

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

2.1.1 Sejarah dan perkembangan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Salah satu tanaman temu-temuan yang sering digunakan untuk berbagai keperluan adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Temulawak merupakan tanaman obat asli Indonesia yang disebut juga dengan *Curcuma javanica*. Temulawak kemudian menyebar ke berbagai Negara di Asia. Sedangkan di Indonesia, tanaman ini diduga berasal dari Jawa, sehingga penyebarannya berkaitan dengan mobilisasi penduduk terutama suku Jawa. Karena penyebarannya yang luas, temulawak dikenal dengan beberapa nama daerah.²⁰

Temulawak merupakan tanaman obat yang dimanfaatkan industri obat sebagai jamu, obat herbal terstandar dan obat fitofarmaka. Pemerintah, pada tahun 2004, melalui Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mencanangkan Gerakan Minum Temulawak sebagai Minuman Kesehatan. Hal ini berdasarkan survei didasari karena temulawak berkhasiat untuk menyembuhkan 24 jenis penyakit.^{21,22}

2.1.2 Deksripsi temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

2.1.2.1 Taksonomi temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah tanaman dari keluarga *Zingiberaceae*. yang dapat tumbuh dengan baik di daerah yang gembur, teduh, terlindung dari sinar matahari dengan ketinggian antara 5-750 meter di atas

permukaan laut, sehingga banyak ditemukan di hutan-hutan daerah tropis. Tetapi, temulawak juga dapat tumbuh di tempat yang terik seperti di tanah tegalan sekitar pemukiman.^{23,24,25,26,27}

Klasifikasi tanaman temulawak dalam tata nama tumbuhan adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Species	: Curcuma xanthorrhiza Roxb ^{26,27}

2.1.2.2. Morfologi

Anggota keluarga Zingiberaceae sulit dibedakan antara satu sama lainnya, sehingga dibutuhkan kecermatan dalam mengidentifikasi temulawak.²⁰ Temulawak terbagi menjadi beberapa bagian yaitu batang, daun, bunga, dan akar. Batang temulawak merupakan batang semu, berwarna hijau dan coklat gelap, dengan tinggi 1,5cm-2cm. Batang temulawak memiliki upih-upih daun yang tumbuh tegak, lurus, dan berumpun seperti upih daun pisang. Telapak daunnya berwarna hijau tua, terdapat bintik-bintik jernih hijau muda dan garis-garis coklat dengan lebar 1cm-2,5cm. Sisi kiri dan kanan tulang daunnya terdapat garis berwarna merah ungu. Sedangkan, punggung daunnya berkilat dan

pudar. Bunga temulawak pendek, lebar, berwarna putih kuning atau kuning muda bercampur warna merah di puncaknya dan berkembang secara teratur.²⁰

Akar pada temulawak yang dimaksud adalah rimpang yang tertanam di tanah, berbentuk silinder (pusat berwarna kuning tua dan kulit berwarna kuning muda) dengan diameter sekitar 6 cm. Terdapat 2 bagian dari rimpang yaitu, rimpang induk (empu) dan rimpang cabang. Dari rimpang induk keluar rimpang cabang yang lebih kecil jumlahnya 3-7 buah. Rimpang ini baunya harum, tetapi rasanya agak pedas.²⁰



Gambar 1. Tanaman temulawak dan potongan melintang rimpang temulawak²⁰

2.1.3 Khasiat temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Temulawak memiliki banyak manfaat, baik secara tradisional maupun modern, yaitu sebagai penambah nafsu makan, penyembuh penyakit maag, obat sariawan, memperbanyak Air Susu Ibu (ASI), mengobati gangguan saat nifas dan menstruasi, membersihkan wajah dari bakteri penyebab jerawat, memperbaiki fungsi pencernaan, memelihara fungsi hati, mengurangi nyeri sendi dan tulang, menurunkan lemak darah, sebagai antioksidan untuk memelihara kesehatan, dan membantu penggumpalan darah. Selain itu, temulawak juga memiliki manfaat

sebagai antihepatitis, antikarsinogenik, antimikroba, antioksidan, antihiperlipidemia, antiviral, antiinflamasi, dan detoksifikasi. Diketahui juga efek diuretikum ke ginjal, yaitu efek mempercepat pembentukan urin.^{12,20,28,29}

