

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hepar**

##### 2.1.1 Anatomi dan Histologi

Hepar merupakan organ terbesar pada tubuh, menyumbang sekitar 2 persen berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hepar adalah lobulus hepar, dimana hepar manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus.

Lobulus hepar terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang mengalir ke vena hepatika kemudian ke vena cava. Lobulus sendiri dibentuk terutama dari banyak lempeng sel hepar yang menyebar dari vena sentralis seperti jeruji roda. Masing-masing lempeng hepar tebalnya dua sel, dan di antara sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang mengalir ke duktus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hepar yang berdekatan.

Di dalam septum terdapat vena porta kecil yang menerima darah terutama dari vena saluran pencernaan melalui vena porta. Dari vena ini darah mengalir ke sinusoid hepar gepeng dan bercabang yang terletak di antara lempeng-lempeng hepar dan kemudian ke vena sentralis. Dengan demikian, sel hepar terus-menerus terpapar dengan darah vena porta.

Arterioli hepar juga ditemui di dalam septum interlobularis. Arterioli ini menyuplai darah arteri ke jaringan septum di antara lobulus yang berdekatan, dan banyak arterioli kecil juga mengalir langsung ke sinusoid hepar.

Selain sel-sel hepar, sinusoid vena dilapisi oleh dua tipe sel yang lain: (1) sel endotel khusus dan (2) sel Kupffer

### 2.1.2 Fungsi Metabolik Hepar

Fungsi metabolik hepar diantaranya adalah:

- 1) Metabolisme karbohidrat
- 2) Metabolisme lemak
- 3) Metabolisme protein
- 4) Tempat penyimpanan vitamin.
- 5) Hepar menyimpan besi dalam bentuk ferritin
- 6) Hepar membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak.
- 7) Hepar mengeluarkan atau mengekresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.<sup>18</sup>

### 2.1.3 Proses Metabolisme di Dalam Hepar

Walaupun jaringan seperti sistem gastrointestinal, paru, kulit, dan ginjal memiliki kemampuan tertentu dalam memetabolisme obat, hepar merupakan organ utama yang berperan dalam memetabolisme obat dimana semua zat,

terutama yang diberikan peroral akan dimetabolisme oleh hepar.<sup>14,19</sup> Secara garis besar, metabolisme obat-obatan dalam hepar akan terjadi dalam sel mikrosom untuk menjadikan obat tersebut lebih larut air dengan mengadakan reaksi fase 1 lalu mengadakan reaksi fase 2 untuk beberapa hasil metabolisme fase 1.<sup>20</sup>

Reaksi fase 1 terjadi di retikulum edoplasmik halus, sitosol, dan mitokondria. Secara garis besar, metabolisme fase 1 terdiri atas proses hidrolisis, reduksi, dan oksidasi yang bertujuan untuk menghasilkan senyawa yang lebih hidrofilik. Pada metabolisme fase 1, enzim sitokrom P450 yang terutama terdapat pada retikulum endoplasma hepatosit merupakan enzim yang paling penting.<sup>19</sup>

Dalam retikulum endoplasma, elektron akan ditransfer dari NADPH ke dalam sitokrom P450 membentuk NADPH-sitokrom P450 yang bersama sitokrom P450 berinteraksi melakukan oksidasi.<sup>20</sup> siklus oksidasi tersebut memerlukan sitokrom P450, sitokrom P450 reduktase, NADPH, dan molekul oksigen.<sup>19</sup> Hasil proses ini menghasilkan substrat teroksidasi, namun apabila proses ini terganggu akan terbentuk anion superoksida atau hidrogen peroksida yang bersifat toksin.<sup>20</sup>

Metabolisme fase 2 menyebabkan *parent drug* atau metabolit fase 1 yang mengandung gugusan kimia sesuai sering mengalami *coupling* atau konjugasi dengan substansi endogen menghasilkan suatu konjugasi obat. Pada umumnya konjugat adalah molekul-molekul yang polar dan mudah diekskresikan dan pada umumnya bersifat inaktif. Pembentukan konjugat memerlukan intermediet berenergi tinggi dan enzim-enzim transfer yang spesifik. Transferase ini terletak di dalam kromosom atau sitosol. Transferase ini mengkatalisa reaksi *coupling*

atau substansi endogen yang diaktifkan dengan suatu obat atau reaksi *coupling* dari suatu obat yang diaktifkan dengan suatu substansi endogen.<sup>19</sup>

