan sistem pencernaan. Terjadi presipitasi enterosit yang berlebihan, dengan nyeri abdomen, muntah, dan diare berdarah, serta kemungkinan nekrosis mukosa usus. Hal ini dapat menyebabkan kematian, baik dari peritonitis, sepsis, atau syok hipovolemik. Pasien yang bertahan hidup umumnya mengalami nekrosis sel tubulus ginjal dan anuria.²²

Paparan kronis terhadap garam merkuri jarang terjadi, biasanya juga melibatkan paparan terhadap uap merkuri akibat pekerjaan. Toksisitas ke ginjal melibatkan nekrosis sel tubulus atau glomerulonefritis, atau keduanya. Disfungsi sistem imun termasuk reaksi hipersensitifitas, asma, dan supresi terhadap sel *Natural Killer* dan limfosit.²²

2.1.7.3 Merkuri Organik

Metil merkuri bereaksi dengan kelompok sulfhidril sehingga dapat menyebabkan gangguan pada fungsi seluler maupun subseluler dalam tubuh. Merkuri diyakini mempengaruhi proses transkripsi DNA dan sintesis protein, termasuk sintesis protein pada otak yang sedang berkembang, dengan kerusakan pada retikulum endoplasma dan tidak terbentuknya ribosom. Penelitian – penelitian sebelumnya menunjukkan kerusakan pada banyak unsur subseluler pada susunan syaraf pusat dan organ lain, serta pada mitokondria; efek lainnya

juga pernah terjadi pada sintesis hem, integritas membran sel di banyak lokasi, radikal bebas, gangguan neurotransmitter, dan stimulasi neuron eksitasi sehingga menghasilkan kerusakan pada otak dan susunan syaraf tepi.²²

Merkuri juga diyakini berhubungan dengan penurunan aktivitas sel *Natural Killer*, juga pada rasio Th2:Th1. Merkuri juga mungkin dapat berhubungan dengan gangguan perbaikan DNA. Afinitas merkuri terhadap kelompok sulfhidril dalam kompleks fosforilasi oksidatif di mitokondria berhubungan dengan kerusakan membran mitokondria dapat menyebabkan sindrom kelelahan menahun.²²

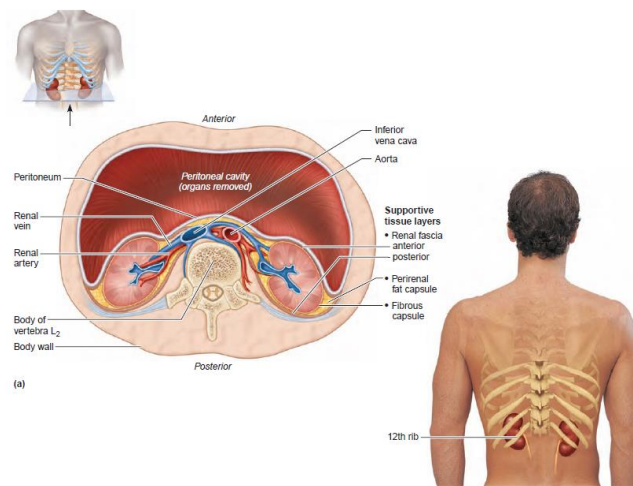
2.1.8 Penggunaan Merkuri di Kehidupan Manusia

Berbagai produk yang mengandung Hg diantaranya adalah bola lampu, penambal gigi, dan termometer. Hg digunakan dalam kegiatan penambang emas, produksi gas klor dan soda kaustik, serta dalam industri pulp, kertas dan baterai. Merkuri dengan klor, belerang, atau oksigen akan membentuk garam yang digunakan dalam pembuatan krim pemutih dan krim antiseptik. Logam tersebut digunakan secara luas untuk mengekstrak emas (Au) dari bijihnya. Ketika Hg dicampur dengan bijih emas, Hg akan membentuk amalgama dengan emas (Au) dan perak (Ag). Amalgama tersebut harus dibakar untuk menguapkan merkuri guna menangkap dan memisahkan butir-butir emas dari butir-butir batuan. Hg bersifat sangat toksik sehingga penggunaan Hg dalam berbagai industri sebaiknya dikurangi, termasuk dalam industri farmasi, kedokteran gigi, industri pertanian, industri baterai, dan lampu fluorescence.²³

