

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Merkuri

2.1.1.1 Definisi dan Sifat Fisiko-kimia

Merkuri atau raksa atau dalam bahasa latin disebut hydrargyrum adalah salah satu unsur kimia dengan nomor atom 80, berat atom 200,59 g/mol, titik beku -39°C dan titik didih $356,5^{\circ}\text{C}$. Unsur ini berwarna keperakan, berada dalam bentuk cair pada suhu ruang dan mudah menguap. Merkuri dapat larut dalam asam dan tahan terhadap basa^{13,14}.

Merkuri merupakan logam yang memiliki 3 bentuk: elemental, yang terdapat dalam bentuk gas dan cair; merkuri inorganik, termasuk mercurous chloride (HgCl), mercuric chloride (HgCl_2), mercuric acetate, dan mercuric sulfide ; merkuri organik, yang paling banyak diteliti dan ditemukan adalah methyl merkuri^{15,16}.

Nama	Mercury	Mercuric Chloride	Mercuric Sulfide	Mercurous Chloride
Struktur	Hg	$\text{Cl}^- \text{Hg}^{2+} \text{Cl}^-$	Hg=S	Cl—Hg—Hg—Cl
Rumus	Hg	HgCl ₂	HgS	Hg ₂ Cl ₂
Valensi	0	+2	+2	+1
Berat Molekul	200.59	271.50	232.66	472.09
Bentuk kimia	Elemental	Inorganik	Inorganik	Inorganik
Bentuk Fisik	Cairan	Solid	Solid	Solid
Toksistas	Tinggi	Sedang-Tinggi	Sedang-Tinggi	Rendah-Sedang

Nama	Mercury Nitrate	Mercury Asetate	Methylmercuric chloride	Methyl Mercury
Struktur				
Rumus	HgN ₂ O ₆	HgC ₄ H ₆ O ₄	CH ₃ HgCl	CH ₃ Hg
Valensi	+2	+2	+2	+2
Berat Molekul	324.60	318.68	251.10	215.66
Bentuk kimia	Inorganik	Organik	Organik	Organik
Bentuk Fisik	Solid	Solid	Solid	Solid
Toksistas	Sedang-Tinggi	Sedang	Sedang	Sedang-Tinggi

Tabel 2. Struktur dan sifat fisikokimia merkuri¹⁴

2.1.1.2 Mekanisme Toksisitas Merkuri di Tubuh

Ion merkuri memberikan efek toksik pada tubuh dengan cara presipitasi, inhibisi enzim, dan sifat korosifnya. Merkuri tidak hanya terikat pada golongan sulfhydryl tetapi juga pada golongan phosphoryl, carboxyl, amide, dan amine. Protein dan enzim sangat peka terhadap merkuri dan sekali terikat dengan merkuri maka kebanyakan protein akan menjadi tidak aktif

Toksisitas juga bergantung pada bentuk oksidatif dan kimiawi dari merkuri. Uap elemental merkuri yang larut lemak mudah melewati membran sel dan juga dapat dioksidasi menjadi bentuk inorganik yaitu Hg^{2+} yang dapat membentuk senyawa divalent yang bersifat sangat toksik. Bentuk garam mercuric atau Hg^{2+} lebih cepat diabsorpsi dan lebih berbahaya dibandingkan garam merkuro atau Hg^+ . Hanya 10 % dari merkuri inorganik yang diserap oleh saluran cerna sehingga 90% sisanya akan bersifat korosif terhadap mukosa saluran cerna.

Pada merkuri organik ada dua kelompok yaitu senyawa aryl merkuri dengan rantai panjang dan senyawa alkyl merkuri dengan rantai pendek. Dari kedua kelompok, senyawa alkyl merkuri lebih berbahaya bagi tubuh, contohnya adalah methyl merkuri. Merkuri organik ini akan diserap oleh saluran cerna kemudian didistribusi ke otak, hati, dan ginjal.²

2.1.1.3 Elemental Merkuri (Hg⁰)

Elemental merkuri mudah menguap pada suhu ruangan (25 °C) dan uap tersebut berbahaya bila terhirup manusia. Paparan tersebut dapat terjadi di laboratotium, tempat kerja maupun di rumah. Paparan di rumah dapat terjadi ketika termometer yang memakai merkuri sebagai penunjuk pecah maka selain susah untuk membereskan merkuri yang berceceran merceury tersebut akan segera menguap dan menjadi sumber paparan di sekitar. Di lingkungan kerja, paparan merkuri seringkali terjadi pada perusahaan chlorine-alkali, pabrik amalgam untuk gigi, lampu fluorosecent, pertambangan emas dan lain-lain karena itulah akhir-akhir ini merkuri sudah digantikan oleh teknologi lain yang lebih aman¹.

2.1.1.3.1 Toksikokinetik Elemental merkuri

The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) telah menetapkan batas paparan uap merkuri sebanyak 0,05 mg/ms di udara selama 40 jam / minggu. Bila terjadi paparan dalam waktu lama melebihi batas tersebut akan terjadi akumulasi yang berakibat pada keracunan. Elemental Merkuri di udara akan dihisap oleh paru sebanyak 74%². Bila merkuri tersebut masuk secara peroral maka hanya 0,1% yang akan diserap saluran cerna. Merkuri akan masuk ke dalam peredaran darah dan didistribusi ke dalam tubuh. Merkuri tersebut berbahaya karena bersifat larut lemak sehingga dapat dengan mudah melintasi sawar darah otak dan plasenta. Di dalam darah elemental merkuri akan

dioksidasi menjadi mercuric merkuri (Hg^{2+}) oleh katalase yang kemudian akan diuptake oleh otak. Uptake di otak sendiri dapat dipengaruhi dengan adanya Brain Glutathione (GSH) di mana penurunan 20 % kadar GSH akan meningkatkan merkuri di otak sebanyak 66%¹. Oksidasi tersebut bisa dihambat oleh alkohol. Waktu paruh elemental merkuri di tubuh orang dewasa kurang lebih 60 hari².

2.1.1.3.2 Toksikitas Elemental merkuri

Paparan akut pada konsentrasi tinggi bisa menyebabkan gangguan pernapasan seperti dyspnea, sedangkan pada paparan kronik biasanya akan menunjukkan gejala pada sistem saraf pusat seperti tremor, delusi, hilang ingatan dan gangguan kognitif. Bila paparan hanya sedikit biasanya gejala akan membaik dan hilang setelah paparan dihilangkan akan tetapi pada paparan dalam jumlah besar dapat memberikan efek permanen pada otak dan pada paparan jangka panjang dapat memberikan efek pada ginjal^{1,2}.