#### 2.1.4 Kerusakan Hepar Akibat Obat

Kerusakan hepar akibat obat dipengaruhi oleh beberapa faktor intrinsik seperti usia 18 tahun atau lebih, obesitas, kehamilan, konsumsi kronik alkohol, dan genetik.<sup>21</sup> Patogenesis kerusakan hepar akibat obat sendiri dipengaruhi oleh jenis obat (hepatotoksin), dan masih belum dipahami sepenuhnya, namun secara biokimia telah diketahui beberapa penyebab kerusakan seluler hepar akibat obat yaitu:

##### 1. Kerusakan sitoskeleton

Phaloidin dan microcystin merusak integritas sitoskeleton hepatosit dengan mempengaruhi protein yang penting bagi kerjanya dengan mencegah pembongkaran filament aktif. Uptake phaloidin ke dalam hepatosit menyebabkan perubahan sifat jaring-jaring aktin dari sitoskeleton dan dilatasi lumen kanalikuli. Sedang uptake microcystin ke dalam hepatosit menyebabkan hiperfosforilasi protein sitoskeleton yang mengakibatkan deformasi dari hepatosit. Dosis microcystin yang lebih rendah mengganggu proses transport vesikel.<sup>14</sup> Kerusakan hepatoselular tersebut ditandai gangguan fungsi sintesis hepar, ikterus, dan encephalopathy. Prognosis kerusakan hepar tersebut buruk sehingga harus dipertimbangkan transplantasi hepar.<sup>22</sup>

## 2. Kolestasis

Kolestasis dapat terjadi dengan cara:

- Kerusakan sel akan menyebabkan penyempitan kanalikuli atau bertambahnya viskositas empedu
- Kerusakan membran dalam kanalikuli biliaris
- Sumbatan dalam trigonum portal oleh eksudat
- Kerusakan aliran empedu dalam hati yang menyebabkan permeabilitas naik.<sup>14</sup>

Kolestasis ditandai oleh ikterus dan diikuti kenaikan alkali fosfatase serum.<sup>22</sup>

## 3. Campuran

Pada kejadian ini, tidak ada kenaikan aminotransferase dan alkali fosfatase secara predominan serta gejala dapat tercampur antara kerusakan hepatosit ataupun kolestasis.<sup>22</sup>

## 4. Kerusakan mitokondria

Kode DNA mitokondria bagi beberapa protein dalam rantai transport elektron. Obat-obatan analog nukleosida untuk terapi hepatitis B dan AIDS menyebabkan kerusakan DNA mitokondria secara langsung, sedangkan penggunaan alkohol menyebabkan perubahan keseimbangan bioaktivasi-detoksifikasi terhadap alkohol yang menyebabkan penumpukan metabolit reaktif asetaldehid dalam mitokondria.<sup>14</sup>

### 2.1.5 Penanda Fungsi Hepar

Beberapa zat dan enzim akan dipengaruhi kondisinya oleh kerusakan hepar sehingga dapat digunakan untuk mengetahui fungsi hepar seperti

- *Alanine amino transferase* (ALT) merupakan enzim yang mensintesis protein.<sup>21</sup> Umumnya pada kerusakan akut hepar dimana ketika terjadi kerusakan hepatosit akan terjadi kebocoran ALT ke dalam aliran darah sehingga kadarnya akan meningkat dengan drastis.<sup>21</sup>
- *Aspartate amino transferase* (AST) serupa dengan ALT namun tidak spesifik terhadap kerusakan hepar dimana AST juga ditemukan pada eritrosit dan otot jantung dan skelet.<sup>21,22</sup>
- *Alkali phosphatase* (ALP), terletak pada hepatosit yang terletak dekat vesica felea.<sup>21</sup> Merupakan enzim yang melapisi duktus biliaris hepar dimana kadarnya akan meningkat apabila terjadi obstruksi saluran empedu, kolestasis intrahepatik, atau penyakit infiltratif hepar, namun ALP akan meningkat juga pada anak-anak dan manula yang menderita penyakit paget karena ALP ditemukan juga pada tulang dan plasenta.<sup>21,23</sup>
- Total bilirubin dimana bilirubin diekskresikan lewat hepar, dalam hal ini kenaikan bilirubin total dapat menunjukkan kerusakan hepar, anemia hemolitik dan obstruksi vesica felea.<sup>23</sup>
- Bilirubin direk dimana apabila kadarnya normal, maka hal ini menunjukkan adanya peningkatan bilirubin tak terkonjugasi akibat hemolisis, hepatitis viral, ataupun sirosis.<sup>23</sup>

- *Gamma glutamyl transpeptidase* (GGT) merupakan pertanda yang spesifik terhadap kerusakan hepar ringan. Namun GGT dapat berguna untuk mengetahui penyebab kenaikan kadar ALP.<sup>23</sup>
- Total protein, merupakan penilaian dari total protein dan bilirubin darah.<sup>21</sup>

## 2.2 AST dan ALT

Transaminase adalah sekelompok enzim dan bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugusan amino antara suatu asam alfa amino dengan asam alfa keto.

