

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS**

#### **2.2 Efek Negatif Etanol pada Ginjal**

Jenis alkohol yang paling banyak digunakan dalam industri minuman adalah etanol ( $C_2H_5OH$ ).<sup>14</sup> Alkohol yang dikonsumsi akan diabsorpsi, termasuk yang melalui saluran pernapasan. Penyerapan terjadi setelah alkohol masuk ke dalam lambung dan diserap usus kecil.<sup>14,25</sup> 90% alkohol dimetabolisme di dalam hati dengan dua jalur. Jalur utama metabolisme melibatkan alkohol dehidrogenase, suatu enzim sitolitik yang mengkatalisis perubahan alkohol menjadi asetaldehid. Jalur kedua yaitu sistem oksidasi etanol mikrosom yang menggunakan NADPH sebagai kofaktor dalam reaksi perubahan alkohol menjadi asetaldehid. Selanjutnya, asetaldehid diubah menjadi asetat oleh aldehid dehidrogenase yang dapat dimetabolisme lebih lanjut menjadi  $CO_2$  dan  $H_2O$ .<sup>14,26</sup> Hanya 5-15% yang diekskresikan secara langsung melalui paru-paru, keringat, dan urin.<sup>25</sup> Sekitar 10% diekskresikan melalui ginjal.<sup>26</sup>

Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat menimbulkan efek negatif pada ginjal dalam menjaga keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam basa.<sup>6,26</sup> Konsumsi alkohol secara akut dapat menginduksi diuresis dengan cara menghambat pengeluaran *Antidiuretic Hormone* (ADH). Sintesis dan pengeluaran ADH melibatkan mekanisme osmotik dan non-osmotik. Perubahan 1-2% osmolalitas plasma dapat terefleksikan oleh perubahan volume sel

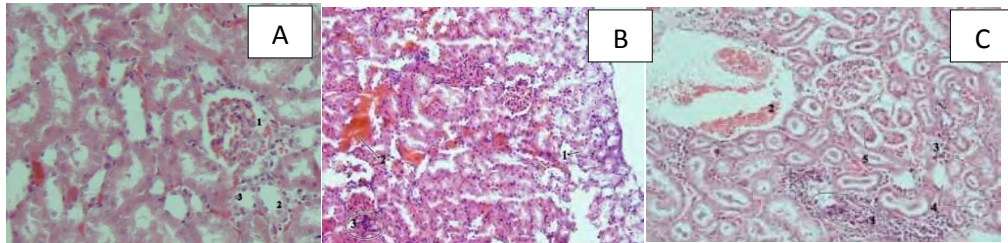
osmoreseptor yang terletak di hipotalamus anterior. Penurunan osmolalitas cairan ekstraseluler akan meningkatkan volume sel osmoreseptor dan menghambat pengeluaran ADH.<sup>26</sup> Sebaliknya, konsumsi alkohol secara kronis mengakibatkan retensi air dan elektrolit akibat peningkatan kadar ADH.<sup>8,26</sup>

Hipomagnesium merupakan gangguan elektrolit yang paling sering dijumpai.<sup>26</sup> Hipomagnesium dapat menyebabkan hipokalsemi melalui dua mekanisme yaitu kegagalan sekresi hormon paratiroid dan kegagalan organ untuk merespon hormon paratiroid. Selain itu, dapat juga disertai dengan hipokalemi, hipofosfatemi, dan asidosis metabolik.<sup>8,26</sup> Asidosis metabolik yang sering dijumpai adalah ketoasidosis, asidosis laktat, asidosis asetat, dan kehilangan bikarbonat secara tidak langsung dalam urin.<sup>26</sup>

Ginjal merupakan organ yang sangat rentan mengalami kerusakan akibat *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sebagian besar ROS berasal dari oksidasi asetaldehid. Konsumsi alkohol secara kronis dapat menyebabkan peningkatan oksidasi protein dalam ginjal tikus. Aktivitas glutathione transferase, mangan-superoxide dismutase, dan hidroperoksida lipid juga meningkat.<sup>8</sup>