2.1.1.4 Merkuri Inorganik

Merkuri Inorganik sering digunakan pada bidang medis, kosmetik, antiseptik, dan krim pemutih kulit. Merkuri inorganik bisa terdapat dalam bentuk monovalent (Mercurous) dan divalent (Mercuric). Mercurous Chloride atau calomel (Hg_2Cl_2) masih digunakan sebagai pencakar di beberapa daerah. Calomel susah terlarut dalam air karena itu tidak dianggap begitu berbahaya.

Mercuric Chloride bersifat sangat toksik. Merkuri sulfida digunakan sebagai pigmen cat warna merah terang dan bahan antiseptik.^{1,2}

2.1.1.4.1 Toksikokinetik Merkuri Inorganik

Paparan merkuri inorganik terjadi melalui ingesti peroral dan kulit. Merkuri Inorganik terakumulasi terutama di ginjal dan kemudian di hepar¹. Mercurous Chloride hanya sedikit diserap dan beberapa diubah menjadi mercuric merkuri¹⁷. Dari dosis awal mercuric merkuri sekitar 7-15% diserap dengan waktu paruh \pm 41 hari. Studi pada binatang oleh Friberg menunjukkan bahwa 8 % dari Mercuric chloride yang dipaparkan melalui kulit dapat diserap dalam 5 jam. Oleh karena sifatnya yang cenderung larut air maka akumulasi mercuric merkuri paling banyak di ginjal¹. Waktu paruh merkuri inorganik di tubuh dewasa adalah 40 hari. Ekskresi utama dari merkuri inorganik dan organik adalah melalui feses dan beberapa akan mengalami siklus enterohepatik².

2.1.1.4.2 Toksisitas Merkuri Inorganik

Organ utama yang terkena pada paparan akut mercuric merkuri (HgCl_2) adalah saluran cerna dan ginjal. Presipitasi protein enterosit terjadi disertai nyeri perut, muntah, diare berdarah dengan potensi terjadinya necrosis pada mukosa usus. Hal ini dapat menyebabkan kematian oleh peritonitis, sepsis, ataupun shock hipovolemik¹. Pekerja yang mengalami paparan terus menerus terhadap kadar 0,05 Hg mg /m³ udara menunjukkan gejala nonspesifik berupa neurasthenia,

sedangkan pada kadar 0,1 – 0,2 mg/m³ menyebabkan tremor. Dosis fatal garam merkuri adalah 1 gr¹⁵. Efek paling utama dari Mercuric merkuri adalah necrosis tubular di ginjal dan autoimun glomerulonephritis yang diinduksi merkuri pada paparan kronik.¹

2.1.1.5 Merkuri Organik

Merkuri organik mempunyai kelompok alkyl dan phenyl sebagai komponen organik molekulnya. Phenyl merkuri terutama digunakan sebagai pengawet pada obat. Sedangkan kelompok alkyl berada di lingkungan dalam bentuk methyl dan ethyl merkuri. Zat ini mudah diabsorpsi melalui udara dan kontak dengan kulit, terlebih lagi zat ini dapat membahayakan tubuh walaupun hanya paparan dengan konsentrasi rendah^{2,17,18}.

2.1.1.5.1 Toksikokinetik Merkuri Organik

Merkuri organik lebih mudah diabsorpsi oleh saluran cerna karena sifatnya yang larut lemak. Merkuri organik yang paling sering menjadi sumber paparan adalah methyl merkuri. Zat ini sering ditemukan dalam ikan dan relatif stabil. Ethyl merkuri sama halnya dengan methyl merkuri akan tetapi memiliki waktu paruh 1/3 dari waktu paruh methyl merkuri. Penyerapan methyl merkuri hampir sama dengan penyerapan uap elemental merkuri yaitu sekitar 80%. Penyerapan merkuri melalui saluran cerna akibat konsumsi ikan yang terpapar sama dengan penyerapan melalui kulit. Saat memasuki peredaran darah, Methyl

merkuri terikat golongan sulfhydryl terutama pada sistein. Methyl merkuri akan mengendap di tubuh dan kadarnya akan mencapai keseimbangan antara darah dan tubuh pada hari keempat setelah paparan.

Konsentrasi methyl merkuri terjadi di otak, hati, ginjal, plasenta, dan fetus terutama otak dari fetus tersebut. Methyl merkuri yang mengendap akan perlahan mengalami demetilasi menjadi iorganic merkuri. Waktu paruh methyl merkuri di dalam tubuh manusia sekitar 65 hari dan kurang lebih 90% diekskresikan melalui feses. Beberapa mengalami siklus enterohepatik. Sekitar 20 % dari methyl merkuri akan dieksresikan pada ASI^{1,2,5}. Merkuri pada rambut dapat mencerminkan kadar methyl merkuri pada darah tetapi tidak untuk elemental merkuri karena itu Merkuri pada rambut bukan merupakan indeks yang baik mengingat waktu paruh methyl merkuri di darah yang sebentar¹³.

2.1.1.5.2 Toksisitas Merkuri Organik

Methyl merkuri yang beredar di tubuh dapat mengganggu fungsi-fungsi seluler ataupun subseluler. Merkuri dapat mengganggu transkripsi DNA dan sintesis protein, termasuk protein yang dibutuhkan dalam perkembangan otak, dengan menghancurkan retikulum endoplasma dan hilangnya ribosom. Afinitas merkuri terhadap golongan sulfhydryl pada kompleks oksidatif phosphorylasi mitokondria diduga berhubungan dengan kerusakan membran mitokondria yang dapat menyebabkan sindrom kelelahan kronik^{1,3,5}