2.1.4 Kandungan dan senyawa kimia temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

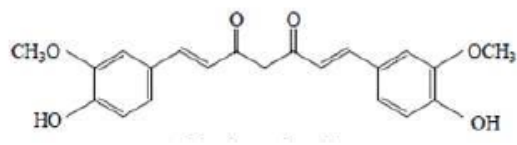
Kandungan senyawa kimia pada rimpang temulawak, yaitu:

1) Pati

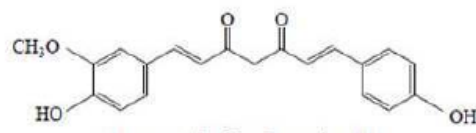
Pati merupakan kandungan terbesar dalam temulawak, sehingga dikembangkan sebagai sumber karbohidrat dalam bahan makanan atau campuran bahan makanan.²⁷

2) Kurkuminoid

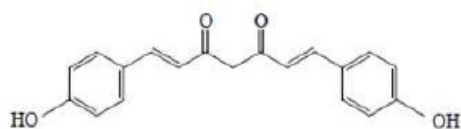
Kurkuminoid pada rimpang temulawak mengandung zat kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin.²⁷



Gambar 2. Struktur kimia kurkumin²⁷



Gambar 3. Struktur kimia demetoksikurkumin²⁷

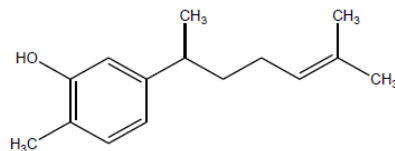


Gambar 4. Struktur kimia bisdemetoksikurkumin²⁷

Kurkuminoid bermanfaat sebagai penetral racun, penghilang rasa nyeri sendi, peningkat sekresi empedu, penurun kadar kolesterol dan trigliserida darah, antibakteri, pencegah perlemakan sel-sel hati dan antioksidan penangkal senyawa-senyawa radikal bebas yang berbahaya.²⁷

3) Minyak atsiri

Minyak atsiri temulawak mengandung *phelandren*, *kamfer*, *borneol*, *xanthorrhizol*, *turmerol* dan *sineal*.²⁷ Xanthorrhizol juga merupakan komponen dari minyak atsiri yang hanya ditemukan pada temulawak dan tidak dijumpai pada curcuma yang lain.¹⁶ Xanthorrhizol pada temulawak merupakan zat yang protektif terhadap ginjal. Pada penelitian oleh Kim *et al.* telah terbukti xanthorrhizol pada temulawak memiliki efek nefroprotektif.^{13,15,30}



Gambar 5. Struktur kimia xanthorrhizol²⁷

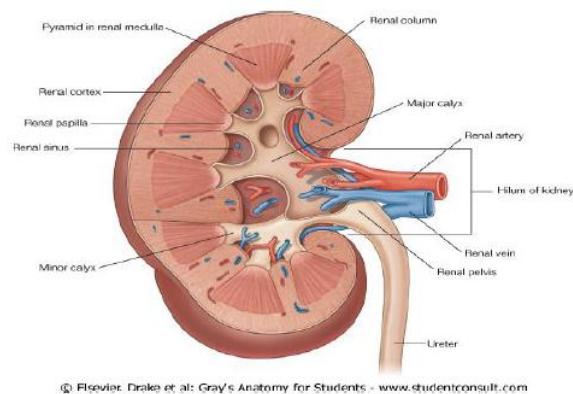
2.2 Ginjal

2.2.1 Anatomi

Ginjal merupakan organ yang berbentuk seperti kacang dengan dua polus (superior dan inferior), dua margo (lateralis dan medialis), dan dua facies (anterior dan posterior). Pada orang dewasa, ginjal memiliki perkiraan panjang 12-13 cm, lebar 6 cm, tebal 2,5 cm, dengan berat 150 gram. Ginjal terletak di

ekstraperitoneal, bersandar pada dinding dorsal cavum abdominis, di antara peritoneum parietale dan fascia transversa abdominis. Letak ginjal kanan lebih rendah daripada ginjal kiri, karena organ hepar yang ada di atasnya. Margo medialis kedua ginjal merupakan pintu (hilum) dari arteri dan vena renalis, saraf, saluran limfe, dan ureter.^{18,31,32,33}