Gunawan menggunakan hewan percobaan tikus putih galur Wistar yang diberi alkohol 20, 30, 40, dan 50% sebanyak 2 ml/hari selama 15 hari. Hasil penelitian tersebut ditemukan nekrosis sel tubulus proksimal. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Ayu Kasmita Dewi dkk tentang gambaran mikroskopis ginjal tikus yang diinduksi etanol 10% dan 20% 1 ml/hari selama 48 hari menunjukkan peningkatan kerusakan ginjal dibandingkan kelompok

kontrol.<sup>10</sup> Gambaran mikroskopis ginjal tikus yang diinduksi etanol dari penelitian Ayu Kasmita Dewi dkk dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Gambaran Mikroskopis Ginjal yang Diinduksi Etanol.<sup>10</sup>

Pada gambar 1A memperlihatkan gambaran mikroskopis ginjal yang normal dari kelompok kontrol. Gambar 1B memperlihatkan adanya vakuolisasi lumen tubulus, perdarahan, dan infiltrasi sel radang yang bersifat fokal pada kelompok perlakuan yang diberi etanol 10%. Gambar 1C memperlihatkan adanya vakuolisasi lumen tubulus, perdarahan, infiltrasi sel radang yang bersifat multifokal, akumulasi sel debris dalam lumen tubulus, dan karyomegali pada kelompok perlakuan yang diberi etanol 20%.<sup>10</sup>

Radang (*inflammation*) adalah suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan penyebab awal kerusakan sel yang diakibatkan oleh kerusakan asal. Vakuolisasi ini dapat terjadi karena adanya timbunan lemak di dalam sitoplasma dan membentuk vakuola-vakuola. Perdarahan terjadi pada semua kelompok perlakuan. Namun, perubahan tersebut semakin parah seiring meningkatnya kadar alkohol yang digunakan. Akumulasi sel debris terjadi akibat efek pemberian kadar alkohol yang bilamana diberikan secara terus menerus akan mengakibatkan kerusakan yang parah pada tubulus ginjal. Faktor lainnya yang

mungkin dapat menyebabkan kerusakan ginjal adalah kemampuan ginjal untuk mengkonsentrasikan substansi *xenobiotik* dan metabolitnya di dalam sel.<sup>10</sup>

Penelitian lain dengan pemberian etanol 4 g/kgBB/hari selama satu minggu menunjukkan pembengkakan glomerulus dan tubulus, proliferasi sel mesangial, dan deposit hialin pada epitel tubulus ginjal tikus. Penelitian selama satu bulan dengan pemberian etanol yang sama menunjukkan adanya pembengkakan glomerulus, penebalan membrana basement glomerulus, proliferasi sel mesangial, proliferasi sel juxtaglomerular, dilatasi lumen tubulus, pembengkakan sel epitel tubulus, deposit hialin pada epitel tubulus, infiltrasi sel pada jaringan interstitial dan tubulus ginjal tikus.<sup>8</sup>

### **2.3 Efek Negatif *Soft Drink* pada Ginjal**

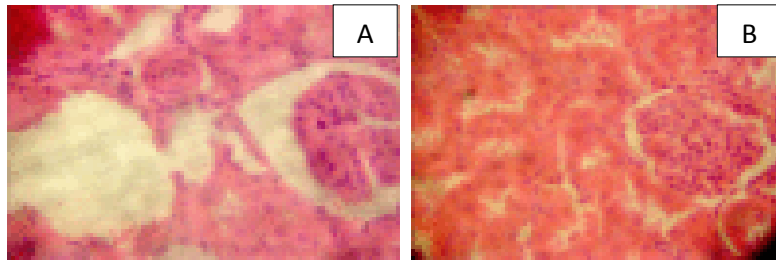
*Soft drink* merupakan minuman berkarbonasi dengan kandungan air soda 86% yang diberi tambahan berupa gula, pewarna karamel kelas IV, konsentrat kola, asam fosfat, natrium, dan kafein. *Soft drink* terdiri dari *sugar-sweetened soft drink* dan *non-sugar soft drink*. *Sugar-sweetened soft drink* merupakan *soft drink* dengan zat pemanis yang berasal dari gula sedangkan *non-sugar soft drink* merupakan *soft drink* dengan zat pemanis yang berasal dari pemanis buatan.<sup>27</sup>

Fruktosa merupakan gula sederhana yang terkandung dalam *sugar-sweetened soft drink*.<sup>27</sup> Fruktosa dapat menginduksi kenaikan berat badan dan terjadinya sindroma metabolik oleh karena kegagalan toleransi dan resistensi insulin. Sindroma metabolik dapat menjadi faktor resiko penyakit ginjal kronis.<sup>28</sup>