Dua transaminase yang sering digunakan dalam menilai penyakit hepar adalah *serum aspartat amino transferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase)* = AST dan *serum alanin amino transferase (serum glutamic piruvic transaminase)* = ALT.

Enzim AST terdapat dalam sel-sel organ tubuh, terbanyak otot jantung, kemudian sel-sel hepar, otot tubuh, ginjal dan pankreas. Sedangkan ALT banyak terdapat dalam sel-sel jaringan tubuh dan sumber utama adalah sel-sel hepar. Kenaikan kadar transaminase dalam serum disebabkan oleh sel-sel yang kaya akan transaminase mengalami nekrosis atau hancur. Enzim-enzim tersebut masuk dalam peredaran darah.

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hepar. AST adalah enzim sitosolik, sedangkan ALT adalah enzim mikrosomal.

Kenaikan enzim-enzim tersebut meliputi kerusakan sel-sel hepar oleh karena virus, obat-obatan atau toksin yang menyebabkan hepatitis, karsinoma metastatik, kegagalan jantung dan penyakit hepar granulomatus dan yang disebabkan oleh alkohol. Kenaikan kembali atau bertahannya nilai transaminase yang tinggi biasanya menunjukkan berkembangnya kelainan dari nekrosis hepar. Maka perlu pemeriksaan secara serial untuk mengevaluasi perjalanan penyakit hepar.

Kadar transaminase dalam serum diukur dengan metode kolorimetrik atau lebih teliti dengan metode spektrofotometrik.

Harga normal tertinggi:      AST    : 40 U Karmen (17 mU/cc)

   ALT    : 35 U Karmen (13 mU/cc)

Rasio  $\frac{AST}{ALT}$  normal : 1,15

Pasien ikterus dengan nilai transaminase-nya lebih dari 300-400 U biasanya menunjukkan penyakit hepatoseluler yang akut. Obstruksi ekstrahepatik biasanya tidak menunjukkan kenaikan nilai transaminase serum. Dalam kepustakaan dikatakan, nilai kurang dari 300 U sulit untuk mendiagnosis dan dapat terjadi pada penyakit hepar yang kronik dan akut maupun ikterus yang disebabkan oleh obstruksi. Kenaikan yang lebih dari 1000 U dapat terjadi pada hepatitis virus, kerusakan hepar sebab keracunan atau obat-obatan yang akut dan hipotensi yang berkelanjutan. Ada pedoman yang mengatakan kalau kadar transaminase serum lebih 10 kali harga normal tertinggi maka kemungkinan besar didapatkan suatu nekrosis hepatoseluler akut yang difus. Pedoman tersebut sulit



diterapkan pada pasien kita di klinik. Menurut para pakar di Indonesia, pasien-pasien yang jelas-jelas menderita hepatitis akut jarang menunjukkan kadar transaminase lebih dari 400 U. Salah satu faktor yang perlu dipertimbangkan adalah faktor nutrisi dan kekurangan vitamin B6 yang merupakan kofaktor dalam reaksi transaminase dapat menurunkan kadar transaminase serum. Juga kekurangan apoenzim dalam hepar. Reaksi AST/ALT penting untuk mendeteksi pasien penyakit yang berhubungan dengan alkohol. Rasio ini biasanya lebih dari 2, karena aktivitas ALT pada sitosol hepatosit dan serum pasien alkohol. Kenaikan transaminase tidak khas untuk penyakit hepar saja. Sebab pada pasien dengan kerusakan otot jantung dan otot-otot lainnya juga meninggi. Kenaikan pada kerusakan otot ini biasanya tidak tinggi, tidak lebih dari 300 U kecuali pada rabdomiolisis yang akut.<sup>24</sup>

## **2.3 Ginjal**

### **2.3.1 Anatomi dan Histologi**

Dua ginjal terletak pada dinding posterior abdomen, di luar rongga peritoneum. Setiap ginjal pada orang dewasa beratnya kira-kira 150 gram dan kira-kira seukuran kepalan tangan. Sisi medial setiap ginjal merupakan daerah lekukan yang disebut hilum tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, suplai saraf, dan ureter yang membawa urin akhir dari ginjal ke kandung

kemih, tempat urin disimpan hingga dikeluarkan. Ginjal dilindungi oleh kapsul fibrosa yang keras untuk melindungi struktur dalamnya yang rapuh.

