



**PENGARUH PEMBERIAN KOPI DOSIS BERTINGKAT
PER ORAL SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI
GINJAL TIKUS WISTAR**

LAPORAN AKHIR KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :
Bekti Ciptaning Gerhastuti
G2A005036

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

HALAMAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH PEMBERIAN KOPI DOSIS BERTINGKAT
PER ORAL SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI
GINJAL TIKUS WISTAR

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

BEKTI CIPTANING GERHASTUTI

NIM. G2A005036

Telah dipertahankan di depan tim penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Umum Universitas Diponegoro Semarang
Pada tanggal 21 Agustus 2009

Tim Penguji

Ketua Penguji,

Penguji,

dr. Udadi Sadhana, M.Kes. Sp. PA

NIP. 131 967 650

dr. Ika Pawitra M., M.Kes. Sp. PA

NIP. 131 875 465

Pembimbing,

dr. Akhmad Ismail, M.Si. Med

NIP : 132 163 894

AFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Daftar Isi	iii
Abstrak	vi
Daftar Tabel.....	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Lampiran	x
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Kopi	6
2.2. Ginjal	9
2.2.1. Fisiologi Ginjal	9
2.2.2. Anatomi Ginjal	12
2.2.3. Histologi Ginjal	15
2.2.4. Patologi Ginjal	19
2.2.5. Hubungan Ginjal dan Kopi.....	20
2.3. Kerangka Teori	22

2.4. Kerangka Konsep	23
2.5. Hipotesis	23
BAB 3. METODE PENELITIAN	24
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	24
3.1.1. Ruang Lingkup Keilmuan	24
3.1.2. Ruang Lingkup Tempat	24
3.1.3. Ruang Lingkup Waktu	24
3.2. Jenis Penelitian	24
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	24
3.3.1. Populasi	24
3.3.2. Sampel	25
3.4. Bahan dan Alat	26
3.4.1. Bahan	26
3.4.2. Alat	27
3.5. Diagram Alur Kerja.....	28
3.6. Variabel Penelitian	29
3.6.1. Variabel Bebas	29
3.6.2. Variable Tergantung	29
3.7. Data yang Dikumpulkan	29
3.8. Cara Pengumpulan Data	29
3.9. Pengolahan dan Analisis Data	30
3.10. Definisi Operasional	31
BAB 4 HASIL PENELITIAN	32

BAB 5 PEMBAHASAN	35
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	43
6.1. Kesimpulan	43
6.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Peroral selama 30 Hari terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus Wistar

Bekti Ciptaning Gerhastuti¹⁾, Akhmad Ismail²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: Kopi adalah salah satu minuman dunia yang paling populer saat ini. Efek negatif dan positif kopi terhadap kesehatan masih menjadi perdebatan. Hal tersebut berkaitan dengan efek kafein dan *caffeic acid* yang terkandung di dalamnya bagi kesehatan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian kopi dosis bertingkat selama 30 hari terhadap gambaran histologi ginjal tikus Wistar.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only control group design*. Jumlah sampel 20 dan dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1, P2, dan P3 diberi larutan kopi sebanyak satu kali peroral selama 30 hari dengan sonde 0,36 ml, 1,08 ml, dan 2,16 ml. Pada hari ke-31 tikus diternimanasasi. Setelah itu dilakukan pembuatan preparat histologi ginjal menggunakan pengecatan HE untuk melihat gambaran mikroskopis tubulus proksimal ginjal. Data yang dikumpulkan dianalisis dengan ANOVA kemudian dilanjutkan dengan *post hoc test*.

Hasil: Hasil studi menunjukkan tidak adanya kerusakan tubulus proksimal yang berbeda bermakna pada kelompok P1 dibanding kelompok kontrol ($p>0,05$). Sedangkan pada kelompok P2 dan P3 terdapat kerusakan tubulus proksimal yang berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p<0,05$).

Kesimpulan: Pemberian kopi dengan dosis 0,36 ml belum menimbulkan perubahan gambaran histologi ginjal tikus Wistar, sedangkan pada dosis 1,08 ml menimbulkan perubahan gambaran histologi ginjal tikus Wistar. Pada setiap kelompok perlakuan terdapat perubahan gambaran histologi tubulus proksimal yang bermakna.

Kata Kunci: Kopi, kafein, *caffeic acid*, gambaran histologi ginjal, tubulus proksimal

¹⁾Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

ABSTRACT

Background: coffee is the one of the most popular beverage in the world. The positive and negative health effects of coffee was still in debating. It is related to caffeine and caffeic acid in coffee to the health effect. The objective of this research was to acknowledge the effects of the coffee in increasing doses until 30 days on kidney histological appearance of Wistar rat .

Method: The research study used the post test only control group design. The sample was 20 Wistar rats and randomized into 4 groups. K group, which was aquades given was the control. Every P1, P2, and P3 was only one times given by each coffee solution peroral until 30 days with sonde 0,36 ml, 1,08 ml, and 2,16 ml. In the 31th day the rats were terminated. As the following the kidneys were sliced with HE stain. The proximal convulated tubules of Wistar rat's kidney were examined. Data were analyzed with ANOVA then continued by post hoc test.