Fruktosa diabsorpsi di usus halus kemudian ditranspor ke hepar melalui aliran darah porta. Di dalam hepatosit, fruktosa terfosforilasi menjadi fruktosa-1-fosfat oleh enzim fruktokinase. ATP dipecah menjadi ADP kemudian dipecah menjadi AMP. Selanjutnya, AMP diubah menjadi IMP oleh AMP deaminase dan akhirnya menjadi asam urat. Pemecahan ATP tersebut dapat menginduksi stres oksidatif dan inflamasi.<sup>29</sup>

Kenaikan asam urat dapat menyebabkan arteriolopati aferen yang selanjutnya dapat terjadi hipertensi glomeruler dan inflamasi lokal yang berupa glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial.<sup>29</sup> Asam urat dapat menstimulasi proliferasi sel otot polos vaskuler dan pengeluaran mediator inflamasi, menginduksi kemotaksis monosit, menghambat proliferasi sel endotel, dan menyebabkan stres oksidatif pada adiposit. Hiperurisemia dapat berkembang menjadi hipertensi karena adanya inhibisi sintesis *nitric oxide* di makula densa, stimulasi renin intrarenal, dan reduksi bioavailabilitas *nitric oxide* endotel.<sup>28</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Josiah Obaghwarhievwo Adjene dkk mengenai pengaruh konsumsi *soft drink* dengan dosis 50 ml/tikus/hari secara kronis pada gambaran mikroskopis ginjal tikus Wistar menunjukkan distorsi dan disrupsi korteks ginjal, glomerulonefritis difus dengan beberapa kongesti, dan nekrosis tubulus.<sup>19</sup> Gambaran mikroskopis ginjal tikus Wistar berdasarkan penelitian tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Gambaran Mikroskopis Ginjal yang Diinduksi *Soft drink*.<sup>19</sup>

Gambar 2A memperlihatkan adanya kongesti dan nekrosis tubulus ginjal. Gambar 2B menunjukkan kelompok kontrol dengan gambaran glomerulus dan tubulus yang normal. Kematian sel patologis dianggap nekrotik dan dapat memberikan efek toksik dan trauma pada sel. Proses nekrosis seluler melibatkan gangguan membran serta integritas struktural dan fungsional. Nekrosis seluler tidak disebabkan oleh rangsangan intrinsik seperti pada kematian sel terprogram, tetapi oleh gangguan lingkungan tiba-tiba. Dalam percobaan ini, *soft drink* mungkin telah bertindak sebagai zat toksik bagi sel-sel ginjal yang mengakibatkan distorsi, kongesti, dan glomerulonefritis.<sup>19</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Recai Ogur dkk menunjukkan hal yang sama, yaitu kongesti glomeruler dan perdarahan intertubuler. Hal tersebut yang mengindikasikan bahwa *soft drink* dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Kongesti glomeruler mungkin diakibatkan adanya deposit asam urat dalam glomerulus.<sup>11</sup>

#### 2.4 Daun Kersen sebagai Antioksidan

Kersen (*Muntingia calabura*) merupakan nama sejenis pohon yang buahnya kecil dan manis. Tanaman ini tersebar luas di wilayah Asia. Tanaman kersen

dikenal sebagai obat batuk, antioksidan, antiproliferasi, antikanker, antispasmodik yang berperan dalam menurunkan hipertensi, antiinflamasi, antiseptik, dan antipiretik.<sup>23</sup> Kandungan nutrisi tanaman kersen per 100 gram antara lain: air, protein, lemak, serat, kalsium, fosfor, karoten, vitamin B1, B2, B3, dan C.<sup>30</sup> Selain itu, daun kersen juga mengandung senyawa aktif yang bersifat sebagai antioksidan, seperti flavonoid, tannin, polifenol, saponin, dan steroid.<sup>21,31</sup> Flavonoid, tannin, dan polifenol merupakan senyawa utama yang berperan sebagai antioksidan. Senyawa aktif yang terkandung di dalam daun kersen dapat dilihat pada Tabel 4.<sup>31</sup>