Jika ginjal dibagi dua dari atas ke bawah, dua daerah utama yang dapat digambarkan yaitu korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. Medula ginjal terbagi menjadi beberapa massa jaringan berbentuk kerucut yang disebut piramida ginjal. Dasar dari setiap piramida dimulai pada perbatasan antara korteks dan medula serta berakhir di papila, yang menonjol ke dalam ruang pelvis ginjal, yaitu sambungan dari ujung ureter bagian atas yang berbentuk corong. Batas luar pelvis terbagi menjadi kantong-kantong dengan ujung terbuka yang disebut kalises mayor, yang meluas ke bawah dan terbagi menjadi kalises minor, yang mengumpulkan urin dari tubulus setiap papila. Dinding kalises, pelvis, dan ureter terdiri dari elemen-elemen kontraktil yang mendorong urin menuju kandung kemih, tempat urin disimpan sampai dikeluarkan melalui mikturisi.

Masing-masing ginjal manusia terdiri dari kurang lebih 1 juta nefron, masing-masing mampu membentuk urin. Ginjal tidak dapat membentuk nefron baru. Oleh karena itu, pada trauma ginjal, penyakit ginjal, atau proses penuaan yang normal, akan terjadi penurunan jumlah nefron secara bertahap. Setelah usia 40 tahun, jumlah nefron yang berfungsi 40 persen lebih sedikit daripada ketika usia 40 tahun. Berkurangnya fungsi ini tidak mengancam jiwa karena perubahan adaptif sisa nefron menyebabkan nefron tersebut dapat mengekskresikan air, elektrolit, dan produk sisa dalam jumlah yang tepat.

Setiap nefron terdiri dari: (1) glomerulus (sekumpulan kapiler glomerulus) yang dilalui sejumlah besar cairan yang difiltrasi dari darah, dan (2) tubulus yang panjang tempat cairan hasil filtrasi diubah menjadi urin dalam perjalanannya menuju pelvis ginjal.

### 2.3.2 Berbagai Fungsi Ginjal dalam Homeostasis

Secara umum, ginjal menjalankan berbagai fungsi multipel, antara lain:

- 1) Ekskresi produk sisa metabolik dan bahan kimia asing
- 2) Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit
- 3) Pengaturan osmolalitas cairan tubuh dan konsentrasi elektrolit
- 4) Pengaturan tekanan arteri
- 5) Pengaturan keseimbangan asam-basa
- 6) Sekresi, metabolisme, dan ekskresi hormon
- 7) Glukoneogenesis<sup>25</sup>

### 2.3.3 Patologi Ginjal

Ginjal adalah organ yang sangat efisien dalam proses eliminasi zat toksik dari tubuh. Senyawa toksik diekskresi bersama urin dengan mekanisme yang sama seperti ekskresi produk-produk metabolisme dari tubuh yaitu melalui proses

filtrasi glomerulus, ekskresi tubular dengan difusi pasif, dan sekresi tubular aktif.<sup>26</sup>

Berbagai macam obat-obatan, substansi kimia, dan logam dapat menyebabkan toksisitas ginjal. Akibat yang ditimbulkan dapat berupa gagal ginjal akut dari yang mudah disembuhkan sampai kerusakan ginjal permanen, yang mana memerlukan tindakan dialisis atau transplantasi ginjal.<sup>26</sup>

Beberapa faktor terlibat dalam sensitivitas ginjal terhadap sejumlah zat toksik, meskipun aliran darah ke ginjal yang tinggi dan peningkatan konsentrasi produk yang diekskresi diikuti reabsorpsi air dari cairan tubulus merupakan faktor yang paling utama. Meskipun ginjal mengisi kurang dari 1% massa tubuh, tetapi organ ini menerima sekitar 25% *cardiac output*. Jadi, jumlah yang signifikan dari substansi kimia eksogen dan/atau metabolitnya dibawa ke ginjal.<sup>27</sup>

Faktor penting kedua yang mempengaruhi sensitivitas ginjal terhadap substansi kimia adalah kemampuannya dalam memekatkan cairan tubulus dan, sebagai konsekuensinya, air dan garam dibuang, sehingga konsentrasi substansi kimia menjadi tinggi di dalam tubulus. Oleh karena itu, kadar nontoksik suatu substansi kimia di dalam plasma dapat mencapai toksik di dalam ginjal.<sup>26,27</sup> Karakteristik transportasi di dalam tubulus ginjal juga berperan dalam pelepasan konsentrasi toksik potensial substansi kimia ke dalam sel. Jika suatu substansi kimia diekskresi secara aktif dari dalam ke dalam lumen tubulus, maka akan terakumulasi di dalam sel tubulus proksimal, atau jika suatu substansi kimia

direabsorpsi dari lumen tubulus, maka akan melewati sel-sel tubulus dalam konsentrasi relatif tinggi.<sup>27</sup>