Vaskularisasi ginjal berasal dari arteri renalis, cabang dari aorta abdominalis, sedangkan darah dari ginjal keluar menuju vena cava inferior melalui vena renalis. Dalam waktu satu menit aliran darah di dalam kedua ginjal seorang dewasa berjumlah 1,2–1,3L. Sehingga, seluruh darah yang beredar dalam tubuh mengalir melalui ginjal setiap 4–5 menit.^{32,34}



Gambar 6. Anatomi ginjal³⁵

2.2.2 Histologi

Ginjal dibelah memanjang pada margo medialis ke lateralis akan tampak dua bagian ginjal, baik secara makroskopis maupun mikroskopis, yaitu korteks ginjal (bagian luar) dan medulla ginjal (bagian dalam). Pada medulla terdapat bangunan berbentuk kerucut yang disebut piramida ginjal. Di antara piramida dipisahkan oleh suatu bangunan bernama kolumna ginjal, yang merupakan penjururan dari korteks ginjal. Setiap piramida medula dan jaringan korteks di

dasarnya dan di sepanjang sisinya membentuk suatu lobus ginjal. Setiap lobus ginjal memiliki sekitar 1-1,4 juta nefron, unit fungsional terkecil dari ginjal. Setiap nefron terdiri dari komponen korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal.^{18,32,36,37,38}

2.2.2.1 Korpuskulum ginjal

Korpuskulum ginjal merupakan awal dari setiap nefron yang mengandung seberkas kapiler yaitu glomerulus yang dikelilingi oleh simpai epitel ber dinding ganda yang disebut simpai (Bowman) glomerular. Lapisan dalam (lapisan viseral) simpai menyelubungi kapiler glomerulus dan lapisan luar (lapisan parietal) membentuk permukaan luar simpai tersebut. Terdapat suatu ruang kapsular yang menampung cairan (hasil penyaringan dinding kapiler dan lapisan visceral) di antara kedua lapisan tersebut. Setiap korpuskulum ginjal memiliki kutub vaskular, tempat masuknya arteriol aferen dan keluarnya arteriol eferen, serta memiliki kutub tubular atau perkemihan, tempat tubulus kontortus proksimal berasal. Lapisan parietal simpai Bowman glomerular tersusun dari epitel skuamus simpleks, serta lamina basalis dan selapis tipis serat rentikular di luar. Di kutub tubular, terjadi perubahan menjadi epitel kuboid simpleks yang merupakan ciri tubulus proksimal.^{18,37}

2.2.2.2 Tubulus kontortus proksimal

Kutub tubular korpuskulum ginjal merupakan tempat terjadinya hubungan langsung antara epitel skuamus simpleks lapisan parietal simpai Bowman dan epitel kuboid simpleks tubulus kontortus proksimal. Air beserta hampir seluruh

nutrien, ion, vitamin, dan protein plasma kecil direabsorpsi oleh sel-sel tubulus proksimal secara langsung melalui dinding tubulus dan segera diambil oleh kapiler peritubular. Sel-sel tubulus proksimal memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh karena adanya sejumlah besar mitokondria. Apes sel memiliki banyak mikrovili panjang yang membentuk suatu *brush border* untuk reabsorpsi. Pada sediaan histologis rutin, brush border dapat tidak teratur dan lumennya tampak terisi serabut.^{18,37}

