

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Produk X

Kandungan produk X yang akan dilihat pada penelitian ini adalah :

##### 2.1.1 *Curcuma Xanthorrhiza Rhizomae*

*Curcuma Xanthorrhiza Rhizomae* atau disebut Temulawak merupakan tanaman obat asli Indonesia berupa tumbuhan rumpun berbatang semu. Salah satunya bagian yang dimanfaatkan adalah rimpang yang sering dimanfaatkan masyarakat sebagai jamu godog. Rimpang ini mengandung 64% zat tepung, 1,6-2,2 % curcumin, 1,48 – 1,63 % minyak atsiri dan dipercaya dapat meningkatkan stamina dan bersifat anti-inflamasi<sup>5,18</sup>. Komponen aktif yang terkandung dalam *Curcuma Xanthorrhiza Rhizomae* yaitu minyak atsiri dan kurkuminoid. Minyak atsiri yang memberikan bau karakteristik, sedangkan kurkuminoid terdiri dari beberapa zat warna kuning. Kandungan kimia minyak atsiri antara lain  $\alpha$ -kurkumen, ar-turmeron,  $\beta$ -atlanto dan xantorizol. Selanjutnya dibuktikan bahwa ketiga senyawa tersebut yaitu :  $\alpha$ -kurkumin, ar-turmeron dan xantorizol, mempunyai khasiat anti-tumor<sup>16,17,18</sup>. Sedangkan kurkuminoid bersama dengan beberapa kandungan lain yaitu demetoksikurkumin, bisdemetoksinkurkumin termasuk dalam senyawa diarilheptanoid dengan gugus phenolik yang menyebabkan aktivitas antioksidan yang kuat pada sistem biologis sehingga dapat mencegah penyakit-penyakit yang berhubungan dengan reaksi peroksidasi<sup>16,17</sup>.

### **2.1.2 *Languatis Rhizoma***

*Languatis Rhizoma* atau lengkuas merupakan anggota familia *Zingiberaceae*. Bagian yang dimanfaatkan adalah rimpang yang secara tradisional dimanfaatkan sebagai antibakterial dan antifungal. Kandungan utama lengkuas adalah minyak atsiri. Kandungan minyak atsiri dari rimpang lengkuas adalah *miscellaneous compounds* (misalnya etil p-metoksisinamat 58,47%, isobutil  $\beta$ -2-furilakrilat 30,90%, dan heksil format 4,78%); derivat monoterpen teroksigenasi (misalnya borneol 0,03% dan kamfer hidrat 0,83%); serta monoterpen hidrokarbon (misalnya kamfen 0,04% dan terpinolen 0,02%). Minyak atsiri berkhasiat terutama sebagai anti-inflamasi pada reaksi radang akut sehingga dapat juga dimanfaatkan sebagai agen anti-inflamasi<sup>19,20</sup>.

### **2.1.3 *Zingiber Aromaticae Rhizoma***

*Zingiber Aromaticae Rhizoma* atau jahe telah digunakan masyarakat sejak lama antara lain sebagai rempah, pemberi aroma, ataupun sebagai obat. Jahe mengandung pati, minyak atsiri, serat, sejumlah kecil protein, vitamin, mineral, dan enzim proteolitik yang disebut zingibain. Penggunaan jahe sudah secara luas dipakai untuk mengobati penyakit rematik, asma, stroke, sakit gigi, diabetes, sakit otot, tenggorokan, kram, hipertensi, mual, demam dan infeksi<sup>21,22</sup>.

#### **2.1.4 *Retrofracti Fructis***

*Retrofracti fructus* atau cabe jawa merupakan tanaman asli Indonesia yang digunakan masyarakat dalam bentuk minuman untuk menambah stamina. *Retrofracti fructus* memiliki kandungan piperin, kavisin, piperidin, isobutildeka-trans-2-trans-4-dienamida; saponin, polifenol, minyak atsiri, asam palmitat, asam tetrahidropiperat, 1-undesilenil-3,4-metilendioksibenzena, dan sesamin. Kandungan ini terutama memiliki efek fitofarmaka sebagai obat lemah syahwat (aprodisiaka), lambung lemah, peluruh keringat dan rematik<sup>22,23,24</sup>.