Merkuri (Hg)	Elemental	Inorganik (garam merkuri)	Organik		
			Methyl mercury	Ethyl Mercury	Phenyl Mercury
Penggunaan	Amalgam gigi, thermometer, Tambang emas	Pengawet obat dan kosmetik	Terdapat di dalam jaringan ikat yang terkontaminasi	Vaksin (thiomersal)	Anti jamur, pembuatan kain
Rute Paparan	Inhalasi, ingesti, transplasental	Kulit, ingesti	Inhalasi, ingesti, transplasental	Parenteral, Transplasental	Inhalasi, ingesti
Absorpsi	Inhalasi 75- 85%, ingesti sedikit	Inhalasi 10% dan ingesti	Gastrointestinal 100%, inhalasi dan kulit sedikit	Parenteral 100%	Gastrointestinal 90%
Toksisitas	Paru, mata, kulit	Ginjal, Gastrointestinal	SSP, kardiovaskuler	SSP, kardiovaskuler	Hati, Ginjal
Transport	Ke Plasenta, SSP, ASI	Tidak ke plasenta dan SSP	Ke Plasenta, SSP, ASI	Ke Plasenta, SSP, ASI	Sedikit ke Plasenta, SSP

Tabel 3. Penggunaan, rute paparan, dan toksisitas merkuri³

2.1.1.6 Manifestasi Klinik Paparan Merkuri

Tanda dan gejala klinik dari keracunan merkuri tidak spesifik dan tergantung dari dosis, lama dan bentuk merkuri yang menjadi sumber paparan. Paparan akut sering pada inhalasi merkuri elemental atau ingesti merkuri inorganik, sedangkan paparan kronik sering pada paparan oleh merkuri organik.

Pada paparan akut yang disebabkan oleh inhalasi elemental merkuri akan terlihat simptom pada saluran pernafasan berupa sesak nafas, nyeri pleura, demam, kedinginan. Tanda lain yang dapat dilihat adalah stomatitis, muntah, kebingungan. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain emfisema atau fibrosis intersisial, pneumatocele, pneumothorax juga respiratory distress syndrome. Pada paparan akut oleh merkuri inorganik melalui peroral didapatkan mukosa keabu-abuan, feses berdarah, muntah, nyeri abdominal dan shock hipovolemik. Efek sistemik terjadi beberapa jam setelah paparan dan berlangsung selama beberapa hari seperti rasa logam di mulut, inflamasi mukosa, iritasi gingiva, nekrosis tubulus ginjal.

Pada paparan kronik akibat pekerjaan atau penggunaan obat yang mengandung merkuri akan terdapat gejala seperti anoreksia, turunnya BB, kelelahan otot. Merkuri elemental dan organik dapat masuk ke sistem saraf pusat dan mengganggu proses pada sinaps dan transmisi neuromuskular yang dapat menyebabkan degenerasi. Pada pasien akan didapatkan tremor pada ekstremitas, gingivitis dan erethism (kumpulan kelainan neuropsikiatri akibat intoksikasi merkuri seperti insomnia, ketidakstabilan emosi, depresi, hilang ingatan, dll). Tanda lain dapat berupa nyeri kepala, gangguan penglihatan, dan neuropati perifer. Acrodynia atau Pink Disease dapat terjadi karena alergi merkuri terutama inorganik dengan tanda eritema di telapak tangan dan kaki, rambut rontok, takikardi, kelemahan otot, insomnia, gangguan pencernaan. Pada konsumsi ikan terjadi paparan merkuri organik dan akan mengganggu sistem saraf pusat dengan

onset beberapa hari atau minggu setelah paparan. Gejala yang dirasakan berupa gangguan penglihatan dan pendengaran, parasthesia, gangguan mental, tremor, paralisis dan dapat berakibat kematian. Semua bentuk merkuri terutama metil merkuri dapat menembus plasenta dan bisa berakhir pada retardasi fetus atau aborsi spontan.^{2,15,19}

Sistem Target	Akut	Kronik	Jenis Merkuri
Kardiovaskuler	Hipertensi, palpitasi, shock hipovolemik	Hipertensi, takikardi	Organik
Paru	Sesak nafas, pneumonitis, edema, emfisema, intersisial fibrosis		Elemental
Saluran cerna	Mual, muntah, diare, darah pada tinja	Konstipasi, diare	Inorganik
Susunan Saraf Pusat	Tremor, lethargy, bingung, gangguan psikomotor dan EEG, konvulsi	Tremor, insomnia, depresi, hilang memori, nyeri kepala, neuropati	Organik
Kulit dan mukosa	Stomatitis, nyeri buccal, contact dermatiti, eritem	Gingivitis, alopecia, pink disease	Elemental
Hepar	Kenaikan serum enzim		Inorganik, Organik
Ginjal	Oliguria, anuria, hematuria, proteinuria	Poliuria, polydipsi, albuminuria	Inorganik
Reproduksi/Fetal	Aborsi spontan	Aborsi spontan, kerusakan otak pada fetus	Elemental, Organik
Muskuloskeletal	Nyeri lumbal	Kelemahan otot, tremor, paralisis	Organik
Lain-lain	Demam, rasa logam di mulut, bau mulut, merinding	Penurunan BB, photophobia, blushing	Gejala intoksikasi merkuri pada umumnya