Result: It was not shown that the damage of proximal convulated tubules in P1 group were significantly higher than the control ($p > 0,05$), but in the other threaten groups were significantly higher than the control ($p < 0,05$).

Conclusion: Coffee can not cause changes on renal tubular of Wistar rat at dose 0,36 ml, but such changes appear on dose 1,08 ml. There are significantly differences in changes on renal tubular of threaten groups.

Keywords: Coffee, caffeine, caffeic acid, kidney histological appearance, proximal convulated tubules

¹⁾ Student of Medical Faculty Diponegoro University

²⁾ Lecturer of Department of histology, Medical Faculty
Diponegoro University

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Deskripsi Persentase Kerusakan Tubulus Proksimal.

Tabel 2 : Uji Statistik Perbandingan Antarkelompok.

DAFTAR GAMBAR

Grafik 1 : *Box-plot* jumlah kerusakan tubulus ginjal.

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Penentuan Dosis Konversi
- Lampiran 2 : Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Wistar
- Lampiran 3 : Tabel Persentase Jumlah Tubulus Proksimal yang Mengalami Kerusakan
- Lampiran 4 : Hasil Pengolahan Data

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kopi adalah salah satu minuman dunia yang paling populer saat ini. Kopi telah dikonsumsi oleh manusia sejak abad IX, ketika tanaman ini ditemukan pertama kali di dataran tinggi Ethiopia. Sebaran budidaya tanaman kopi luas, hal ini membuat tanaman ini sangat populer dalam kehidupan masyarakat. Penggunaan kopi semakin meningkat seiring dengan kemajuan pengolahan dan penyajian kopi yang mempengaruhi kualitas dan kenikmatan kopi.¹ Di dalam kopi terkandung suatu zat yang disebut kafein. Zat tersebut memiliki efek dapat mengurangi kantuk dan rasa lelah, meningkatkan kesadaran, serta membuat daya pikir menjadi lebih cepat dan jernih.^{2,3} Oleh karena efek tersebut, kopi sering dikonsumsi oleh orang-orang yang melakukan konsentrasi kerja dalam waktu yang lama.³

Banyak studi yang meneliti efek konsumsi kopi terhadap kondisi medis tertentu. Efek negatif dan positif kopi terhadap kesehatan masih menjadi perdebatan.¹ Beberapa efek positif tersebut antara lain; menurunkan resiko penyakit Alzheimer,^{1,4} Parkinson,^{1,5} Diabetes mellitus tipe 2,^{1,6} sirosis hati,^{1,7} serta menurunkan asam urat darah.⁸ Efek negatif kopi antara lain; mengganggu absorpsi besi, menyebabkan anemia defisiensi besi,¹ ulkus peptikum, esophagitis erosif, dan gastroesophageal refluks.^{1,9} Efek negatif dan positif tersebut

diperkirakan ada hubungannya dengan kafein. Kopi juga mempunyai kandungan antioksidan yang mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas.^{1,3}

Secara farmakokinetik, zat yang masuk ke tubuh, termasuk kopi akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Ginjal merupakan organ ekskresi utama yang sangat penting untuk mengeluarkan sisa-sisa metabolisme, termasuk zat-zat toksik yang tidak sengaja masuk ke dalam tubuh.^{10,11}

Ginjal merupakan organ kedua setelah hepar, yang paling sering menjadi sasaran perusakan oleh zat – zat kimia. Hal ini disebabkan banyak zat kimia yang diekskresi melalui urin. Selain itu, ginjal juga menerima aliran darah yang besar dan glomerulus ginjal mempunyai area permukaan luas yang memungkinkan terjadinya paparan dengan zat kimia. Kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasikan larutan dan substansi juga menjadikan ginjal rentan terhadap perusakan oleh zat kimia.¹²

Salah satu bagian ginjal yang paling sering terjadi kerusakan disebabkan zat kimia adalah tubulus proksimal. Tubulus proksimal peka terhadap anoksia dan mudah hancur karena keracunan akibat kontak dengan bahan-bahan yang diekskresikan melalui ginjal. Kerusakan yang sering terjadi adalah nekrosis tubulus dan hiperplasi atau hipoplasia tubulus. Bagian lain dari ginjal yang dapat terkena kerusakan adalah loop Henle dan glomerulus.¹²

Perubahan morfologi sebagai akibat jejas *nonletal* sel dinamakan degenerasi atau jejas reversibel. Perubahan tersebut antara lain pembengkakan sel dan perubahan berlemak. Dalam hal ini, hubungannya dengan paparan zat kimia terhadap ginjal, menyebabkan pembengkakan sel epitel tubulus proksimal dan tubulus distal ginjal. Pada jejas tahap lanjut dapat menyebabkan nekrosis tubulus

yang ditandai dengan kerusakan inti sel tubulus berupa *kariolisis*, *piknosis*, ataupun *karioreksis*.¹³