Biotransformasi substansi kimia menjadi zat yang reaktif, kemudian menjadi metabolit yang toksik adalah kunci terjadinya toksisitas pada ginjal. Banyak reaksi aktivasi yang ditemukan di dalam hati, juga ditemukan di dalam ginjal dan banyak zat toksik dapat teraktivasi di dalam organ-organ tersebut, seperti acetaminophene, bromobenzene, khloroform, dan carbon tetrachloride.<sup>27</sup>

Salah satu manifestasi dari paparan zat toksik pada ginjal adalah terjadinya nekrosis tubular akut (NTA). NTA adalah kesatuan klinikopatologik yang ditandai secara morfologik oleh destruksi sel epitel tubulus dan secara klinik oleh supresi akut fungsi ginjal. NTA adalah lesi ginjal yang reversibel dan timbul pada suatu sebaran kejadian klinik. Kebanyakan kasus ini, disebabkan trauma berat, pankreatitis akut sampai septikaemia, pada umumnya mempunyai suatu periode tidak cukup aliran darah ke organ-organ perifer, biasanya disertai hipotensi jelas dan syok. Gambaran NTA disertai dengan syok disebut NTA iskemik.<sup>28</sup> bentuk lain, disebut NTA nefrotoksik, yang disebabkan oleh sejumlah racun, meliputi logam-logam berat (timah, merkuri, arsen, emas, kromium, bismuth, dan uranium), pelarut organik (CCl<sub>4</sub>, kloroform), dan sejumlah obat seperti gentamisin, dan antibiotik lain.<sup>28</sup>

NTA merupakan penyebab paling umum gagal ginjal akut (GGA). Penderita sering menunjukkan adanya oliguria yang hebat (kurang dari 100 cc urin untuk kurun waktu 24 jam). Kejadian kritis pada kedua NTA iskemik dan

nefrotoksik diduga adalah jejas tubuler. Sel epitel tubulus terutama peka terhadap anoksia, dan juga mudah hancur oleh keracunan kontak dengan bahan-bahan yang diekskresi melalui ginjal. Sekali jejas tubuler terjadi, proses ke gagal ginjal akut dapat mengikuti satu dari beberapa jalur hipotesis. Jejas tubuler telah dipostulatkan dapat memicu vasokonstriksi arteriol pranglomerulus, sehingga terjadi penurunan GFR. Jejas terhadap tubulus dapat dengan sendirinya menyebabkan oliguri, karena debris tubuler dapat menghambat aliran keluar urin dan akhirnya meningkatkan tekanan intratubuler, sehingga menurunkan GFR. Cairan dari tubulus yang rusak dapat merembes keluar ke dalam interstisium, mengakibatkan kenaikan tekanan interstitial dan kolaps dari tubulus.<sup>28</sup>

#### 2.3.4 Penanda Fungsi Ginjal

Beberapa pemeriksaan urin penunjang berikut ini biasa dilakukan untuk menunjukkan penyebab dan derajat kerusakan fungsi ginjal yang terjadi, yaitu:

- *Creatinine clearance test*. Pemeriksaan ini menilai seberapa baik ginjal mengekskresikan kreatinin dari dalam darah. Semua kreatinin disaring oleh ginjal dan dalam jangka waktu tertentu diekskresikan dalam urin, sehingga pemeriksaan bersihan kreatinin ini menjadi pengukuran fungsi ginjal yang sangat spesifik.
- *Urea clearance test*. Urea adalah produk sisa hasil metabolisme protein dan diekskresikan melalui urin. Pemeriksaan bersihan urea memerlukan sampel darah untuk mengukur jumlah urea di aliran darah, serta dua

spesimen urin, yang dikumpulkan secara terpisah dalam jangka waktu satu jam, untuk menentukan jumlah urea yang difiltrasi, atau diekskresikan dari ginjal ke urin.

- *Urine osmolality test.* Pemeriksaan osmolalitas urin adalah pengukuran jumlah partikel terlarut dalam urin. Pemeriksaan ini lebih akurat dibandingkan dengan pengukuran berat jenis urin dalam hal menilai kemampuan ginjal dalam memekatkan atau mengencerkan urin.
- *Urine protein test.* Ginjal normal akan memfiltrasi semua zat protein dari dalam aliran darah dan kemudian mereabsorbsinya, sehingga tidak ada protein, atau hanya sedikit saja protein yang masuk ke dalam urin. Protein di dalam urin dengan jumlah signifikan yang menetap merupakan indikator yang penting dari penyakit ginjal.