### **2.2 Ginjal**

#### **2.2.1 Anatomi Ginjal**

Ginjal merupakan sepasang organ saluran kemih berwarna coklat kemerahan yang terletak di rongga retroperitoneal bagian atas, mulai dari vertebra torakalis kedua belas sampai vertebra lumbalis 3 serta sebagian besar ditutupi oleh tulang iga<sup>27</sup>. Bentuknya menyerupai kacang dengan sisi konkaf menghadap ke medial dan terdapat celah vertikal yaitu hilum renale dimana arteria, vena masuk dan pelvis renalis keluar dari ginjal<sup>26</sup>.

#### **2.2.2 Fisiologi Ginjal**

Ginjal terutama berperan dalam mempertahankan stabilitas volume, komposisi elektrolit dan osmolalitas cairan ekstraseluler. Ginjal secara spesifik bekerja dengan mempertahankan keseimbangan H<sub>2</sub>O, mempertahankan osmolaritas cairan tubuh yang sesuai terutama melalui regulasi keseimbangan H<sub>2</sub>O, mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion cairan ekstraseluler, te

masuk natrium, klorida, kalium, ion hidrogen dan sebagainya. Selain itu ginjal juga mempertahankan volume plasma yang tepat, yang penting dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri, membantu menjaga keseimbangan asam-basa tubuh yang tepat dengan menyesuaikan pengeluaran  $H^+$  dan  $HCO_3^-$  di urin, mengekskresikan produk akhir metabolisme tubuh misalnya urea, asam urat, dan kreatinin serta senyawa asing seperti obat, bahan aditif makanan, pestisida, dan bahan eksogen non-nutritif lain yang masuk ke tubuh<sup>10,11</sup>. Ginjal juga berfungsi dalam menghasilkan hormon-hormon yang berkaitan dengan fungsi tubuh seperti eritropoietin sebagai hormon yang merangsang pembentukan sel darah merah, renin sebagai suatu hormon enzim yang memicu suatu reaksi berantai yang penting dalam penghematan garam, ginjal juga berfungsi mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya<sup>10,11,12,13</sup>.

### **2.2.3 Histologi Ginjal**

Pada irisan ginjal dari permukaan konveks ke hilus secara makroskopis ginjal dapat dibedakan menjadi 2 bagian : 1. Korteks merupakan bagian tepi yang berwarna gelap. Tampak granula-granula berwarna coklat kemerah-merahan. 2. Medula berwarna lebih pucat. Merupakan lapisan bergaris-garis radier seperti kipas, membentuk piramid ginjal dengan apeks (puncaknya) dihilus dan basisnya berbatasan dengan korteks. Piramid dari medulla beserta korteks ginjal di sebelah luarnya (basisnya) disebut lobus ginjal. Lobus ginjal ini tersusun atas beberapa lobulus atau lobuli<sup>12,13</sup>.

Pada ginjal terdapat suatu pengertian yang disebut nefron. Nefron merupakan suatu kesatuan fungsi dan struktur dari sebuah ginjal. Nefron tersusun dari segmen/bagian-bagian yang mempunyai bentuk dan struktur yang berbeda-beda disebut corpusculum renalis malpighi yang terdiri dari glomerulus dan capsula bowman. Glomerulus merupakan kekompakan kapiler-kapiler yang dibungkus oleh dinding tipis yang disebut kapsula bowman<sup>12</sup>.

### **2.2.3.1 Nefron**

Sekitar 1-4 juta unit nefron terdapat dalam setiap ginjal yang berfungsi sebagai unit filtrasi fungsional. Nefron tersusun atas korpuskulum renalis malpighi yang mengandung glomerulus, tubulus kontortus proksimal, loop henle dan tubulus kontortus distal<sup>30</sup>. Korpuskulum ginjal terdiri atas suatu kumpulan kapiler yang disebut glomerulus. Glomerulus dibungkus oleh dua lapisan epitel yang disebut kapsula glomerulus<sup>26</sup>. Kapsula glomerulus terdiri atas lapisan visceral yang meliputi kapiler glomerulus dan bagian luar disebut lapisan parietal, kapsul terdiri atas sel epitel khusus bercabang, yaitu sel podosit<sup>26,30</sup>.