Antioksidan utama dalam kopi adalah *chlorogenic acid* (CGA) dan salah satu komponen penyusun CGA adalah *caffeic acid* (CA).¹⁴ Pada sebuah studi, menemukan bahwa pemberian CA per oral dalam waktu 104 minggu dengan dosis 2% dapat menyebabkan hiperplasia sel tubulus dan adenoma renal.¹⁵ Selaras dengan CA, konsumsi kafein dalam waktu 30 minggu dengan dosis 0,1% akan memperburuk prognosis gagal ginjal dengan memperburuk kerusakan sel tubulointersisial dan glomerulus.¹⁶

Penelitian tentang efek konsumsi kopi terhadap traktus urinarius, terutama ginjal yang telah banyak dilakukan adalah efek diuretik, instabilitas detrusor, dan batu ginjal.¹⁷ Keberadaan senyawa-senyawa dalam kopi dan efeknya pada ginjal seperti yang disebutkan di atas, membuat peneliti merasa tertarik untuk mengetahui bagaimana efek konsumsi kopi jangka panjang dan bahkan dengan dosis yang berlebihan secara histologi (mikroskopis) pada sel-sel ginjal.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat perbedaan gambaran histologi ginjal tikus Wistar antara kelompok yang diberi kopi dan yang tidak diberi kopi?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

a. Tujuan umum

Membuktikan perbedaan gambaran histologi ginjal tikus Wistar antara kelompok yang diberi kopi peroral dosis bertingkat dan kelompok yang tidak diberi kopi.

b. Tujuan khusus

1. Membuktikan perbedaan gambaran histologi ginjal tikus Wistar antara masing-masing kelompok perlakuan dengan pemberian kopi peroral dengan dosis bertingkat dan kelompok kontrol.
2. Membuktikan perbedaan gambaran histologi ginjal tikus Wistar antarkelompok perlakuan dengan pemberian kopi peroral dosis bertingkat.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis kepada berbagai pihak antara lain; mengetahui pengaruh konsumsi kopi yang berlebihan terhadap ginjal secara histologi (mikroskopis) dan sebagai sumber acuan yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. KOPI

Kopi berasal dari biji tanaman kopi yang termasuk dalam famili *Rubiaceae*.^{1,18,19} Berdasarkan bijinya, kopi termasuk dalam tanaman *dicotyle*.^{1,19} Akan tetapi, 5%-10% berbiji tunggal dan disebut *peaberries*. Buah kopi berbentuk oval, panjangnya kira-kira 1.5 cm. Buah yang belum matang berwarna hijau,

berwarna kuning ketika mulai matang, dan berwarna merah tua ketika sudah matang.¹

Terdapat dua spesies utama dari tanaman kopi, yaitu kopi Arabika dan kopi Robusta (*Coffea canephora*). Kopi Arabika merupakan spesies yang paling banyak dibudidayakan dan dikonsumsi. Produksi kopi Arabika dunia sekitar tiga perempat produksi kopi dunia.^{1,18} Kopi Robusta memiliki rasa yang lebih pahit dan kandungan kafein lebih tinggi. Kopi Robusta lebih mudah dikembangkanbiakan daripada kopi Arabika karena lebih tahan penyakit dan hama serta dapat hidup di tempat di mana kopi Arabika tidak bisa bertahan hidup.^{1,19}

Salah satu senyawa yang terkandung dalam kopi adalah kafein (1,3,7-trimethylxanthine). Kafein merupakan kristal xantin putih, pahit, dan larut dalam air. Senyawa ini bekerja sebagai stimulan susunan saraf pusat (SSP) dan diuretik lemah.^{2,3} Kafein diabsorpsi secara cepat dan sempurna oleh sistem gastrointestinal, sekitar 45 menit setelah pemberian.^{3,20} Setelah diabsorpsi, kafein didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh dan dieliminasi secara *first order kinetik*.³ Eliminasi kafein terutama melalui metabolisme di dalam hati.^{2,3} Enzim yang berperan dalam metabolisme kafein di dalam hati adalah [cytochrome P450 oxidase](#).³ Terdapat tiga metabolit primer kafein oleh enzim [cytochrome P450 oxidase](#) yaitu: paraxanthin, theobromin, theophyllin. Metabolit terbanyak adalah paraxanthin sekitar 80%.^{3,20} Ketiga metabolit ini akan dimetabolisme lebih lanjut dan diekskresikan ke dalam urin. Metabolit akhir yang diekskresikan bersama urin sebagian besar dalam bentuk asam metilurat atau metilxantin dan kurang dari 5%

akan ditemukan di urin dalam bentuk utuh. Pemberian kafein 250 mg akan menghasilkan kadar kafein plasma 10 µg/ml. Waktu paruh plasma kafein antara 3-7 jam dan nilai tersebut akan menjadi dua kali lipat pada wanita hamil tua atau wanita yang menggunakan pil kontrasepsi jangka panjang.²