2.2 Ginjal

2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ dalam tubuh yang berbentuk seperti kacang, terletak di kedua sisi kolumna vertebralis, dan terletak di retro peritoneal (di antara dinding tubuh belakang dan peritoneum parietal) di regio lumbal superior. Setiap manusia memiliki 2 buah ginjal. Ginjal memanjang dari vertebra T12-L3 dan dilindungi oleh bagian bawah tulang iga. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dari ginjal kiri untuk memberi tempat pada hati.²⁴

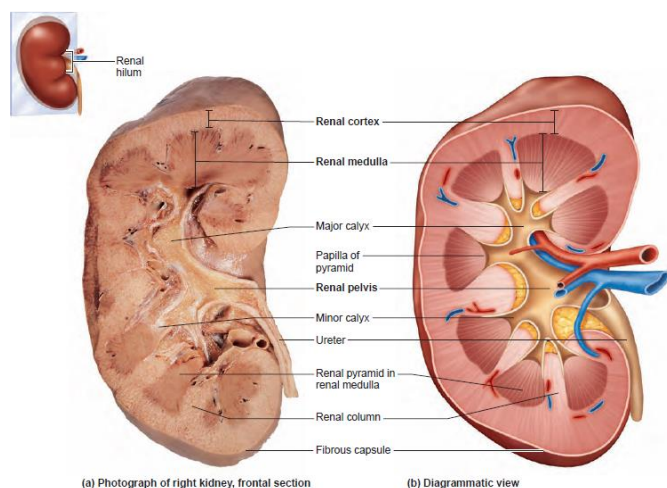


Gambar 4. Anatomi ginjal²⁴

Berat dan besar ginjal bervariasi, hal ini tergantung jenis kelamin, umur, dan ada tidaknya ginjal pada sisi lain pada orang dewasa, rata-rata ginjal memiliki ukuran panjang 12 cm, lebar 6 cm, dan tebal 3 cm, serta beratnya sekitar 150 gram. Permukaan lateral berbentuk cembung. Permukaan medial berbentuk cekung dan terdapat hilus yang masuk ke dalam bagian ginjal dan membentuk sinus. Ureter, pembuluh darah ginjal, sistem limfatik, dan syaraf masuk melalui hilus dan menempati sinus. Di bagian atas ginjal terdapat kelenjar adrenal

(suprarenal) yang merupakan sebuah kelenjar endokrin yang fungsinya tidak berhubungan dengan ginjal.²⁴

Setiap ginjal dilindungi oleh tiga lapis jaringan penyokong. Lapisan pertama yang paling dekat dengan struktur ginjal adalah kapsula fibrosa, untuk mencegah penularan infeksi dari regio sekitar ke ginjal. Lapisan kedua adalah lemak perirenal, yang melindungi ginjal dari benturan. Lapisan terluar adalah fascia renal, merupakan jaringan ikat fibrosa yang padat berfungsi memisahkan ginjal dan kelenjar adrenal dari struktur sekitar.²⁴



Gambar 5. Anatomi ginjal²⁴

Apabila ginjal dibelah memanjang dari margo medialis ke margo lateralis, maka secara makroskopis ginjal akan terlihat terdiri atas:

1. Korteks renalis

Korteks renalis terlihat agak pucat dan lunak, memiliki konsistensi granular. Letaknya langsung di bawah kapsula renalis dan melingkungi basis piramis renalis. Substansia ini sebagian melanjut diantara piramis renalis sampai

sinus renalis yang disebut *Columna Renalis Bertini*. Korteks renalis ditempati oleh korpuskulum renalis, tubulus kontortus, dan bagian permulaan tubulus kolektivus.²⁵