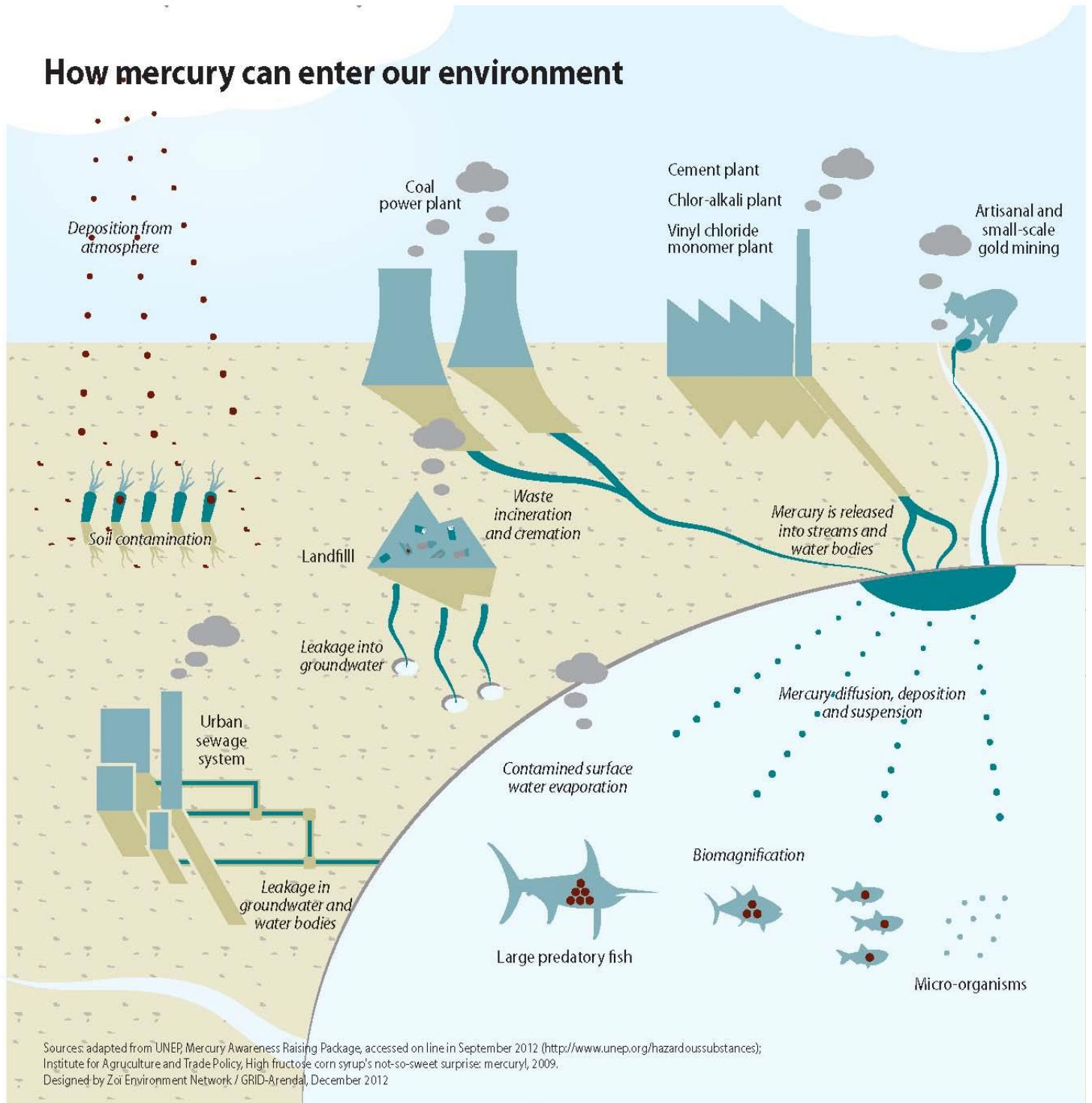
Tabel 4. Efek klinis paparan merkuri akut dan kronik pada organ yang terkena²

2.1.1.7 Siklus Merkuri

Merkuri alami berasal dari kerak bumi dengan konsentrasi sebesar 0,08 ppm. Merkuri tersebut akan bergabung dengan merkuri antropogenik (karena perbuatan manusia) di atmosfer dan kemudian terdisposisi kembali dengan proses presipitasi (hujan). Saat mencapai permukaan tanah, merkuri akan diikat menjadi merkuri organik dan inorganik.

Pada sistem perairan, logam merkuri akan mengalami oksidasi menjadi Hg^{2+} yang kemudian akan diubah menjadi metil merkuri oleh sulphate reducing bacteria (SRB). Proses ini berjalan optimal pada keadaan kurang oksigen seperti pada kedalaman lebih dari 5 meter, selain itu konsentrasi sulfida, derajat keasaman (semakin rendah pH maka semakin tinggi kecepatan perubahannya). Tetapi proses demetilasi metil merkuri dapat berlangsung di lingkungan aerob dan anaerob dengan baik. Proses ini terjadi dalam hitungan hari sampai beberapa minggu. Metil merkuri yang larut di air akan terserap mikroorganisme. Mikroorganisme tersebut akan dimakan ikan kecil, ikan kecil tersebut kemudian dimakan ikan besar begitu seterusnya sehingga terjadi bioakumulasi pada ikan yang akhirnya akan dimakan manusia. ^{13,20}

How mercury can enter our environment



Gambar 1. Siklus merkuri di lingkungan.²⁰

2.1.1.8 Pemeriksaan Laboratorium Merkuri

Paparan terhadap merkuri dapat diukur melalui sampel darah, urin, dan rambut. Pada sampel urin nilai normalnya adalah 10 -20 μg /24 jam. Eksresi merkuri pada urin merupakan indikator yang baik terhadap paparan merkuri inorganik dan elemental merkuri, tetapi tidak untuk merkuri organik. Pada kadar merkuri dalam urin yang melebihi 100 $\mu\text{g/L}$ sering didapatkan gangguan sistem saraf. Kadar merkuri dalam urin yang melebihi 800 $\mu\text{g/L}$ biasanya ditemukan pada kasus kematian.

Rambut memiliki kandungan sulfhydryl yang tinggi di mana merkuri membentuk ikatan kovalen dengan sulfur sehingga rambut dapat digunakan untuk diagnostik akan tetapi angka positif palsu sangat tinggi sehingga sebaiknya dilakukan bersama pemeriksaan lain. Nilai normal kadar merkuri di rambut di bawah 10 mg/kg. Konsentrasi merkuri pada ibu yang melebihi 10 ppm dapat meningkatkan resiko defisit neurologi pada keturunannya.

Pada umumnya kadar merkuri dalam darah berguna pada kasus paparan akut dan untuk membedakan apakah penyebabnya merkuri organik atau inorganik. Kadar merkuri dalam darah biasanya $< 10 \mu\text{g/L}$ pada individu yang tidak terkena paparan. Pada merkuri inorganik pengukuran lewat darah hanya akurat bila pengukuran dilakukan setelah ingesti akut karena merkuri inorganik akan didistribusi ke jaringan tubuh.^{2,13,15}

2.1.2 Hepar

2.1.2.1 Anatomi Hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar di dalam tubuh, dan merupakan organ terbesar setelah kulit. Hepar mengisi sebagian besar rongga hypochondrium kanan dan epigastrium dan memanjang ke regio hypochondrium kiri di sebelah inferior diafragma. Hepar memiliki berat kira-kira 1500 g dan pada orang dewasa memiliki berat sekitar 2,5 % dari berat badan.

Dari sebelah luar, hepar di bagi menjadi 2 lobus anatomis dan 2 lobus tambahan berdasarkan refleksi peritoneum permukaannya, fissura yang terbentuk sehubungan refleksinya dan pembuluh darah yang melayani hepar dan vesica biliaris. Fissura sagitalis sinistra memisahkan lobus dextra dan sinistra. Pada permukaan viscera, fissura sagitalis sinistra dan dextra mengelilingi, sedangkan porta hepatis transversalis membatasi lobus quadratus di anterior dan inferior serta lobus caudatus di posterior dan superior. Memiliki lapisan jaringan ikat tipis yang disebut kapsula Glisson, dan pada bagian luarnya ditutupi oleh peritoneum.