Selain pemeriksaan urin di atas, terdapat beberapa pemeriksaan darah yang menunjang evaluasi fungsi ginjal, yaitu:

- *Blood urea nitrogen test (BUN).* Pemeriksaan BUN mengukur jumlah nitrogen yang terikat urea di dalam darah. Level BUN yang tinggi dapat mengindikasikan disfungsi ginjal, akan tetapi dikarenakan BUN juga dipengaruhi oleh asupan protein serta fungsi hepar, pemeriksaan ini biasanya dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan kreatinin darah, indikator yang lebih spesifik dari fungsi ginjal.

- *Creatinine test*. Pemeriksaan ini mengukur level kreatinin dalam darah. Kenaikan level kreatinin darah merupakan indikator yang lebih sensitif dalam melihat fungsi ginjal yang terganggu dibandingkan level BUN.
- Pemeriksaan darah lainnya. Pengukuran level zat-zat lainnya di dalam darah juga berguna untuk menilai fungsi ginjal. Pemeriksaan ini mencakup pengukuran natrium, kalium, klorida, barbiturat, kalsium, magnesium, fosfor, protein, asam urat, dan glukosa.<sup>29</sup>

#### **2.4 Kreatinin**

Kreatinin merupakan metabolit endogen yang sangat berguna untuk menilai fungsi glomerulus. Zat ini umumnya berasal dari dari metabolisme otot dalam jumlah bilangan yang masih kasar. Dari kesemuanya diekskresikan melalui ginjal dengan proses filtrasi glomerulus bebas dengan sekresi tubulus yang minimal. Dalam keadaan normal (fungsi ginjal, pengaturan diet, massa otot dan metabolisme normal) kreatinin diproduksi dalam jumlah yang sama dan diekskresikan melalui urin setiap hari. Sedangkan sekresi melalui tubulus dan saluran pencernaan hanya dalam jumlah yang sedikit. Dengan demikian, penilaian GFR dengan mengukur konsentrasi kreatinin plasma atau bersihan kreatinin dapat menjadi overestimasi. Oleh karenanya proporsi ekskresi non-glomerulus meningkat akibat terganggunya fungsi ginjal. Overestimasi ini menjadi lebih progresif dan berat sehingga akibatnya GFR menurun.



Beberapa jenis obat-obatan dapat mempengaruhi sekresi kreatinin melalui tubulus yang dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi kreatinin dan penurunan bersihan kreatinin tanpa perubahan GFR.

Untuk mengukur bersihan kreatinin, urin pasien harus dikumpulkan selama 24 jam. Konsentrasi plasma kreatinin (per mmol/L) dan konsentrasi kreatinin urin (mmol/L) juga harus diperiksa. Juga lamanya pengumpulan urin volume urin. Kemudian dapat dihitung bersihan kreatinin. Nilai normal bersihan kreatinin berkisar 120 mL/menit yang bervariasi dengan ukuran yang dapat dinilai dari luas permukaan tubuh.

Pemeriksaan konsentrasi kreatinin serum sangat mudah dan secara klinis sangat berguna untuk menilai GFR (fungsi ginjal). Penentuan kreatinin serum sebagai pegangan untuk GFR sangat beralasan oleh karena kreatinin merupakan zat yang secara prima difiltrasi dalam jumlah yang cuma sedikit akan tetapi bervariasi terhadap bahan-bahan yang disekresi. Peningkatan kreatinin serum dari 1,0 menjadi 2,0 mg/dl menunjukkan penurunan fungsi ginjal, dengan perhitungan secara kasar  $\pm 50\%$ .

GFR dapat dihitung dengan formula Cockcroft-Gault yaitu :

$$\text{Untuk laki-laki: GFR} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \left(\frac{\text{BB}}{\text{kg}}\right)}{\text{kreatinin serum} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} \times 72$$

Untuk wanita : GFR = nilai pada laki-laki x 0,85

Namun demikian perhitungan yang terbaik untuk GFR adalah dengan menentukan bersihan kreatinin yaitu :

$$\text{Bersihan kreatinin} = \frac{\text{Kreatinin urin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) \times \text{volume urin } \left(\frac{\text{mL}}{24 \text{ jam}}\right)}{\text{Kreatinin serum } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) \times 1440 \text{ menit}}$$