2.2.2.3 Gelung henle

Gelung henle merupakan lanjutan dari tubulus kontortus proksimal, berbentuk tubulus lurus yang lebih pendek dan memasuki medulla. Gelung ini terdiri dari struktur berbentuk U dengan segmen desendens dan segmen asendens, keduanya terdiri atas epitel kuboid simpleks di dekat korteks, tetapi berupa epitel skuamus simpleks di dalam medula. Di medula luar, bagian lurus tubulus proksimal akan menyempit dan berlanjut sebagai segmen tipis desendens tipis gelung nefron. Lumen pada segmen nefron ini lebar dan dindingnya terdiri atas sel epitel skuamus simpleks dengan inti yang sedikit menonjol ke dalam lumen.^{18,37}

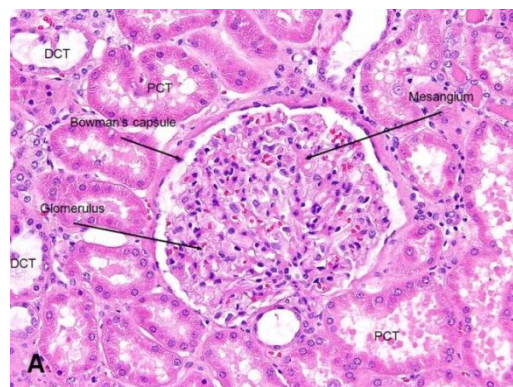
2.2.2.4 Tubulus kontortus distal

Segmen tebal asendens gelung nefron menjadi lurus saat memasuki korteks, dan kemudian berkelok-kelok sebagai tubulus kontortus distal. Selapis sel kuboid tubulus tersebut berbeda dari sel kuboid tubulus kontortus proksimal karena lebih kecil dan tidak memiliki brush border. Sel-sel tubulus kontortus

distal memiliki banyak invaginasi membran basal dan mitokondria tubulus proksimal, yang menunjukkan fungsi transpor ionnya. Bagian awal tubulus distal yang lurus berkontak dengan kutub vaskular di korpuskel ginjal nefron induknya dan membentuk struktur khusus, apparatus jukstaglomerulus. Sel struktur tersebut menciptakan suatu mekanisme umpan balik yang memungkinkan autoregulasi aliran darah ginjal dan menjaga laju filtrasi dengan relatif konstan.^{18,37}

2.2.2.5 Tubulus duktus koligentes

Filtrat glomerulus menalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligentes. Tubulus ini bukan merupakan bagian dari nefron. Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel-sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Sejumlah tubulus koligentes kecil membentuk duktus koligentes yang lebih besar. Duktus koligentes dilapisi oleh epitel kuboid selapis terpalas pucat jauh di dalam medulla, kemudian epitel tubulus ini berubah mejadi silindris.^{18,38}



Gambar 7. Histologi ginjal normal manusia, Ket: DCT: *Distal Convoluted*

Tubule; PCT: *Proximal Convoluted Tubule*³⁹

2.2.3 Patologi

Penyakit pada ginjal dibagi berdasarkan empat komponen morfologik dasar yaitu glomerulus, tubulus, interstisium, dan pembuluh darah. Hal ini karena, sebagian komponen cenderung rentan terhadap cedera ginjal tertentu, misalnya penyakit glomerulus sering bersifat imunologis, sedangkan penyakit tubulus dan interstisium lebih besar kemungkinannya disebabkan oleh zat toksik, obat-obatan dan agen infeksi.^{18,40}

Obat-obatan seperti antibiotik dan analgesik sering disebut sebagai penyebab cedera ginjal, sebagai contoh rifampisin. Rifampisin menyebabkan macam-macam cedera ginjal, tetapi bentuk paling sering adalah *acute tubulointerstitial nephritis* (ATIN). Demam, eosinofilia, ruam, dan kelainan ginjal merupakan tanda dan gejala dari penyakit ini. Kelainan ginjal yang terjadi pada ATIN mencakup hematuria, proteinuria minimal atau tidak ada, dan leukosituria (termasuk eosinofil). Peningkatan kadar kreatinin serum atau gagal ginjal akut dengan oliguria terjadi pada sekitar 50% kasus, terutama pada pasien lanjut usia.^{9,11,18,40}

Gambar mikroskopis ginjal setelah diinduksi rifampisin selama 10 hari menunjukkan pembengkakan sel tubulus proksimal yang bermakna, penyempitan lumen tubulus, peningkatan sel radang pada lumen tubulus serta ditemukan adanya beberapa fokus perdarahan pada lumen tubulus proksimal.^{18,41}