Hepar mempunyai suplai darah ganda. Yang pertama adalah vena porta, vena yang terbentuk dari vena lienalis dan mesenterica superior ini membawa 75-80 % darah ke hepar. Darah pada vena porta mengandung 40 % oksigen lebih banyak untuk mempertahankan parenkim hepar, selain itu juga membawa semua zat yang diabsorpsi saluran pencernaan kecuali lipid (melalui sistem limfatik) ke sinusoid hepar. Suplai kedua berdasar dari arteria hepatica yang membawa 20-

25% darah yang diterima hepar dan mendistribusikan ke struktur-struktur non-parenkimal seperti duktus biliaris intrahepatik. Vena yang membawa darah keluar dari hepar menuju vena cava inferior adalah vena hepatica yang merupakan penyatuan vena-vena pengumpul yang mendrainase vena centralis pada parenkim.

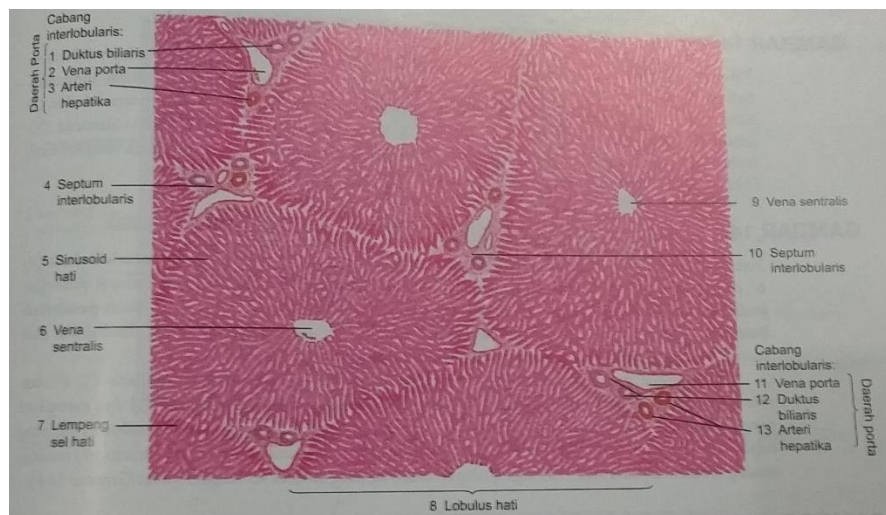
Persarafan pada hepar berasal dari plexus hepaticus, derivatif dari plexus coeliacus. Plexus hepaticus terdiri dari serat simpatis (plexus coeliacus) dan parasimpatis (truncus vagalis anterior dan posterior). Serabut saraf ini menyertai pembuluh dan duktus biliaris trias porta.²¹

2.1.2.2 Histologi Hepar

Hepar terdiri dari sel hepatosit, sel berbentuk segi 4 atau 5 dengan inti 1 atau 2 bulat warna biru violet di tengah, dan sitoplasma merah muda (HE). tersusun radier dengan pusatnya vena sentralis. Antara barisan hepatosit terdapat rongga saluran sinusoid berdinding endotel. Di antara endotel sinusoid dan hepatosit terdapat Celah Disse yang memungkinkan pertukaran makromolekul. Selain itu pada sinusoid terdapat Sel Kupffer pada permukaan lumen endotel. Sel ini memiliki fungsi untuk memfagosit eritrosit tua, hemoglobin dan mensekresi sitokin. Susunan sel hepatosit membentuk lobulus yang dipisahkan oleh jaringan ikat yaitu septum interlobularis. Pembuluh darah pada hepar terdapat pada jaringan ikat di sudut-sudut lobulus dan membentuk trigonum Kiernan atau Area

Porta. Pada Area porta dapat ditemukan cabang intralobularis arteri hepatica, cabang vena porta, dan duktus biliaris.

Bagian fungsional dari hepar disebut sebagai lobulus portal, yang terdiri dari 3 lobulus klasik (unit terkecil hepar atau lobulus hepar) dan ditengahnya terdapat duktus interlobularis. Pada hepar terdapat unit fungsional terkecil yang disebut asinus hepar. Asinus hepar adalah bagian dari hepar yang terletak diantara vena sentralis. Asinus hepar memiliki cabang terminal arteri hepatica, vena porta dan system duktuli biliaris.²²



Gambar 2. Histologi Hati pada manusia potongan transversal, pulasan HE²²

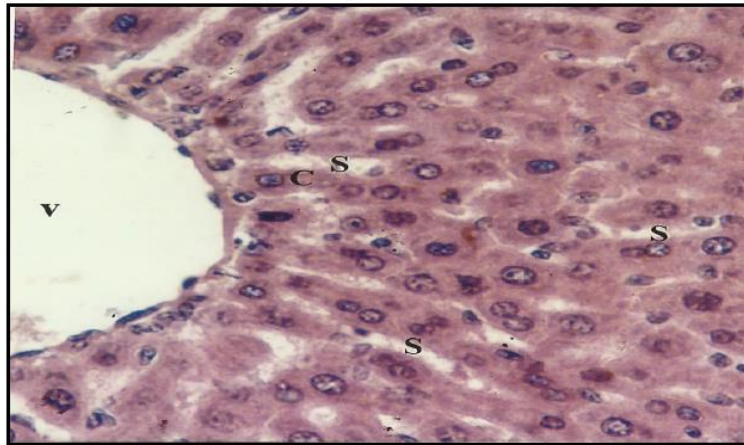


Figure 1. A photo micrograph of a liver section of a rat in the control group showing: normal central vein (V) normal arrangement in of liver cords. The hepatocytes (C) are seen radiating from the central vein and separated from each other by normal irregular blood sinusoids (S) (Hx & E. \times 400).