Orang yang meminum kopi 1-3 cangkir kopi (85-250 mg kafein) akan merasakan tidak begitu mengantuk, rasa lelah berkurang, kesadaran meningkat, dan daya pikirnya lebih cepat dan lebih jernih. Akan tetapi kemampuan dalam koordinasi otot halus, ketepatan waktu, dan ketepatan berhitung berkurang.² Efek kafein tersebut melalui mekanisme antagonis kompetitif adenosine. Kompetisi antara kafein dan adenosine pada A1 dan A2a adenosine receptor menyebabkan perubahan konsentrasi intraselular siklik AMP.^{2,20}

Kopi sangat kaya akan kandungan *polyphenol*.²¹ *Tannin* merupakan kandungan *polyphenol* utama dari daging buah kopi, sedangkan *chlorogenic acid* (CGA) adalah *polyphenol* utama pada biji kopi. Kandungan CGA pada kopi arabika adalah 4-8,4% dan pada kopi robusta 7-14,4%. *Chlorogenic acid* merupakan golongan ester yang dibentuk dari ikatan antara *hydroxycinnamic acid* tertentu dan *quinic acid*. Selain CGA, terdapat pula komponen *phenolic* yang lain, seperti *tannin*, *lignin*, dan *anthocyanin* dalam jumlah kecil. Terdapat tiga *Hydroxycinnamic acid* dalam kopi yaitu, *caffeic acid*, *ferulic acid*, dan *p-coumaric acid*.¹⁴ Fraksi paling aktif dari CGA adalah, 5-O-caffeoilquinic acid, bentuk ester dari *caffeic acid* dan *quinic acid*.²²

CGA dalam bentuk utuh, sangat sedikit ditemukan dalam plasma dan urin. Berdasarkan penelitian sebelumnya, setelah pemberian CGA per oral, pada traktus intestinal bagian atas, tidak ditemukan sisa degradasi CGA, tetapi ditemukan *caffeic acid* (CA) dan *ferulic acid* (FA).²³

Chlorogenic acid merupakan substansi penting dalam kopi yang menentukan kualitas dan cita rasa kopi. Lebih dari itu, CGA merupakan potensial antioksidan, mempunyai aktivitas sebagai *antiviral*, *antispasmodic*, *hepatoprotektif*, dan dapat menurunkan kadar gula darah.¹⁴ Banyak studi tentang manfaat *polyphenol* dalam kopi bagi kesehatan di antaranya: *neuroprotective*,²² menurunkan resiko kanker hati,²⁴ dan aktivitas *chemoprevention* pada kanker lidah,²⁵ *chemoprevention* pada tumor lambung,²⁶ dan melindungi kerusakan sel karena radiasi.²⁷

Efek negatif dan positif tersebut disebut-sebut ada hubungannya dengan kafein. Efek positif juga disebabkan kandungan antioksidan yang mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas.^{1,3} Banyak studi yang meneliti efek konsumsi kopi dengan kondisi medis tertentu. Efek negatif dan positif kopi terhadap kesehatan masih menjadi perdebatan.¹ Beberapa efek positif tersebut antara lain; menurunkan resiko penyakit Alzheimer,^{1,4} Parkinson,^{1,5} Diabetes mellitus tipe 2,^{1,6} sirosis hati,^{1,7} batu empedu,²⁸ menurunkan asam urat darah.⁸ Efek negatif kopi antara lain; mengganggu absorpsi besi, menyebabkan anemia defisiensi besi,¹ ulkus peptikum, esophagitis erosif, gastroesophageal refluks,^{1,9} meningkatkan resiko osteoporosis.²⁹

2.2. GINJAL

2.2.1. Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan alat tubuh yang strukturnya amat rumit dan berperan penting dalam pengelolaan berbagai faal utama tubuh.³⁰ Fungsi ginjal dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu:

1. Regulasi volume dan osmolalitas cairan tubuh

Bila tubuh kelebihan cairan maka terdapat rangsangan melalui a. Karotis interna ke osmoreseptor di hipotalamus anterior. Rangsangan tersebut diteruskan ke kelenjar hipotalamus posterior sehingga produksi hormon anti diuretik (ADH) dikurangi dan akibatnya diuresis banyak.¹¹

2. Regulasi keseimbangan elektrolit

Untuk mempertahankan homeostasis, ekskresi air dan elektrolit seharusnya sesuai dengan asupan. Jika asupan melebihi ekskresi, jumlah zat dalam tubuh meningkat. Jika asupan kurang dari ekskresi, jumlah zat dalam tubuh berkurang.¹¹

3. Regulasi keseimbangan asam basa

Ginjal turut mengatur asam-basa, bersama dengan sistem dapar paru dan cairan tubuh, dengan mengekskresi asam dan mengatur penyimpanan dapar cairan tubuh.¹¹

4. Ekskresi produk metabolit dan substansi asing

Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh, seperti urea (dari

metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatin otot), asam urat (dari asam nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin (seperti bilirubin), dan metabolit dari berbagai hormon. Ginjal juga membuang banyak toksin dan zat asing lainnya yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan, seperti pestisida, obat-obatan dan makanan tambahan.¹¹