2. Medulla renalis

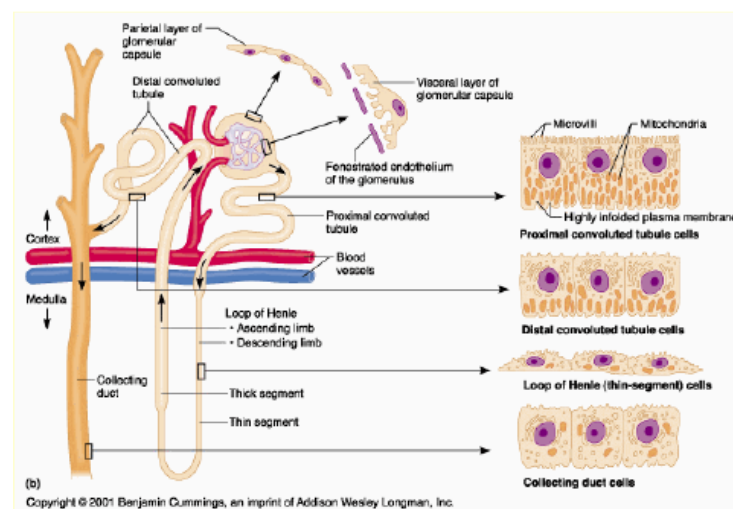
Medulla renalis tersusun atas beberapa bangunan berbentuk piramid yang disebut piramid renalis. Apeks piramis yang menghadap sinus renalis disebut papilla renalis. Papilla renalis ini kemudian diterima oleh suatu kaliks minor. Beberapa kaliks minor menyatu membentuk kaliks mayor. Beberapa kaliks mayor kemudian bersatu membentuk pelvis renalis. Pelvis renalis kemudian melanjut sebagai ureter. Medulla renalis ditempati oleh ansa henle dan sebagian pars ascendens dan descendens tubulus henle; serta sebagian besar tubulus kolektivus.²⁵

Vaskularisasi ginjal oleh arteri renalis yang merupakan cabang dari aorta abdominalis, dipercabangkan setinggi diskus intervertebralis vertebra lumbal I dan II. Tiap a.renalis sebelum memasuki substansi ginjal memberikan dua cabang, yaitu r.anterior dan r.posterior yang lebih kecil. Dari dua rami tadi memberikan lima cabang aa.segmentales yang mendarahi segmen-segmen ginjal. Setiap a.segmentalis memberi cabang-cabang, yaitu a.interlobaris yang mempercabangkan a.arcuata diantara basis piramis dan substansia kortikalis. A.arcuata kemudian memberi cabang-cabang di dalam korteks, yaitu a.interlobularis. A.interlobularis bercabang-cabang dan tiap cabang disebut arteriola afferentia.²⁵

Innervasi ginjal berasal dari *plexus aortic renalis* yang mengikuti a. renalis, dan sifat innervasinya adalah vasomotor untuk pembuluh-pembuluh darah. N. splanchnicus bersifat afferent simpatis, membawa rasa sakit pada daerah pelvis renalis dan bagian permulaan ureter ke medula spinalis.²⁵

2.2.2 Histologi Ginjal

Pada ginjal, terdapat istilah nefron yang artinya adalah suatu kesatuan fungsi dan struktur dari ginjal. Ginjal manusia merupakan tipe ginjal multilobus, nefronnya memiliki struktur mikroskopis yang identik dengan ginjal monolobus. Nefron dimulai dari glomerulus sampai tubulus kontortus distalis. Jumlah nefron pada tiap ginjal kurang lebih 1.300.000, bahkan ada yang memperkirakan sampai 4.000.000. Nefron disusun oleh korpuskulum renalis malphigi, tubulus kontortus proksimalis (TC I), ansa henle, dan Tubulus kontortus distalis (TC II).²⁶



Gambar 6. Histologi ginjal²⁷

2.2.2.1 Korpuskulum Renalis Malphigi

Korpuskulum renalis malphigi adalah segmen awal setiap nefron. Diameternya sekitar 200 μm dan terdiri atas seberkas kapiler, yaitu glomerulus, yang dikelilingi kapsul epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Pada korpuskulum renalis malphigi terjadi penyaringan darah melalui kapiler-kapiler glomerulus dan filtratnya ditampung pada rongga kapsular yang terletak diantara lapisan parietal dan visceral kapsula bowman. ²⁶