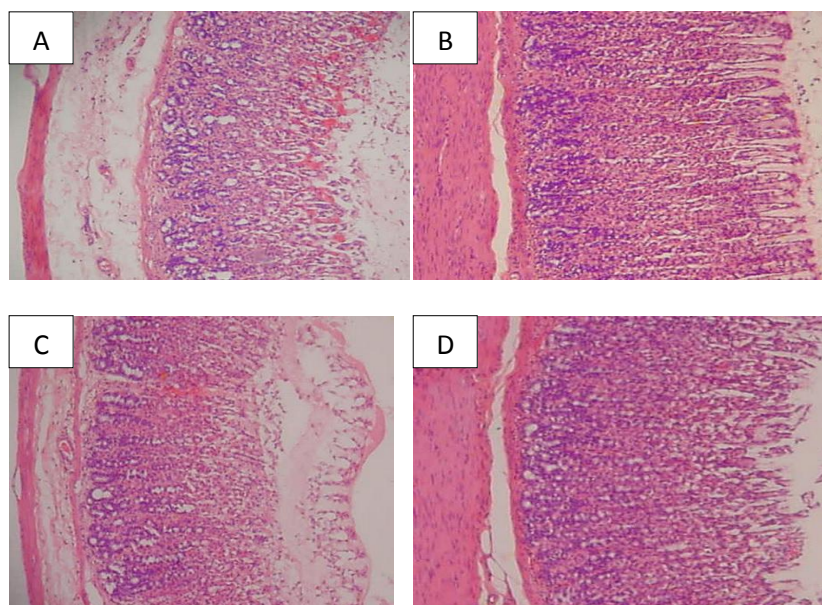
**Tabel 4.** Senyawa Aktif dalam Daun Kersen.<sup>31</sup>

Konstituen Fitokimia	Bubuk <i>Muntingia calabura</i>	MEMC
Flavonoid	+++	+
Tannin dan polifenol	++	++
Triterpen	++	-
Saponin	+	++
Alkaloid	-	-
Steroid	+++	+

Aktivitas antioksidatif daun kersen melalui mekanisme sebagai berikut:<sup>32</sup>

- 1) Pengikatan radikal bebas.
- 2) Dekomposisi peroksida lipid.
- 3) Pengikatan katalis ion logam transisi.
- 4) Pencegahan inisiasi dan berlanjutnya kerusakan rantai hidrogen.

Meskipun belum terdapat penelitian mengenai pengaruh daun kersen terhadap ginjal, terdapat beberapa penelitian mengenai pengaruh daun kersen terhadap gaster dan hepar. Penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim Abdel Aziz Ibrahim *et al* tentang efek proteksi ekstrak daun kersen terhadap ulkus gaster pada tikus Sprague-Dawley yang diinduksi etanol menunjukkan adanya penurunan area ulcer, edema submukosa, dan infiltrasi leukosit. Sementara itu, pada kelompok kontrol yang diberi etanol terdapat kerusakan ekstensif mukosa gaster, edema, dan infiltrasi leukosit pada submukosa.<sup>23</sup> Gambaran mikroskopis gaster berdasarkan penelitian tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Gambaran Mikroskopis Gaster yang Diinduksi Omeprazole dan Ekstrak Daun Kersen.<sup>23</sup>

Gambar 3A memperlihatkan adanya disrupsi sedang sampai berat permukaan epitel dan lesi nekrotik dalam epitel pada kelompok kontrol ulkus yang diberi etanol absolut 5ml/kgBB. Gambar 3B memperlihatkan adanya disrupsi ringan permukaan epitel pada kelompok yang diberi omeprazole 20



mg/kgBB. Gambar 3C memperlihatkan adanya disrupsi ringan permukaan epitel, edema, dan infiltrasi leukosit permukaan submukosa pada kelompok yang diberi omeprazole dan ekstrak daun kersen 250mg/kgBB. Gambar 3D memperlihatkan adanya disrupsi ringan permukaan epitel tanpa adanya edema dan infiltrasi leukosit permukaan submukosa pada kelompok yang diberi omeprazole dan ekstrak daun kersen 500mg/kgBB.<sup>23</sup>

Penelitian lain yang dilakukan oleh N.D. Mahmood *et al* mengenai pengaruh ekstrak daun kersen terhadap hepar tikus yang diinduksi parasetamol menunjukkan adanya penurunan kadar ALT dan AST. Secara mikroskopis, terdapat penurunan jumlah area nekrosis dan inflamasi serta tidak adanya perdarahan dalam hepar.<sup>24</sup>