Korpuskulum ginjal merupakan bagian awal nefron. Darah disaring ginjal melalui kapiler glomerulus dan filtrat masuk ke spatium capsulare yang terletak diantara kedua lapisan kapsula bowman. Setiap korpuskulum ginjal mempunyai polus vascularis, tempat masuknya arteriola aferen dan keluarnya arteriol eferen dari korpuskulum. Di ujung berlawanan dari korpuskulum ginjal yaitu polus urinarius, tempat tubulus kontortus proksimal berawal. Filtrasi darah korpuskulum ginjal difasilitasi oleh endotel glomerulus. Endotel di kapiler glomerulus adalah berpori

(berfenestra) dan sangat permeabel terhadap banyak substansi di dalam darah, kecuali elemen darah yang terbentuk atau protein plasma. Karena itu, filtrat glomerulus yang masuk ke spatium capsulare bukanlah urin melainkan ultrafiltrat yang mirip dengan plasma, kecuali tidak mengandung protein<sup>12,26</sup>.

### **2.2.3.2 Tubulus Ginjal**

Filtrat glomerulus kemudian keluar dari korpuskulum ginjal kemudian melalui berbagai bagian nefron untuk sampai pada tubulus ginjal yaitu tubulus koligens dan duktus koligens. Filtrat glomerulus awalnya masuk ke tubulus ginjal yang berasal dari kapsul glomerulus sampai tubulus koligens. Pada korpuskulum ginjal, tubulus sangat berkelok-kelok dan oleh karena itu disebut tubulus kontortus proksimal (TC I) yang dilapisi sel kuboid dengan brush border yang tersusun atas mikrovilus yang memperluas permukaan absorpsi<sup>12,28</sup>.

Tubulus kontortus proksimal awalnya terletak pada korteks, kemudian turun ke dalam medula untuk menjadi ansa henle. Ansa Henle terbagi menjadi beberapa bagian yaitu bagian descendens yang tebal berlapis sel gepeng yang menyerupai endotel. Kemudian berlanjut menjadi segmen ascendens dan descendens yang tipis kemudian melanjut sebagai bagian ascendens yang tebal karena dilapisi sel kuboid yang disebut tubulus kontortus distal (TC II)<sup>12,26,28</sup>.

Tubulus kontortus distal lebih pendek dan tidak begitu berkelok dibanding tubulus proksimal, tubulus ini yang kemudian naik ke korteks ginjal. Filtrat glomerulus kemudian mengalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligens dan berjalan ke

bawah ke daerah apeks piramid (papilla) dan bergabung sebagai duktus papillaris bellini<sup>28</sup>.

### **2.2.3.3 Tubulus Koligens**

Tubulus koligens bukan merupakan bagian dari nefron, tubulus koligens bergabung ke arah papila medulla kemudian menjadi duktus papilaris bellini yang dilapisi epitel kuboid yang terlihat pucat. Tubulus koligens sendiri meneruskan cairan dari pelvis renis yaitu hilus pada ginjal yang permukaannya melebar seperti corong dan ureter. Di daerah papilla terdapat lubang-lubang pada duktus papillaris yang disebut area cribosa<sup>12,26,28</sup>.

### **2.2.3.4 Juxta Glomerular Complex**

Pada bagian awal tubulus distal yang lurus berkontak dengan kutub vaskuler di daerah koruskel ginjal nefron induknya dan membentuk suatu struktur khusus yaitu apparatus juxtaglomerular (JGA) dimana tersusun atas sel-sel otot polos yang tersusun seperti sel epitel, berinti bulat, serta miofibril yang menjadi granula pada sitoplasmanya. Sel-sel juxtaglomerular diketahui merupakan sekretoris utama renin, suatu aspartil protease yang mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I yang kemudian berperan dalam regulasi tekanan darah<sup>10,26,28</sup>.

### **2.2.3.5 Glomerulus**

Pada glomerulus terdapat suatu membran basal yang merupakan bagian terpenting yang menjalankan fungsi glomerulus untuk filtrasi. Glomerulus bersifat

relative impermeable terhadap terhadap air sehingga filtrat glomerulus memiliki sifat seperti plasma darah kecuali komposisinya yang mengandung sangat sedikit protein karena makromolekul sangat tidak mudah melalui saringan glomerulus<sup>10,26,28</sup>.

Setiap korpuskulum ginjal memiliki kutub vaskular yang merupakan tempat masuknya arteriol afferen yang kemudian bercabang lagi menjadi 2-5 kapiler glomerulus ginjal. Cabang kapiler ini membentuk anyaman pada korpuskulum ginjal sebelum masuk ke glomerulus dan keluar dari glomerulus sebagai arteriol efferen yang melanjut sebagai tubulus contortus proksimal<sup>10,26,28</sup>.