Pada korpuskulum renalis malphigi terdapat:

1. Kapiler-kapiler
2. Sel mesangium, merupakan epitel di saluran buntu yang meluas mengelilingi kapiler halus, disebut kapsula bowman pars visceral atau *glomerular epithelium*
3. Epitel yang mengelilinginya disebut kapsula bowman pars parietalis, serta ruang antara kapsula bowman pars visceralis dan pars parietalis yang disebut *Bowman's space*. ²⁶

2.2.2.2 Tubulus Kontortus Proksimalis (TC I)

Pada kutub urinarius di korpuskulum ginjal, epitel skuamus di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimalis berbentuk kuboid atau silindris rendah. Tubulus ini lebih panjang dari tubulus kontortus distal dan banyak ditemukan di daerah korteks dan bersifat cepat mengalami degenerasi post mortem sehingga sitoplasmanya menjadi

asidofil dan memiliki lebih banyak granula dibandingkan tubulus yang lain. Tubulus kontortus proksimalis mempunyai panjang mencapai 14 mm dengan diameter 60 μm . Tubulus kontortus proksimalis terdiri atas pars convolute dan pars recta. ²⁶

Struktur histologi TC I:

1. Epitelnya kolumnar atau piramid dengan bagian basal yang lebih lebar daripada bagian apeksnya
2. Batas sel tidak jelas
3. Pada permukaan sel terdapat *brush border*
4. Inti besar dan bulat, terletak agak ke arah basis
5. Membrana basalis terlihat jelas dengan pengecatan PAS
6. Membran sel di bagian basal mengadakan lipatan-lipatan ke dalam
7. Antara membran sel terdapat hubungan interdigitasi. ²⁶

Epitel TC I dapat berbentuk epitel rendah dengan lumen lebar dan bulat atau epitel tinggi dengan lumen sempit dan trianguler. Hal ini antara lain oleh karena berhubungan dengan fungsi dan aktivitas sel-sel tubuli dan banyaknya filtrat glomeruli di lumen tubuli yang mempengaruhi tekanan/distensi terhadap sel-sel tubuli. Jika filtrat meningkat sel rendah dan jika filtrat menurun sel tinggi. Fungsi utama sel ini adalah absorpsi sehingga permukaan selnya dengan mikroskop elektron banyak terlihat mempunyai microvilli, tampak seperti jari-jari menonjol ke lumen, untuk memperluas permukaan seperti pada usus. ²⁶

2.2.2.3 Ansa Henle

Ansa henle merupakan struktur berbentuk huruf U yang terdiri atas segmen tebal descendens, segmen tipis descendens, segmen tipis ascendens, dan segmen tebal ascendens. Segmen tebal memiliki struktur yang sangat mirip dengan tubulus kontortus distal. Di bagian luar medulla, segmen tebal descendens dengan diameter luar sekitar 60 μm , tiba-tiba menyempit sampai sekitar 12 μm dan melanjut sebagai segmen tipis descendens. Lumen di segmen nefron ini lebar karena dindingnya terdiri atas sel epitel skuamus dengan inti yang hanya sedikit menonjol ke dalam lumen. ²⁸

Henle descendens merupakan lanjutan bagian distal TC I yang jalannya lurus. Bagian ini masuk ke medulla dan tiba-tiba lumennya menyempit, sel-selnya menjadi skuamus. Mulai dari bagian ini dinamakan segmen tipis henle descendens. Struktur histologi mirip kapiler, namun memiliki saluran yang lebih lebar, kadang-kadang tubulus kolaps sehingga inti yang menonjol ke lumen bisa sampai bertemu. Pada kapiler kadang ditemukan eritrosit. Perbedaan dengan TC I antara lain lumen hanya dibatasi 2-3 sel skuamus, sitoplasma pucat, dan *brush border* tidak ditemukan. ²⁶