5. Fungsi endokrin

a. Partisipasi dalam eritropoiesis

Ginjal mengsekresi eritropoietin, yang merangsang pembentukan sel darah merah. Salah satu rangsangan yang penting untuk sekresi eritropoietin oleh ginjal ialah hipoksia.¹¹

b. Pengatur tekanan arteri

Ginjal berperan penting dalam mengatur tekanan arteri jangka panjang dengan mengekskresi sejumlah natrium dan air. Ginjal juga mengatur tekanan arteri jangka pendek dengan mengsekresi faktor atau zat vasoaktif, seperti renin yang menyebabkan pembentukan produk vasoaktif (misalnya angiotensin II).¹¹

6. Pengaturan produksi 1,25-dihidroksi vitamin D3

Ginjal menghasilkan bentuk aktif dari vitamin D, yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D3.¹¹

7. Sintesa glukosa

Ginjal mensintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya selama masa puasa yang panjang, proses ini disebut glukoneogenesis.¹¹

Fungsi utama ginjal adalah regulasi volume, osmolalitas, elektrolit, konsentrasi asam basa cairan tubuh dengan mengeksresikan air dan elektrolit dalam jumlah yang cukup untuk mencapai keseimbangan elektrolit dan cairan tubuh total dan untuk mempertahankan konsentrasi normalnya dalam cairan ekstra selular.^{30,31} Dalam melaksanakan berbagai fungsi di atas, di dalam ginjal terdapat peristiwa filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi.³¹

Ginjal melaksanakan fungsinya dengan mekanisme filtrasi plasma yang terjadi di sepanjang kapiler glomerulus, mekanisme reabsorpsi dan sekresi berbagai zat yang berlangsung di sepanjang tubulus.^{31,32} Mekanisme tersebut mengubah komposisi akhir dan volume urin secara drastis apabila dibandingkan dengan cairan yang masuk ke nefron melalui kapiler glomerulus.³²

Ginjal menerima sekitar 20% hingga 25% dari curah jantung atau sekitar 1000 hingga 1200 ml/menit untuk difiltrasi. Semua elemen akan mengalami filtrasi, termasuk air, elektrolit, dan nonelektrolit, kecuali untuk sel darah merah dan sebagian besar protein.^{31,32}

Transport ion dan molekul melalui peristiwa reabsorpsi dan sekresi di sepanjang tubulus melalui mekanisme transport aktif atau pasif. Molekul-molekul air bergerak secara osmosis jika terdapat gradien konsentrasi ion-ion atau molekul yang melewati membran semipermeabel.^{31,32} Sejumlah dua pertiga dari hasil

filtrasi glomerulus diabsorpsi kembali oleh tubulus proksimal, dan hanya sekitar 1% yang diekskresikan ke dalam urin.³¹

2.2.2. Anatomi Ginjal

Ginjal adalah organ retroperitoneal yang terbentang pada bagian belakang dinding abdomen setinggi vertebra thorakal XII sampai vertebra lumbal III dan sebagian besar ditutupi tulang iga. Ginjal sebelah kanan terletak lebih rendah dari ginjal sebelah kiri, hal ini mungkin karena letak ginjal kanan yang beraposisi dengan hepar.^{33,34}

Ginjal berbentuk mirip kacang (bean shape). Masing-masing ginjal memiliki berat 130-150 gram.³⁴ Ukuran ginjal kurang lebih; panjang 10 cm, lebar 5 cm, dan ketebalan 2.5 cm. Pada orang hidup berwarna coklat kemerahan.³³ Ginjal dikelilingi oleh capsula fibrosa yang melekat erat dengan korteks ginjal. Di luar capsula fibrosa terdapat jaringan lemak yang disebut lemak perirenal. Fascia renalis mengelilingi lemak perirenal dan meliputi ginjal dan kelenjar suprarenal. Di belakang fascia renalis biasanya terdapat banyak lemak dan dinamakan lemak pararenal.³⁴

Margo lateral ginjal berbentuk konveks dan margo medialis berbentuk konkaf. Pada margo medial terdapat celah vertical yang disebut hilus renalis di mana arteri masuk, vena dan pelvis renalis meninggalkan ginjal. Hilus renalis juga merupakan sebuah pintu masuk ke suatu ruangan di dalam ginjal yang disebut sinus renalis.³³

Irisan memanjang ginjal terlihat gambaran makroskopik ginjal yang terdiri dari:

1. Kortex renalis : terlihat agak pucat dan lunak serta konsistensinya granular. Terletak langsung dibawah kapsula renalis dan melingkungi basis piramis renalis. Bagian ini disebut *Columna renalis Bertini*. Kortex renalis ditempati oleh korpuskuli renalis, tubuli kontorti, dan bagian permukaan dari tubuli kolektivi
2. Medula renalis : tersusun atas beberapa bangunan berbentuk piramid, disebut *Pyramides renales*. Apeks piramis menghadap sinus renalis disebut *papillae renales*. Papila ini diterima oleh *calyx minor*. Beberapa *calices minores* bersatu menjadi satu *calyx major*. Beberapa *calices majores* bersatu menjadi bangunan seperti corong, disebut pelvis renalis. Pelvis renalis ini melanjut sebagai ureter. Medula renalis ditempati oleh ansa henle dan tubuli kolektivus.³⁵