## **2.5 Gambaran Mikroskopis Ginjal (Kerusakan Tubulus)**

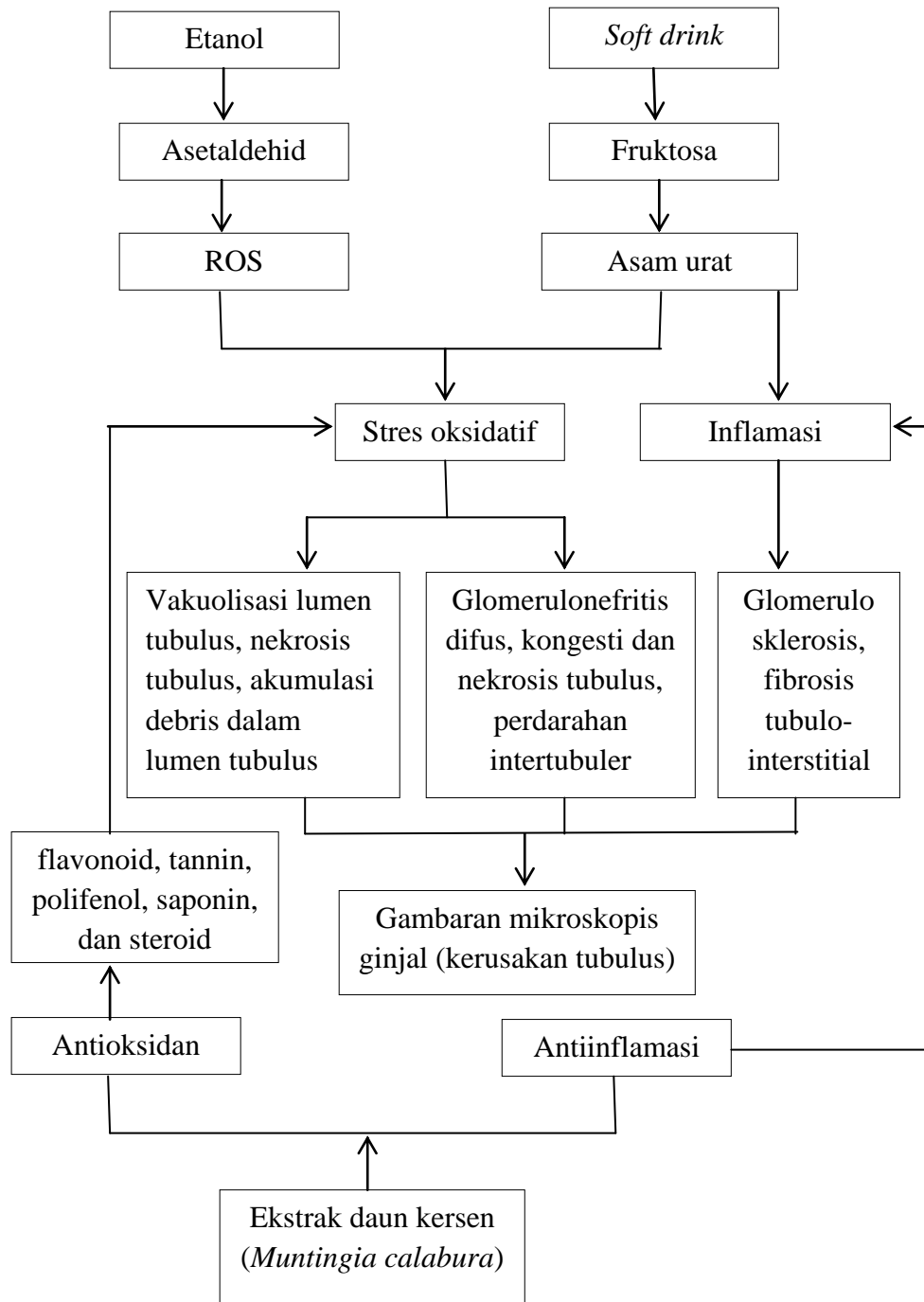
Disfungsi tubulus memiliki peran penting dalam gangguan keseimbangan elektrolit dan asam basa.<sup>8</sup> Jika suatu zat kimia disekresi secara aktif dari darah ke urin, zat kimia terlebih dahulu diakumulasikan dalam tubulus proksimal atau pada saat substansi kimia ini direabsorpsi dari urin maka akan melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi. Sebagai akibat dari proses tersebut, zat-zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan, terutama di tubulus ginjal karena pada tubulus ginjal merupakan tempat terjadinya proses reabsorpsi dan ekskresi dari zat-zat toksik tersebut. Zat kimia yang terlalu banyak berada di dalam ginjal akan mengakibatkan kerusakan sel, seperti infiltrasi sel radang, vakuolisasi lumen tubulus, dan perdarahan.<sup>10</sup>