Pada henle ascendens, bagian pertama memiliki gambaran yang sama dengan segmen tipis henle descendens, kemudian tiba-tiba dindingnya menebal kembali dengan lumen yang lebih lebar. Bagian ini disebut segmen tebal dari henle ascendens yang mempunyai gambaran mirip tubulus kontortus distalis. Pada beberapa nefron dengan loop henle yang pendek, perubahan epitel dari segmen tipis ke segmen tebal terjadi sebelum membentuk henle ascenden. ²⁶

2.2.2.4 Tubulus Kontortus Distalis (TC II)

Setelah menempuh jarak tertentu, segmen tebal ansa henle menerobos korteks untuk mendekati glomerulus. Pada tempat dimana segmen tebal ini bersinggungan dengan glomerulus, sel-selnya menjadi lebih tinggi dan inti bertambah padat. Sel-sel ini disebut macula densa. TC II dimulai dari macula densa dan berakhir di tubulus kolektivus. Tubulus ini berkelok-kelok dan dilapisi epitel kuboid simpleks.^{26,28}

Perbedaan dengan tubulus kontortus proksimalis adalah:

1. Tubulus kontortus distalis lebih pendek
2. Pada diameter melintang, tubulus kontortus distalis memiliki lumen yang lebih lebar, permukaan lebih rata, sel lebih pendek, dan tidak memiliki *brush border*
3. Sel dan intinya lebih banyak dan lebih kecil
4. Sitoplasma lebih berwarna abu-abu
5. Batas antarsel lebih jelas dan antarmembran sel tidak mengadakan hubungan interdigitasi
6. Membran sel bagian basal membentuk lipatan yang lebih tinggi dan lebih banyak.²⁶

2.2.3 Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang sangat vital dalam kehidupan karena menjalankan beberapa fungsi penting untuk menjaga darah tetap bersih dan seimbang secara kimia. Fungsi-fungsinya yaitu:

1. Membuang sisa metabolisme dari darah

Setelah tubuh menggunakan makanan untuk energi dan perbaikan, sisa metabolismenya dibuang ke darah. Sisa metabolisme yang paling sering adalah ureum dan kreatinin, tetapi sebenarnya masih banyak substansi lain yang perlu untuk dibuang. Ginjal sangat vital keberadaannya dalam hal ini karena berperan sebagai penyaring agar tubuh bebas dari sisa metabolisme dan racun, serta dapat mengembalikan vitamin, asam amino, glukosa, hormon, dan substansi penting lainnya ke dalam sirkulasi darah. Ginjal menerima darah dalam jumlah banyak dan darah itu disaring oleh pembuluh darah khusus. Cairan yang sudah disaring tadi kemudian mengalami proses berikutnya yang kompleks melalui tubulus ginjal. Dalam hal ini, substansi yang penting bagi tubuh akan disimpan dan yang tidak penting akan dibuang. Hal ini penting untuk menjaga fungsi tubuh tetap normal. ^{29,30}

2. Air dan elektrolit

Semua sel di dalam tubuh membutuhkan komposisi garam (misalnya natrium dan kalium) dan pH yang seimbang di cairan ekstraselulernya. Ginjal berperan sangat penting untuk mempertahankan kondisi yang seimbang itu. Keseimbangan garam dan pH dipelihara oleh hormon-hormon yang bekerja di ginjal. ^{29,30}

Ginjal bereaksi terhadap pesan-pesan yang variasinya bergantung pada jumlah cairan yang diminum seseorang. Jika

seseorang kurang minum, cairan tubuh akan menjadi lebih pekat dan ginjal mengeluarkan urin yang lebih pekat juga. Jika seseorang minum berlebihan, cairan tubuh akan menjadi lebih encer dan ginjal akan mengeluarkan urin yang lebih encer juga. Mekanisme ini sangat efisien. Jika tubuh dalam kondisi seimbang, sekitar 80% cairan yang diminum akan dibuang dalam 1 jam.^{29,30}