Ginjal mendapat vascularisasi dari arteri renalis yang dicabangkan oleh aorta abdominalis. Masing-masing a. renalis biasanya membelah menjadi a. segmentalis yang masuk ke hilus renalis, empat di depan pelvis dan satu di belakang pelvis renalis. Mereka tersebar ke berbagai segmen ginjal. Arteri segmentalis akan bercabang menjadi a. lobaris, satu untuk setiap piramid ginjal. Sebelum masuk substansia ginjal, a. lobaris mempercabangkan dua atau tiga a. interlobaris. Pada perbatasan korteks dan medula, a. interlobaris mempercabangkan a. arcuata yang melengkung sekitar basis piramid. Arteri arcuata mempercabangkan sejumlah a. interlobularis yang berjalan ke atas dalam

korteks. Arteriol aferen glomerulus merupakan cabang-cabang a. interlobularis. Sedangkan pembuluh darah baliknya adalah vena renalis yang bermuara ke vena cava inferior.³⁴

Persarafan ginjal berasal dari pleksus simpatikus renalis dan tersebar sepanjang cabang-cabang arteri vena renalis. Serabut aferen yang berjalan melalui plexus renalis masuk ke medula spinalis melalui n. thoracalis X, XI, dan XII.⁸ Sifat inervasinya ialah vasomotor untuk pembuluh-pembuluh darah.³⁴

Pembuluh limfe mengikuti perjalanan a. renalis menuju nodi lymphaciti aortae lateralis yang terdapat sekitar pangkal a. renalis.³⁴

2.2.3. Histologi Ginjal

Ginjal manusia terdiri dari 6-8 lobus, sedangkan ginjal tikus dan kelinci hanya terdiri dari satu lobus.³⁶ Substansi ginjal dibagi dalam korteks dan medula.³⁷ Pada ginjal terdapat suatu pengertian yang disebut nefron yaitu satu kesatuan fungsi dan struktur ginjal.³⁶ Setiap ginjal terdiri dari 1-4 juta nefron. Nefron terdiri dari dua komponen utama, yaitu corpusculum renalis malphigi dan tubulus renalis. Korpuskulum renalis malphigi terdiri dari glomerulus yang dibungkus oleh epitel ber dinding ganda yang disebut kapsula bowman dan berperan dalam proses filtrasi plasma.³⁸ Sedangkan tubulus renalis, tersusun atas tubulus kontortus proksimal, ansa henle, dan tubulus kontortus distal.³⁶

1. Glomerulus

Glomerulus terdiri atas anyaman-anyaman kapiler yang saling beranastomosis berbentuk seperti bola yang dibungkus oleh kapsula Bowman

disebut *corpusculum renalis malphigi*.^{36,39} Glomerulus terdiri atas; (1) satu arteriol aferen dan eferen; (2) kapiler yang melingkar-lingkar dilapisi sel endotel (*glomerular tuft*); (3) permukaan luar kapiler yang dilapisi oleh sel epitel (*podosit*); (4) mesangium, terdiri atas sel mesangium dan matriks; (5) membrana basalis.³⁰

Setiap korpuskulum renalis mempunyai kutub vaskuler dan kutub renalis. Kutub vaskuler merupakan tempat arteriol aferen masuk dan arteriol eferen keluar, sedangkan kutub renalis merupakan tempat dimulainya tubulus kontortus proksimal.³⁸

Kapiler yang berada dalam lobulus glomeruli yang menggantung pada vascular pole akan diperkuat/disokong yang dapat disamakan dengan penggantung usus (*mesenterium*), penggantung disebut mesangium. Alat penggantung ini terdiri dari *substantia intercelluler* dan sel yang disebut *mesangial cell*. *Mesangial cell* berbentuk stelat mirip sel perisit dan dapat berkembang menjadi makrofag untuk memfagosit benda-benda asing yang berada di ruang antar kapiler.³⁶

Kapsula bowman terdiri atas sel-sel *squamus simpleks* terdiri dari dua pars, yakni *pars viseralis*, yaitu meliputi kapiler-kapiler glomerulus, dan *pars parietalis* yang membungkus glomerulus. Antara kapsula bowman *pars viseralis* dan *pars parietalis* terdapat ruangan bowman/ruangan kapsula (*bowman's space/capsular's space*). Membrana basalis, endotel kapiler, dan epitel glomerulus (*capsula bowman pars visceralis*) merupakan barier filtrasi dari glomerulus.³⁶

2. Aparatus juxta glomerular

Sel-sel di tunika media arteriol aferen di daerah vascular pole mengalami modifikasi, yaitu sel-sel otot polosnya tersusun seperti sel-sel epitel, intinya menjadi bulat, sitoplasmanya yang berisi miofibril menjadi granula. Pada penyelidikan diketahui bahwa granula dengan juxta glomerular sel adalah prekursor renin. Bila renin disekresi ke sirkulasi, renin akan mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin II yang menaikkan tekanan darah. Granula terlihat jelas dengan pewarnaan PAS dan Bown's netral stain yang telah dimodifikasi oleh Wilson dan Hartrofts.³⁶