#### **2.2.4 Proses Patologi Ginjal**

Ginjal berfungsi sebagai organ utama eksresi zat-zat beracun yang ada dalam tubuh. Fungsi ekskresi ginjal dapat membawa kerusakan ginjal itu sendiri yang disebabkan oleh proses toksik, obat, infeksi atau konsentrasi tinggi yang dapat menyebabkan penyakit tubulointerstitial seperti nekrosis tubular akut (NTA), nefropati interstitial akibat obat akut dan nefropati analgetik<sup>29,30</sup>.

Nekrosis tubular akut secara morfologis ditandai dengan adanya kerusakan dari epitel tubulus dan secara klinis oleh supresi akut fungsi ginjal. Terjadinya anoksia dan adanya toksin tidak bisa di toleransi oleh sel epitel tubulus. Sel epitel tubulus ginjal dapat mengalami kerusakan berupa degenerasi lemak ataupun nekrosis pada inti sel tubulus ginjal. NTA dibedakan atas NTA iskemik dan NTA nefrotoksik. NTA iskemik disebabkan oleh syok (luka bakar, dehidrasi, infeksi dan trauma) sedangkan NTA nefrotoksik disebabkan oleh berbagai bahan seperti toksin,



obat-obatan, atau konsentrasi tinggi zat yang potensial merusak dan berbahaya seperti zat kimia dan logam berat<sup>30</sup>. Kerusakan tubulus proksimal ginjal akibat zat nefrotoksik secara makroskopis ginjal bengkak dan berwarna merah serta secara mikroskopis terlihat adanya penyempitan tubulus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus proksimal dan hialin cast di tubulus distal serta degenerasi tubulus proksimal yang mengandung debris, dengan membrane basalis yang utuh. Adanya Oliguria selama 36 jam pertama diikuti penurunan drastis hingga 50-400 ml/hari disertai tanda-tanda uremia pada hari kedua sampai keenam merupakan tanda utama NTA<sup>30,31</sup>.