Garam juga dipelihara dengan ketat. Jika seseorang memakan lebih banyak garam, kadarnya dalam darah akan meningkat dan orang itu akan menjadi haus dan minum air. Kelebihan garam dan air kemudian dibuang melalui urin. Sama dengan natrium, kelebihan kalium juga akan dikeluarkan oleh ginjal untuk menjaga kadarnya dalam cairan tubuh tetap berada dalam batas normal.^{29,30}

3. Fungsi endokrin

Ginjal menghasilkan beberapa hormon yang penting untuk fungsi vital dalam tubuh. Salah satunya renin, yang menjaga tekanan darah tetap normal. Jika tekanan darah menurun, renin dihasilkan untuk menghasilkan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah kecil sehingga meningkatkan tekanan darah. Jika ginjal tidak berfungsi secara normal, jumlah renin yang diproduksi dapat terlalu banyak sehingga meningkatkan tekanan darah sampai dapat terjadi hipertensi. Hal ini yang menjelaskan mengapa orang yang memiliki penyakit ginjal juga memiliki tekanan darah tinggi.^{29,30}

Eritropoietin merupakan salah satu hormon penting yang juga dihasilkan oleh ginjal, bekerja di sumsum tulang untuk meningkatkan produksi sel darah merah. Jika fungsi ginjal menurun, produksi hormon akan menurun sehingga produksi sel darah merah juga menurun dan terjadi anemia. Hal ini yang menjelaskan mengapa orang-orang dengan penyakit ginjal juga menderita anemia.^{29,30}

Vitamin D merupakan substansi yang penting untuk beberapa fungsi tubuh. Dalam asupan normal, vitamin D berada dalam bentuk tidak aktif dan perlu mengalami sedikit perubahan oleh ginjal sebelum beraksi dalam tubuh. Bentuk yang telah teraktivasi ini penting untuk penyerapan kalsium dalam usus, struktur normal tulang dan fungsi otot yang efektif. Pada orang dengan gangguan fungsi ginjal, sering ditemukan kadar kalsium yang rendah dalam darah, kadar vitamin D yang rendah sehingga terjadi kelemahan otot dan pelunakan tulang.

^{29,30}

2.2.4 Gambaran Histopatologi Tubulus Proximal Ginjal Akibat Merkuri

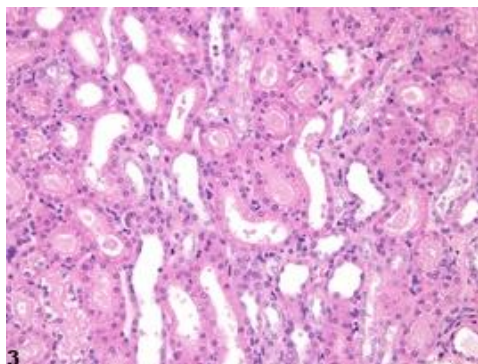
Pada kasus nefrotoksik, tubulus proksimal merupakan bagian ginjal yang paling mudah dan paling banyak mengalami kerusakan. Hal itu disebabkan epitelnya yang lemah dan mudah bocor sehingga aliran bahan nefrotoksik dapat dengan mudah menuju tubulus proksimal dan terakumulasi di dalamnya. Bagian ini juga merupakan pusat transpor segmental tubuler pada logam berat, anion, dan kation organik. Faktor akumulasi, toksisitas, dan reaksi zat nefrotoksik juga

berperan dalam terjadinya kerusakan tubulus proksimal ginjal. Oleh karena itu, tubulus proksimal merupakan tempat utama terjadinya toksisitas ginjal.^{31,32}

Perubahan gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal yang mungkin terjadi akibat merkuri, antara lain:

1. Dilatasi tubulus

Dilatasi (pelebaran) tubulus dapat terjadi oleh karena masuknya bahan-bahan xenobiotik, mekanisme sekunder, atau pathogenesis lain yang belum diketahui. Dilatasi juga dapat terjadi dari efek langsung racun ke epitel tubulus karena terkait dengan absorpsi dan sekresi. Mekanisme sekunder dapat disebabkan oleh obstruksi saluran kencing bagian bawah, deposit kristal tubulus, inflamasi interstitial atau fibrosis, dan nefropati kronik progresif.^{33,34}