Nilai normal untuk bersihan kreatinin :

$$\text{Laki-laki} = 97\text{-}137 \text{ mL/menit/1,73 m}^2 \text{ atau } 0,93\text{-}1,32 \text{ mL/detik/m}^2$$

$$\text{Wanita} = 88\text{-}128 \text{ mL/menit/1,73 m}^2 \text{ atau } 0,85\text{-}1,23 \text{ mL/detik/m}^2$$

Pengumpulan urin yang tidak tepat akan menghasilkan bersihan kreatinin yang kurang akurat. Untuk laki-laki urinnya mengandung 15-20 mg kreatinin/kgBB/hari. Nilai ini akan menurun dengan bertambahnya umur. Pada keadaan normal dengan nilai bersihan kreatinin berkisar 20 mL/menit, jumlah kreatinin yang terdapat dalam urin yang telah difiltrasi akan menurun. Hal ini oleh karena besarnya persentase kreatinin yang disekresikan ke dalam urin oleh tubulus sesuai dengan penurunan GFR. Oleh karena itu rendahnya nilai GFR yang sesungguhnya menjadi melebihi perhitungan dengan bersihan kreatinin.<sup>30</sup>

## 2.5 *Phaleria macrocarpa*



**Gambar 1** Tanaman *Phaleria macrocarpa*

*Phaleria macrocarpa* merupakan *nomenclature binomial* dari Mahkota dewa dan termasuk dalam familia Thymelaceae. Tanaman ini dapat dijumpai tumbuh liar di daerah hutan pada ketinggian 10-1200 meter di atas permukaan laut dengan curah hujan sekitar 1000-2500 mm/tahun. Umurnya dapat mencapai puluhan tahun dengan masa produktif 10-20 tahun. *Phaleria macrocarpa* merupakan tumbuhan perdu dan dapat mencapai ketinggian 1-1,5 meter. Daunnya termasuk daun tunggal yang saling berhadapan, warna hijau, dengan panjang 7-10 cm dan lebar 3-5 cm. Bunga berwarna putih, tergolong bunga majemuk tersusun dalam kelompok 2-4 bunga. Buah terdiri dari kulit, cangkang, daging, dan biji. Ketebalan kulit buah 0,5-1,0 mm, tebal daging bervariasi. Cangkang berwarna putih dengan ketebalan mencapai 2 mm. Biji berbentuk lonjong dengan garis tengah 1 cm. akar termasuk akar tunggang, batang berbentuk bulat.

Kajian pustaka yang telah ada menyebutkan bahwa genus *phaleria* umumnya memiliki aktifitas antimikroba, hal ini berkaitan dengan toksisitas

tanaman yang cukup tinggi untuk pertahanan diri. Adanya aktifitas antimikroba ini berhubungan dengan potensi antikanker terhadap sel pada siklus tertentu.

Ekstrak terhadap daging buah dan kulit biji *Phaleria macrocarpa* menunjukkan adanya zat aktif alkaloid, terpenoid, saponin, dan polyphenol berupa *gallic acid* (*GA* : *3,4,5-trihydroxybenzoic acid*).<sup>31</sup> Pengujian terhadap toksisitas ekstrak tanaman dilakukan dengan melihat tingkat mortalitas terhadap larva udang *Artemia salina* Leach setelah diinkubasi selama 24 jam. Hasilnya toksisitas sangat tinggi, dengan nilai konsentrasi yang menyebabkan kematian 50% larva udang (LC50) berkisar antara 0,1615 – 11,8351 µg/ml (semakin kecil nilai LC50, semakin toksik tanaman tersebut dan semakin berpotensi untuk memiliki aktifitas biologi / efek farmakologi), dengan batas aktifitas biologi tanaman adalah  $LC50 < 1000 \mu\text{g/ml}$ . Penelitian yang dilakukan terhadap sel Hela, menunjukkan bahwa *Phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang cukup kuat. *Phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang bermakna dibandingkan efek sitotoksik Doxorubicin sebagai kontrol positifnya.<sup>32</sup>

Selamat B dkk melakukan penelitian pada mencit C3H yang menderita adenokarsinoma mamma, dimana diberikan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan pelarut ethanol melalui cara sokletasi. Perlakuan selama 3 minggu dengan dosis 0,0715 mg /hari atau setara 5 gram crude/hari yang mudah diberikam pada manusia, mendapatkan hasil bahwa ekspresi perforin CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis sel tumor (dengan pengecatan HE) mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol, dan terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan. Pada pemberian dosis sampai dengan 0,0140

mg/hari tidak ditemukan adanya toksisitas/kerusakan organ vital seperti ginjal, hepar, lien, dan otot jantung.<sup>33</sup>