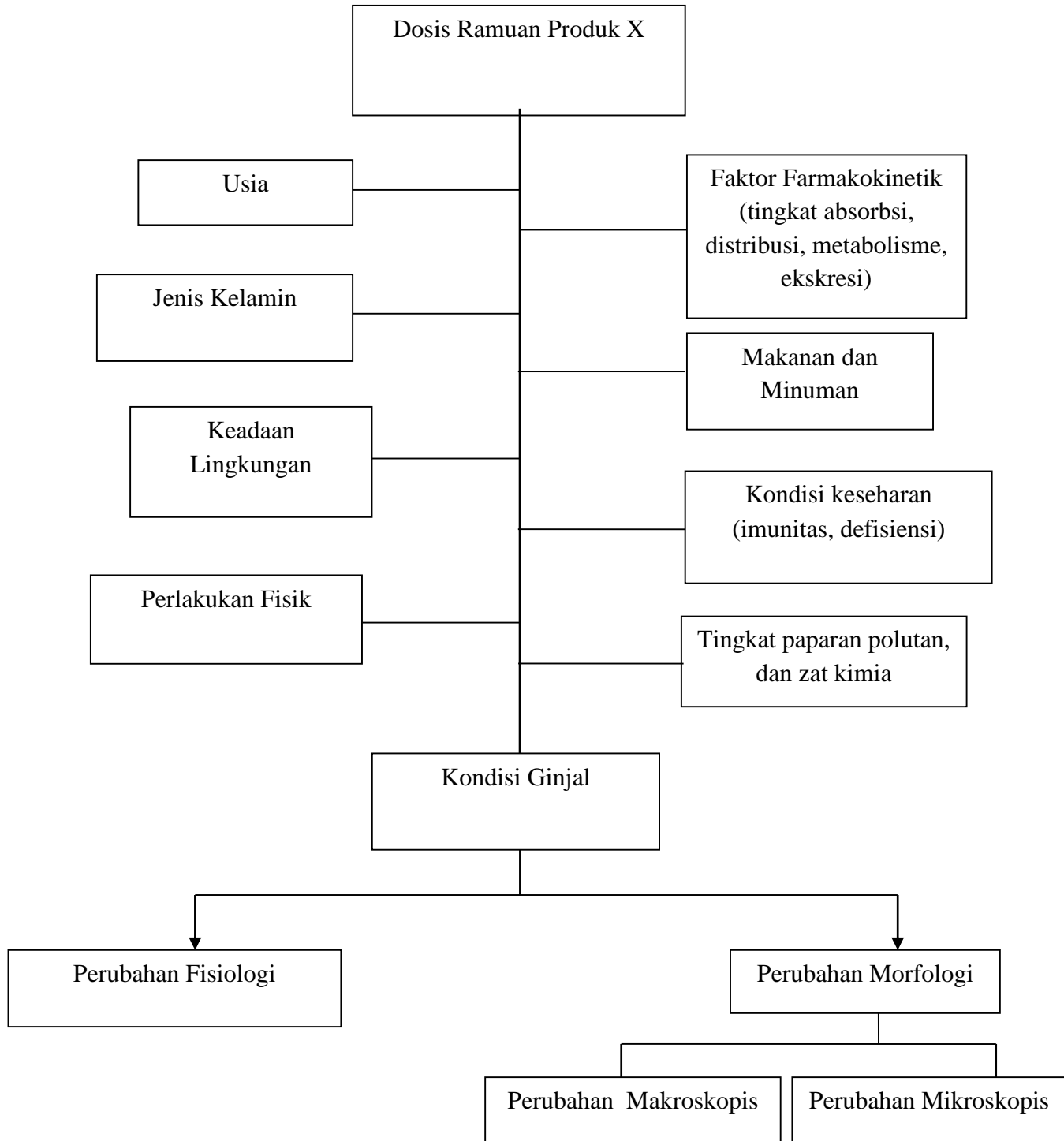
Nefritis interstitial akibat obat akut merupakan reaksi simpang terhadap bermacam-macam obat seperti pemberian penisilin sintetik (ampisilin, metisilin), rifampin, OAINS seperti fenilbutazon, serta obat-obatan lainya seperti fenindion dan cimetidine. Kelainan terletak pada interstitium, yang memperlihatkan edema berat serta sebaran sel mononukleus terutama limfosit dan makrofag serta eosinofi dan neutrofil dalam jumlah besar. Glomerulus normal kecuali beberapa kasus yang disebabkan oleh OAINS; pada keadaan tersebut minimal change disease terjadi bersama dengan sindroma nefrotik. Gambaran klinis berupa febril, eosinofilia, ruam serta kelainan ginjal berupa hematuria, proteinuria minimal serta leukosituria<sup>29,30</sup>.

Nefropati analgetik merupakan nefritis interstitialis kronik yang sering oleh nekrosis papilla ginjal yang diakibatkan karena mengonsumsi analgesik dalam jumlah besar. Sebagian besar disebabkan oleh obat-obatan seperti fenasetin, aspirin, asetaminofen, kafein, dan kodein untuk jangka waktu lama. Aspirin dan

asetaminofen merupakan penyebab utama. Kemampuan analgetik seperti aspirin menghambat sintesis prostaglandin yang menghambat efek vasodilatasi prostaglandin sehingga papilla ginjal mengalami nekrosis. Papila nekrotik tampak coklat kekuningan karena tertimbunya produk pemecahan fenasetin dan *pigmen lipofuscin-like* lainnya. Selanjutnya, papilla mengalami kisut, terlepas, dan jatuh ke dalam pelvis. Secara mikroskopis, papilla memperlihatkan nekrosis koagulasi tetapi batas tubulus masih jelas<sup>29,30,31</sup>.

## 2.4 Kerangka Teori

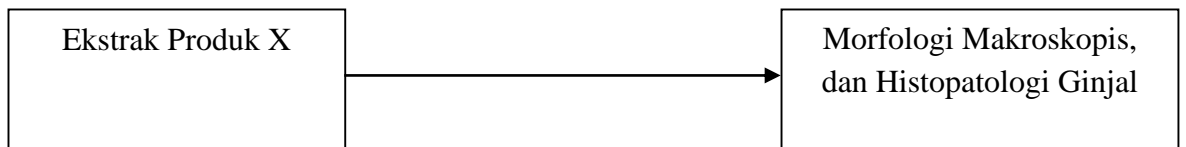
Kerangka teori pada penelitian ini disajikan pada skema sebagai berikut



Gambar 1. Diagram Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini disajikan sebagai berikut.



Gambar 2. Diagram Kerangka Konsep

## 2.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian ekstrak produk x secara akut terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis ginjal tikus.