3. Tubulus Kontortus Proksimal (TC I)

Tubulus kontortus proksimal merupakan saluran-saluran berkelok-kelok, dengan panjang kurang lebih 14 mm, dimana letaknya mendominasi pada korteks renal. Terdiri dari pars convulata dan pars recta.³⁶ Epitel sel TC I adalah kuboid atau kolumnar selapis, batas sel tidak jelas, sitoplasma asidofilik, inti besar dan bulat, permukaan sel terdapat brush border. membrana basalis tercat jelas dengan pewarnaan PAS.^{36,38} Pada apikal sel, di antara mikrovili terdapat kanalikuli yang berfungsi untuk menyerap makromolekul yang telah melalui saringan ginjal. Bagian basal sel memiliki invaginasi membran dan interdigitasi pada membran lateral. Membran baso-lateral ini merupakan tempat pompa natrium untuk proses transport aktif ion natrium keluar dari sel. Interdigitasi membran lateral tersebut menyebabkan batas sel TC I tidak jelas.³⁸ Epitel tubulus kontortus proksimal dapat berbentuk epitel rendah bila filtrat meningkat dan berbentuk epitel tinggi apabila filtrat menurun.³⁶

Fungsi utama TC I adalah absorpsi. Kira-kira 7/8 hasil filtrasi glomerulus berupa air dan Na. Glukosa, asam amino darah, dan protein akan diabsorpsi kembali oleh TC I. Fungsi lain adalah mengekskresi sisa-sisa metabolisme.³⁶

4. Ansa Henle

Ansa Henle adalah struktur berbentuk U yang terdiri atas dua bagian, yakni ruas tebal desenden yang strukturnya mirip TC I, ruas tipis desenden, ruas tipis asenden, dan ruas tebal asenden yang strukturnya mirip TC II.³⁸

5. Tubulus Kontortus distal (TC II)

Tubulus kontortus distal merupakan bagian terakhir dari nefron yang terbagi menjadi tiga bagian, yaitu: pars recta, pars macula, dan pars convoluta. Tubulus ini lebih pendek dari TC I dan lumennya lebih besar dari TC I. Sel-sel yang melapisi tubulus ini adalah sel kuboid selapis tanpa brush border dan kanalikuli. TC II memiliki banyak invaginasi membran lateral dan mitokondria yang terkait dengan fungsi transport ion. Pada TC II terjadi penyerapan kembali air/ Na^+ , di mana fungsi ini dipengaruhi ADH dari pars posterior hipofisis.^{36,38}

Pada tubulus distal yang kontak dengan korpuskulum renal terdapat modifikasi sel menjadi silindris dan intinya berhimpitan. Modifikasi tubulus distal tersebut disebut makula densa. Makula densa sensitif terhadap kandungan ion klorida dalam cairan tubulus, menghasilkan sinyal molekular yang menimbulkan konstriksi arteriol aferen glomerulus untuk mengatur kecepatan filtrasi glomerulus.³⁸

6. Tubulus dan Duktus Koligens

Tubulus kolektivus tidak termasuk bagian dari nefron. Tubulus ini saling bergabung membentuk duktus koligens yang lebih besar dan lebih lurus disebut duktus papilaris Bellini. Duktus koligens merupakan komponen utama pemekatan urin, dimana fungsi ini dipengaruhi oleh ADH yang disekresi oleh pars posterior hipofise sebagai respon terhadap dehidrasi.^{36,38}

Secara mikroskopis dengan pengecatan hematoxilin Eosin tampak sebagai saluran dengan lumen besar, sitoplasma ungu pucat atau violet. Sering terlihat dalam penampang memanjang. Sel-sel tubulus koligens berbentuk kuboid simpleks/kolumner simpleks dan pada duktus papilaris Bellini berbentuk kolumner.³⁹

2.2.4. Patologi Ginjal

Zat – zat kimia yang mempunyai sifat merusak ginjal ataupun yang bersifat toksik terhadap ginjal, pada umumnya mengenai daerah tubuler dan intestinum.¹³ Kelainan tersebut berupa nekrosis tubuler akut (NTA) nefrotoksik dan nefritis interstitial akibat obat (NIAO).^{30,40}

Nekrosis tubuler akut (NTA) adalah kesatuan klinikopatologik yang secara morfologik ditandai dengan kerusakan sel epitel tubulus dan klinik dengan gangguan fungsi ginjal akut. Sel epitel tubulus sangat peka terhadap anoksia dan toksin.^{30,40}

NTA nefrotoksik mempunyai gambaran kelainan histologik berupa nekrosis epitel tubulus yang meninggalkan membrana basalis tetap utuh. Nekrosis terutama terjadi pada tubulus proksimal.^{30,40} NTA nefrotoksik disebabkan oleh

jumlah racun, yang meliputi logam-logam berat seperti merkuri, pelarut organik seperti CCl₄, jumlah obat seperti gentamicin, dan nefrotoksin endogen dan eksogen yang lain.^{31,40} Nefrotoksik endogen mencakup hemoglobin, mioglobin, dan protein Bence Jones. Ketiga nefrotoksik endogen tersebut memiliki efek toksik langsung pada sel tubular ginjal.³¹