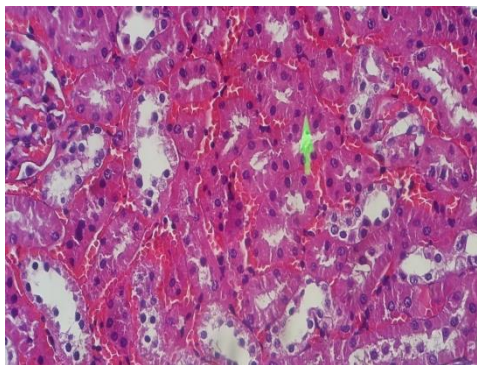


Gambar 7. Dilatasi tubulus³³

2. Degenerasi albuminosa

Memiliki nama lain degenerasi parenkimatososa, degenerasi keruh, dan *cloudly swelling*. Degenerasi albuminosa adalah degenerasi yang paling ringan derajatnya, bersifat reversibel. Memiliki tanda yaitu pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma akibat protein yang

mengendap. Kerusakan hanya terjadi pada sebagian kecil struktur sel. Kerusakan ini menyebabkan oksidasi sel terganggu, sehingga proses eliminasi air pun juga terganggu dan terjadi penimbunan air dalam sel. Degenerasi ini normal terjadi pada jaringan *post mortem*.³⁵

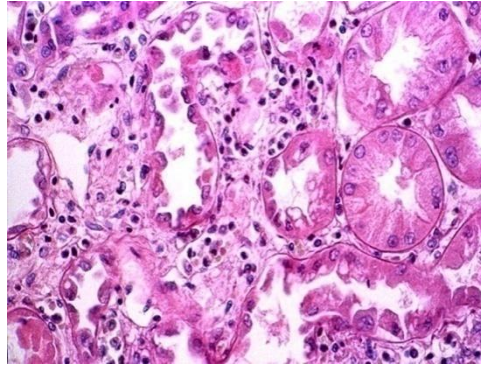


Gambar 8. Degenerasi albuminosa

3. Nekrosis sel tubulus (nekrosis tubular akut/NTA)

Nekrosis merupakan kematian sel jaringan akibat jejas saat individu masih hidup. Secara mikroskopik terjadi perubahan intinya yaitu hilangnya gambaran kromatin, inti menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (piknotik), inti terbagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis), dan inti pucat tidak nyata (kariolisis). Nekrosis dapat disebabkan bermacam-macam agen etiologi, antara lain racun kuat (misal fosfor, jamur beracun, arsen, dan lainnya), gangguan metabolisme (biasanya pada metabolisme protein), infeksi virus yang menyebabkan bentuk fluminan atau maligna virus. Jenis toksik sering disebabkan karena keracunan logam berat seperti merkuri, atau dengan senyawa organik

misalnya CCl_4 . Tubulus proksimal lebih terlibat dengan lumen ditempati detritus dari sel.^{33,34}