Gambar 3. Histologi hati pada tikus, pengecatan HE²³

2.1.2.3 Fisiologi Hepar

Hepar adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh. Perannya di sistem pencernaan adalah sekresi garam empedu untuk membantu pencernaan dan penyerapan lemak. Selain itu fungsi hati antara lain:

- a. Memproses secara metabolis karbohidrat, protein dan lemak yang diserap saluran cerna
- b. Mendetoksifikasi atau mengurai zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain. Bila terdapat zat toksik, maka akan terjadi transformasi zat-zat berbahaya melalui proses yang dialami adalah proses oksidasi, reduksi, hidrolisis dan konjugasi. dan akhirnya akan diekskresi lewat ginjal.

- c. Membentuk protein plasma, protein untuk pembekuan darah (faktor I, II, V, VII, VIII, IX, X) , protein pengangkut hormon steroid, tiroid dan kolesterol dalam darah
- d. Menyimpan glikogen (untuk menjaga kadar gula), lemak, besi, tembaga dan vitamin A, D, E, K, dan vitamin B12.
- e. Mengaktifkan vitamin D bersama ginjal
- f. Mengeluarkan bakteri dan sel darah merah tua (oleh sel Kupffer)
- g. Mengekskresikan kolesterol dan bilirubin, produk hasil penguraian sel darah merah tua.
- h. Mensekresikan dan menginaktifkan aldosteron, glukokortikoid, estrogen, testosteron dan progesteron. ⁷

2.1.2.4 Patologi Hepar

Dari sudut pandang patologik, hati mempunyai ragam respon yang terbatas terhadap cedera. Berikut proses dan istilah morfologik yang digunakan untuk menjelaskannya:

- a. Peradangan

Cedera hepatosit yang menyebabkan influks sel radang (akut ataupun kronis) ke hati disebut hepatitis. Serangan pada sel hati yang mengekspresikan antigen oleh sel T yang telah tersensitisasi merupakan penyebab umum kerusakan sel hati. Jika hepatosit rusak maka akan ditelan makrofag penyapu dan

membentuk gumpalan sel radang di parenkim. Ditandai dengan ditemukannya sel fagosit seperti monosit dan sel polimorfonuklear.²⁴

b. Degenerasi

Degenerasi paling ringan dan reversibel adalah degenerasi albuminosa/parenkimatosisa atau cloudy swelling di mana terjadi pembengkakan dan kekeruhan akibat endapan protein sehingga mengganggu oksidasi sel dan eliminasi air.²⁵

Kerusakan akibat gangguan toksis dapat mengganggu pengaturan ion dan volume akibat kehilangan ATP yang menyebabkan pembengkakan hepatosit sehingga tampak edem dengan sitoplasma ireguler bergumpal dan rongga jernih yang lebar yang disebut degenerasi balon.²⁶

Bila terjadi akumulasi lemak di hepatosit maka disebut steatosis. Steatosis ada dua macam yaitu steatosis mikrovesikular di mana butir-butir halus lemak tidak menggeser nukleus dan steatosis makrovesikular di mana ada satu butiran besar yang menggeser nukleus.²⁴

c. Fibrosis

Jaringan fibrosa terbentuk sebagai respon terhadap peradangan atau gangguan toksik langsung ke hati. Pengendapan kolagen akan menyebabkan gangguan permanen pada aliran darah hati dan perfusi hepatosit. Awalnya di sekitar saluran porta atau vena sentralis kemudian untai-untai fibrosa menghubungkan regio hati, proses ini disebut bridging fibrosis. Fibrosis bersifat

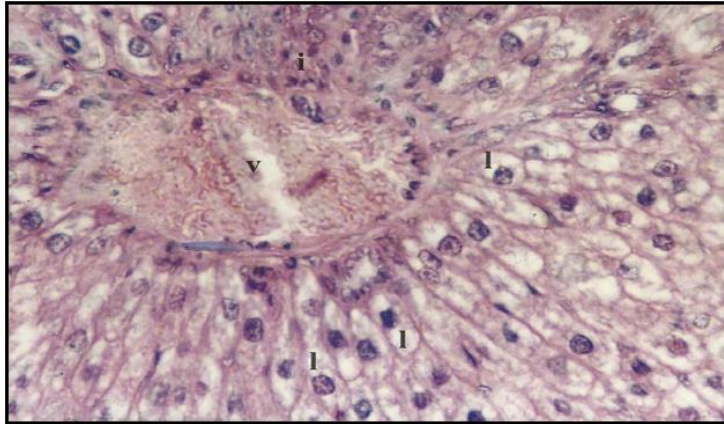
ireversibel dan bila berlanjut maka hati akan terbagi menjadi nodus hepatosit yang regenerasi dan dikelilingi jaringan parut yaitu sirosis²⁴

d. Nekrosis

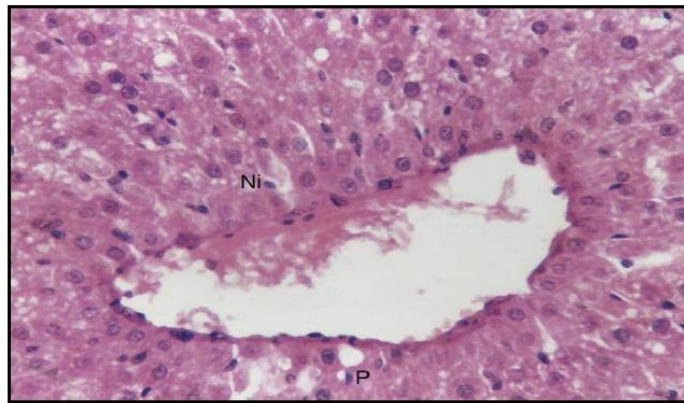
Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Nekrosis ditandai dengan perubahan pada morfologi, inti sel yang mengecil atau piknotik, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat.

Pada iskemia dan reaksi obat atau toksin terjadi nekrosis sentrilobularis (di sekitar vena sentralis), midzonal dan periporta murni jarang terjadi. Bila meluas ke lobulus yang berdekatan dalam pola porta-porta, sentral-portal atau sentral-sentral dapat terjadi bridging necrosis. Nekrosis submasif di mana terjadi kerusakan keseluruhan lobulu dan nekrosis masif yaitu nekrosis yang terjadi pada sebagian besar parenkim hati yang biasanya disertai gagal hati.