Nekrosis tubulus akut adalah suatu kelainan klinikopatologik yang secara morfologis ditandai dengan destruksi sel epitel tubulus dan secara klinis oleh supresi akut fungsi ginjal. Kelainan ini merupakan penyebab tersering gagal ginjal akut.<sup>33</sup> Penyebab nekrosis tubulus akut dibagi menjadi dua, yaitu iskemik dan nefrotoksin. Iskemik sebagai penyebab terbanyak nekrosis tubulus akut terjadi karena trauma, syok, dan sepsis. Nefrotoksin dapat berasal dari endogen, misalnya mioglobin dan eksogen, misalnya obat dan racun.<sup>34</sup>

Pada nekrosis tubulus akut, keadaan kritis yang dapat diperkirakan adalah cedera tubulus dan gangguan aliran darah yang menetap dan berat. Sel epitel tubulus sangat peka terhadap anoksia serta rentan terhadap toksin. Faktor predisposisi kerusakan tubulus akibat toksin ini antara lain: perubahan muatan listrik permukaan sel epitel tubulus, transpor aktif ion dan asam organik, dan kemampuan untuk mengkonsentrasikannya. Iskemik menyebabkan banyaknya perubahan struktural di sel epitel. Hilangnya polaritas sel tampaknya merupakan kejadian awal yang penting secara fungsional (reversibel).<sup>33</sup>

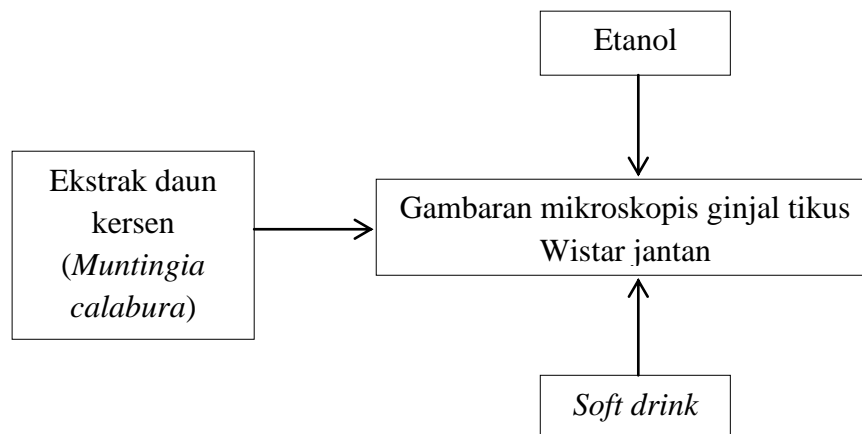
Gambaran mikroskopis nekrosis tubulus akut iskemik ditandai dengan nekrosis yang sebagian besar ditemukan di bagian lurus tubulus proksimal dan pars ascendens yang tebal. Selain itu, dapat ditemukan ruptur membran basal (tubuloreksis) dan adanya silinder berprotein di tubulus distal dan tubulus kolektivus. Pada nekrosis tubulus akut toksik, nekrosis tampak menonjol di tubulus proksimal. Membran basal tubulus umumnya tidak terkena.<sup>33</sup>

## 2.6 Kerangka Teori



**Gambar 4.** Kerangka Teori Penelitian

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep Penelitian

## 2.8 Hipotesis

### 2.7.1 Hipotesis Mayor

Adanya pengaruh pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap gambaran mikroskopis ginjal tikus Wistar jantan yang diinduksi etanol dan *soft drink*.

### 2.7.2 Hipotesis Minor

- 1) Terdapat perbedaan jumlah kerusakan tubulus ginjal tikus Wistar jantan yang diinduksi etanol dan diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*).
- 2) Terdapat perbedaan jumlah kerusakan tubulus ginjal tikus Wistar jantan yang diinduksi *soft drink* dan diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*).