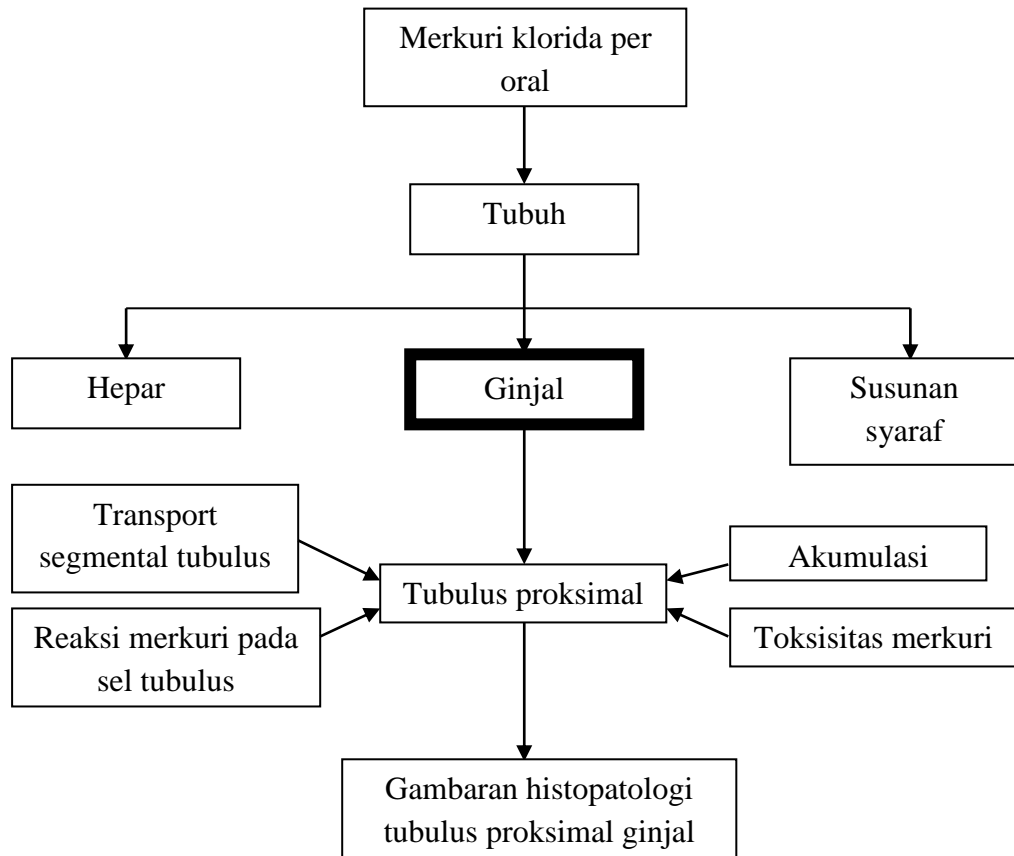


Gambar 9. Nekrosis sel tubulus³³

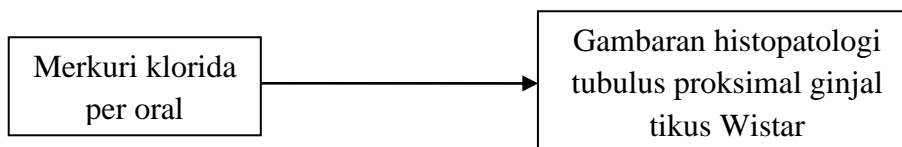
Tabel 3 Derajat kerusakan histopatologi ginjal

Jenis Kelainan Histopatologi	Derajat Kerusakan
-	0 (normal)
Dilatasi tubulus	1 (ringan)
Degenerasi albuminosa	2 (sedang)
Nekrosis sel tubulus	3 (berat)

2.3 Kerangka Teori



2.4 Kerangka Konsep



2.5 Hipotesis

2.5.1 Hipotesis Mayor

Pemberian merkuri klorida per oral menyebabkan perubahan gambaran histopatologi ginjal tikus *Wistar*.

2.5.4 Hipotesis Minor

1. Terdapat kelainan histopatologi ginjal tikus *Wistar* akibat pemberian merkuri klorida per oral.
2. Pemberian merkuri klorida per oral menyebabkan kelainan histopatologi berupa dilatasi tubulus pada ginjal tikus *Wistar*.
3. Pemberian merkuri klorida per oral menyebabkan kelainan histopatologi berupa degenerasi albuminosa pada ginjal tikus *Wistar*.
4. Pemberian merkuri klorida per oral menyebabkan kelainan histopatologi berupa nekrosis sel tubulus pada ginjal tikus *Wistar*.
5. Pemberian merkuri klorida per oral menyebabkan kerusakan histopatologi ginjal tikus *Wistar* derajat ringan sampai berat.

6. Terdapat hubungan dosis-respon, dimana semakin banyak jumlah paparan merkuri klorida per oral, maka semakin parah kerusakan ginjal tikus *Wistar* yang terjadi.