Bentuk nekrosis bermacam-macam. Pertama, Nekrosis koagulativa akibat gangguan enzim sehingga kehilangan fungsi sel. Kedua, nekrosis likuefaktif akibat enzim hidrofilik sehingga terjadi pencairan jaringan. Ketiga, nekrosis kaseosa yaitu nekrosis yang kenyal seperti keju dan terdapat masa amorf yang eosinofilik^{24,25}



Gambar 4. Peradangan pada hepar (i) dan vakuolasi hepatosit (l)²³



Gambar 5. Nekrosis pada hepar (Ni) disertai sel hepatosit dengan inti piknotik (P), HE²³

Untuk mengukur perubahan mikroskopis sel hepar, maka digunakan system skoring yang mengacu pada system *Scoring Histopahtology Manja Roenigk* :

Roenigk Grade	Fatty Change	Nuclear Pleomorphism	Necroinflammatory damage	Fibrosis
I	Mild or none	Mild or none	Mild or none	None
II	Moderate or severe	Moderate or severe	Moderate or severe portal inflammation	None
IIIa	With or without	With or without	With or without	Mild
IIIb	With or without	With or without	With or without	Moderate or severe
IV	With or without	With or without	With or without	Chirosis

Tabel 4. *Scoring Histopahtology Manja Roenigk*²⁷

1. Grade 1 = sel hepar normal
Tampak sel berbentuk polygonal, sitoplasma berwarna merah homogen, dinding sel berbatas tegas.
2. Grade 2 = degenerasi parenkimatosia
Pembengkakan sel disertai sitoplasma keruh dan bergranula.
3. Grade 3= degenerasi hidropik
Tampak sel sembab, terdapat akumulasi cairan dan terdapat banyak vakuola.
4. Grade 4 = nekrosis
Merupakan kerusakan permanen sel atau kematian sel.²⁷

2.1.2.5 Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kerusakan Hepar

a. Obat dan Dosis

Beberapa obat yang bersifat hepatotoksik asetaminofen, tetrasiklin, kloramfenikol, metildopa, dan lain sebagainya. Kerusakan dapat berupa lesi ultrastruktur atau biokimia sampai nekrosis yang luas. Dosis yang tinggi dapat memperbesar kerusakan pada sel-sel hepar.²⁴

b. Nutrisi

Malnutrisi dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel hepar selain itu konsumsi lemak yang bersamaan dengan zat toksik juga dapat menyebabkan perlemakan pada hepar, karena hepar akan mengutamakan eliminasi zat toksik akibatnya metabolisme lemak menjadi terganggu.²⁴

c. Usia

Pada neonatus, sel-sel hepar belum berfungsi seutuhnya sehingga metabolisme di hepar pun belum sempurna. Sedangkan pada orang tua, terjadi kemunduran pada fungsi fisiologis tubuh, sehingga aliran darah ke hepar berkurang dan metabolisme pun terganggu.²⁴

d. Penyakit

Penyakit seperti hepatitis dan sindroma Reye serta kolestasis akan menyebabkan gangguan pada metabolisme di hepar, terutama pada hal biotransformasi zat.²⁴

e. Alkohol dan zat toksik

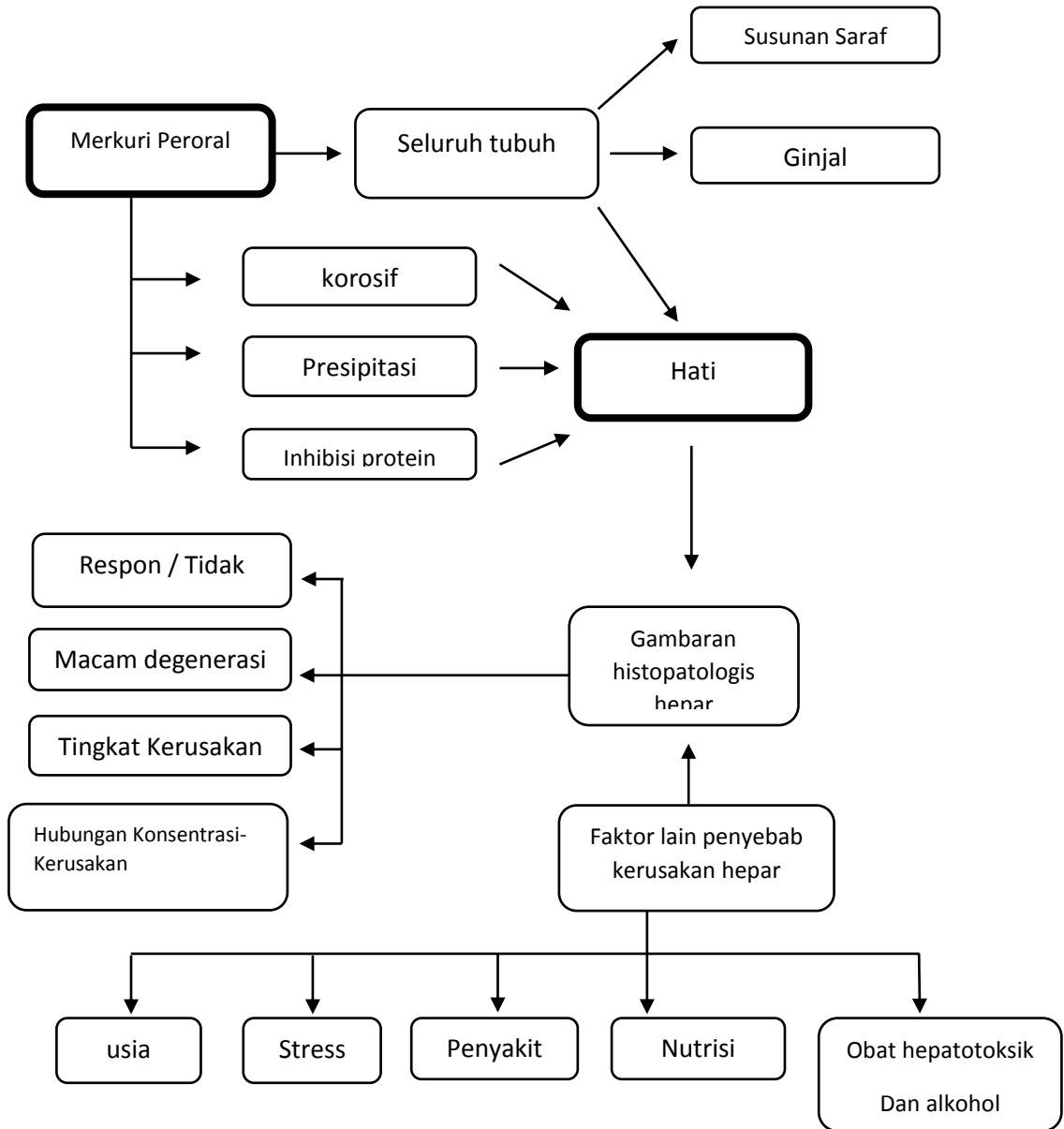
Zat antara pada metabolisme alkohol adalah asetaldehid yang dapat menyebabkan kelainan morfologik pada sel hepar. Kelainan tersebut disebabkan karena rusaknya membran sel serta sitoskeletonnya. Alkohol juga dapat menyebabkan perlemakan pada hepar.