Penelitian lain oleh Selamat B dkk terhadap ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) tumor pada pemberian secara kombinasi Adriamycin, cyclophosphamide dan ekstrak *Phaleria macrocarpa* 0,0715 mg /hari dengan pelarut ethanol terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok yang diberi ekstrak dan tidak menyebabkan peningkatan AST dan ALT yang bermakna, serta tidak ditemukan adanya toksisitas/kerusakan organ organ vital seperti ginjal, hepar, lien, dan otot jantung, serta lekopenia.<sup>33</sup>

## 2.6 *Phyllanthus niruri*



**Gambar 2** Tanaman *Phyllanthus niruri*

*Phyllanthus niruri* Linn (sinonim dengan *Phyllanthus amarus* Schumm and Thon) termasuk famili *Euphorbiaceae*. Tanaman ini juga dikenal dengan nama menira, meniran ijo, memeniran (Sunda) dan gosau madungi (Maluku). *P. niruri*

*L* merupakan tanaman kecil, terna semusim, tumbuh tegak dengan tinggi sekitar 50 cm. Batang bercabang dan berwarna hijau muda, daun berbentuk bulat telur, bagian bawahnya berbintik-bintik, letak berseling dan ukurannya kecil. Bunga jantan berwarna merah pucat sedangkan bunga betina berwarna hijau muda. Buah berbentuk bulat pipih, licin, biji berbentuk ginjal, keras dan berwarna coklat. Seluruh bagian tanaman dapat dipergunakan dalam pengobatan tradisional.<sup>34,35,36</sup>

Iklim tropis merupakan syarat tumbuhnya *P. niruri L*, tumbuh subur di tempat yang lembab pada dataran rendah sampai ketinggian 1.000 meter di atas permukaan laut. Lokasi tempat *P. niruri L* tumbuh secara liar di hutan, ladang, kebun atau pekarangan rumah. Pada umumnya tidak dipelihara secara intensif karena dianggap rumput biasa.<sup>34,35</sup>

*P. niruri L* kaya dengan berbagai kandungan kimia, antara lain lignan (filantin, hipofilantin, nitratin, idolintetralin, nirfili, filnirurin, hikinin, lintetralin, dan filantostatin), flavonoid (*quercetin*, *quercitrin*, *isoquercitrin*, *astragilin*, *rhamnopynoside*, rutin dan nirurin), alkaloid, tanin, saponin, triterpenoid, damar, steroid, kalium, vitamin C, asam lemak dan asam fenolat.<sup>8,35,37</sup>

Herbal *P. niruri L* berkhasiat sebagai antiradang dalam mengobati penyakit hepatitis. Uji klinis menyebutkan bahwa pemberian secara oral *P. niruri L* mampu menurunkan titer HbsAg penderita hepatitis B sampai 55-60%.<sup>38</sup> Herbal ini juga sebagai diuretik dan penghancur batu ginjal<sup>35</sup> serta sebagai antimalaria<sup>39</sup>, antipiretik dan antidiabetik.<sup>40</sup>

Untuk dapat dikembangkan menjadi obat kelompok fitoterapi (fitofarmaka), persyaratan pertama yang harus dipenuhi adalah bahwa obat tersebut harus aman penggunaannya. Dalam semua penelitian yang dipublikasikan 20 tahun terakhir, tidak ditemukan laporan adanya gejala toksisitas atau efek samping *P. niruri L* baik pada studi dengan hewan coba maupun pada manusia untuk pemakaian jangka pendek dan panjang.<sup>40,41</sup>

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut pada ekstrak *P. niruri L* yang digunakan dalam penelitian ini pada mencit galur BALB/c, disimpulkan bahwa tanaman tersebut diklasifikasikan sebagai PNT (*Practically Non Toxic*). Pemberian ekstrak *P. niruri L* secara oral pada tikus galur wistar dengan dosis 2, 3, 4, dan 5 gram/kg berat badan perhari selama 12 minggu untuk uji toksisitas sub kronik tidak menunjukkan adanya gambaran histopatologi yang abnormal pada organ paru, hati, limpa, usus dan otot. Hasil uji toksisitas kronik ekstrak *P. niruri L* yang diberikan secara oral pada tikus galur *Sprague-Dawley* dengan dosis 66,95, 267,8 dan 1071,2 mg/kg berat badan perhari selama 6 bulan tidak mempengaruhi perilaku, aktivitas motorik, fungsi hati, ginjal, biokimia darah, parameter darah, berat badan, indeks organ, profil urin serta gambaran makroskopik dan histopatologi berbagai organ tubuh.<sup>41</sup>