Nefritis interstitial akibat obat (NIAO) terjadi karena efek pemakaian obat misalnya penisilin sintetik, seperti ampisilin dan metisilin, diuretika seperti tiazid, NSAID, dan obat-obat lain. Pada NIOA terdapat gambaran intersisium sembab, disertai sekumpulan sel mononuklear, terutama limfosit dan makrofag.³⁰

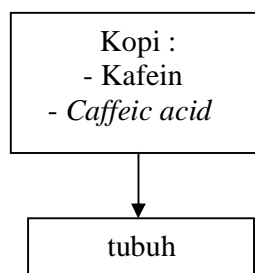
2.2.5. Hubungan Ginjal dan Kopi

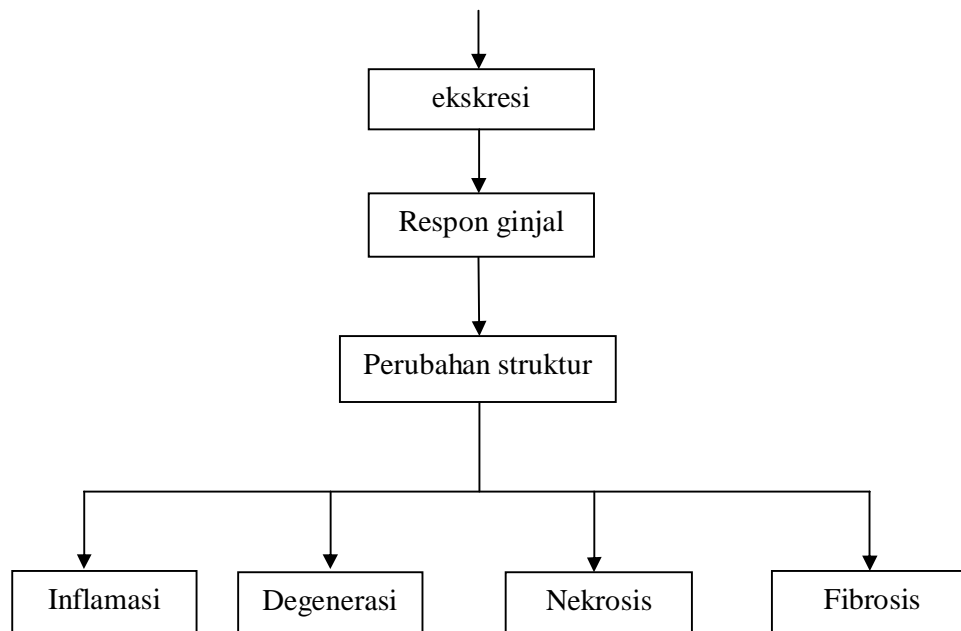
Chlorogenic acid adalah *polyphenol* utama dalam biji kopi. CGA akan mengalami hidrolisis oleh mikroba dalam traktus digestivus menghasilkan *caffeic acid*.²³ *Caffeic acid* merupakan salah satu metabolit dari CGA yang ditemukan dalam urin²³ dan dapat menyebabkan hiperplasia sel tubulus.¹⁵

Kafein merupakan antagonis reseptor A_{2a} adenosin. Dengan penghambatan reseptor tersebut akan memperbesar aktivasi PMN, hal ini memungkinkan kafein memperparah inflamasi intersisial sel pada nefropati. Adanya PMN dan inflamasi intersisial sel akan menurunkan fungsi ginjal, menyebabkan proteinuria, dan perubahan progresif yang lambat terhadap gambaran histologi pada nefropati. Kafein juga merupakan antagonis reseptor A₁ adenosin selektif. Akibat blokade reseptor A₁ adenosin menyebabkan penghambatan efek renovaskular dari adenosin. Hal ini menyebabkan

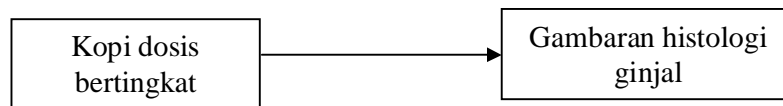
meningkatnya angiotensin II dan mempertinggi tekanan darah sistemik yang akan ditransmisi ke glomerulus, sehingga bisa terjadi kerusakan pada ginjal.¹⁶

2.3. KERANGKA TEORI





2.4. KERANGKA KONSEP



2.5. HIPOTESIS

1. Terdapat perbedaan antara gambaran histologi tikus Wistar dengan pemberian kopi dan tanpa pemberian kopi.
2. Terdapat perbedaan gambaran histologi tikus Wistar antarkelompok perlakuan.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup Penelitian

3.1.1. Ruang Lingkup Keilmuan

Penelitian ini mencakup bidang Histologi dan Patologi Anatomi.