Beberapa zat toksik yang berbahaya bagi hepar antara lain etanol, bromobenzen dan karbon tetraklorida. Zat tersebut menyebabkan perlemakan mikrovesikuler, nekrosis sentrilobulus dan nekrosis masif pada hepar.²⁴

2.1.5.6 Stress

Stress akan meningkatkan hormon kortisol dan menekan proliferasi leukosit, sehingga imunitas tubuh berkurang serta terjadi penekanan sel Natural Killer (NK), sehingga sel NK sukar masuk ke hepar. Sel NK tidak mampu membunuh virus dan benda asing pada hepar, sehingga meningkatkan risiko kerusakan pada hepar.²⁴

2.2 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

Pada penelitian yang akan dilakukan, akan dilakukan juga pengontrolan terhadap beberapa variabel yang dapat berpengaruh sehingga tidak terjadi kerancuan dalam penelitian karena variabel tersebut tidak ingin diteliti dalam penelitian ini. Oleh karena itu, akan dilakukan elaborasi variabel sebagai berikut:

a. Stress

Stress dapat mempengaruhi kerusakan hepar. Pengaruh stress ditiadakan dalam penelitian karena tingkat psikologi tikus sulit untuk diukur, untuk semua tikus akan diberi perlakuan sama dan diamati dari awal penelitian sampai akhir, sehingga dapat dianggap memiliki tingkat stress yang sama.

b. Usia

Terjadinya nekrosis neuron dapat terjadi seiring bertambahnya usia, untuk itu tikus yang akan digunakan sebagai sampel adalah tikus dengan usia yang sama yaitu antara 2-3 bulan.

c. Penyakit pada organ hepar

Salah satu kriteria inklusi pada penelitian ini adalah keadaan sehat pada sampel, yang ditandai tikus yang aktif, tidak memiliki gangguan makan, keadaan fisik normal sehingga faktor penyakit organ hepar dapat dihilangkan pada penelitian ini.

d. Nutrisi

Pengaruh nutrisi dihilangkan dalam penelitian dengan pemberian makanan dan minuman yang sama (*ad libitum*) pada tikus sehingga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna

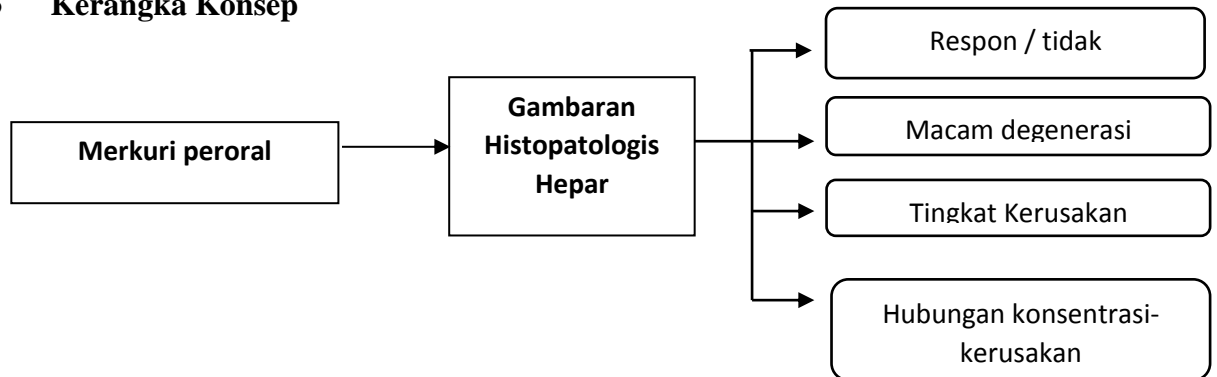
e. Jenis kelamin

Tikus yang akan digunakan untuk penelitian adalah tikus dengan jenis kelamin jantan, sehingga tidak akan didapatkan perbedaan jenis kelamin

f. Zat toksik

Tikus yang akan diteliti akan diberikan paparan zat toksik yang sama yaitu mercuric chloride pada air minum dengan dosis 20 mg/kg BB dan 10 mg/kg BB selama 14 hari dan tidak diberikan paparan ataupun manipulasi obat dan zat yang akan mengganggu fungsi hepar seperti alkohol.

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 7 Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

2.4.1. Hipotesis mayor

Pemberian merkuri peroral akan menyebabkan kelainan gambaran histopatologi pada hepar tikus Wistar

2.4.2. Hipotesis minor

- a) Pemberian merkuri peroral dengan dosis 20 mg/kg BB dan 10 mg/kg BB dapat menyebabkan perubahan gambaran histopatologi berupa kelainan sel hepatosit, kerusakan inflamasi-nekrosis dan fibrosis.
- b) Pemberian merkuri peroral dengan konsentrasi dosis 20 mg/kg BB dan 10 mg/kg BB dapat menyebabkan kerusakan sel hati pada tingkat grade 2 (degenerasi sel parenkimatososa), grade 3 (degenerasi hidropik) atau grade 4 (nekrosis).
- c) Pada pemberian merkuri peroral dengan dosis 20 mg/kg BB akan menyebabkan perubahan gambaran histopatologi pada hepar dengan tingkat kerusakan yang lebih tinggi dibandingkan gambaran pada kelompok kontrol
- d) Pada pemberian merkuri peroral dengan dosis 10 mg/kg BB akan menyebabkan perubahan gambaran histopatologi pada hepar dengan tingkat kerusakan yang lebih tinggi dibandingkan dengan gambaran pada kelompok kontrol.
- e) Pada pemberian merkuri peroral dosis 20 mg/kg BB akan menyebabkan perubahan gambaran histopatologi pada hepar dengan tingkat kerusakan yang lebih tinggi dibandingkan gambaran pada kelompok perlakuan coba dengan dosis 10 mg/kg BB