2.3 Rifampisin

2.3.1 Definisi

Rifampisin adalah obat yang umumnya digunakan dan efektif untuk mengatasi TB, sering digunakan bersama Isoniazid. Rifampisin adalah derivat semisintetik rifamisin B yaitu salah satu anggota antibiotik makrosiklik yang disebut rifamisin. Kelompok zat ini dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Obat ini merupakan ion zwitter yang larut dalam pelarut organik dan air yang pH nya asam. Derivat lainnya yaitu rifabutin dan rifapentin.^{9,42}

2.3.2 Mekanisme kerja obat

β RNA polymerase dependent-DNA bakteri diikat, sehingga pembentukan RNA terhambat merupakan mekanisme kerja rifampisin. Rifampisin dapat mematikan organisme yang sulit diakses oleh banyak obat lain, misalnya organisme intrasel dan yang terdapat di dalam abses dan kavitas paru.⁴³

2.3.3 Efek samping

Rifampisin jarang menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Dengan dosis biasa, kurang dari 4% pasien tuberkulosis mengalami efek toksik. Yang paling sering ialah ruam kulit, demam, mual, dan muntah. Pada pemberian berselang dengan dosis lebih besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstitial, nekrosis tubular akut, dan trombositopenia.⁴²

Efek samping rifampisin adalah sebagai berikut: (1) Efek samping pada *Saluran cerna* (rasa panas pada perut, sakit epigastrik, mual, muntah, anoreksia, kembung, kejang perut, diare); (2) *SSP* (letih rasa kantuk, sakit kepala, ataksia,

bingung, pening, tak mampu berfikir, baal umum, nyeri pada anggota, otot kendor, gangguan penglihatan, ketulian frekuensi rendah sementara (jarang)); (3) *Hipersensitivitas* (demam, pruritis, urtikaria, erupsi kulit, sariawan mulut dan lidah, eosinofilia, hemolisis, hemoglobinuria, hematuria, insufisiensi ginjal, gagal ginjal akut (reversibel)); (4) *Hematologi* (trombositopenia, leukopenia transien, anemia, termasuk anemia hemolysis); (5) *Intoksikasi lain*: Hemoptisis, proteinurea rantai rendah, gangguan menstruasi, sindrom hematoreal.⁴⁴

2.3.4 Sediaan dan posologi

Sediaan rifampisin di Indonesia adalah sediaan kapsul 150 mg dan 300 mg, juga terdapat pula tablet 450 mg dan 600 mg serta suspensi yang mengandung 100mg/5 mL rifampisin.⁴²

Dosis rifampisin sebagai OAT pada orang dewasa dalam dosis tunggal, BB <50kg adalah 450 mg, BB >50kg adalah 600mg (pasien dengan gangguan fungsi hati tidak lebih dari 8mg/kgBB). Sedangkan, pada anak adalah 10-20 mg/kgBB sebagai dosis harian (dosis total tidak lebih dari 600 mg).

Efek samping terhadap ginjal berupa insufisiensi ginjal dan gagal ginjal akut. Dapat muncul apabila dilakukan pemberian rifampisin diatas 600 mg/hari.⁴⁵

2.4 Pengaruh rifampisin terhadap ginjal

Gangguan ginjal dapat terjadi karena penggunaan rifampisin. Misalnya efek toksik rifampisin pada ginjal secara histologis sering dihubungkan dengan kejadian *acute tubulointerstitial nephritis* (ATIN), *tubular necrosis*, *papillary necrosis*, *acute cortical necrosis*, dan *minimal change disease*.¹¹ ATIN dan *tubular*

necrosis merupakan kejadian yang paling sering terjadi. Efek nefrotoksik dari rifampisin lebih banyak dibanding dengan OAT lainnya. Insidensinya beragam, mulai dari 1,6% sampai 16% dari semua gangguan ginjal akut (GGA).¹⁰ Rifampisin menimbulkan efek nefrotoksik yang ditandai dengan adanya perubahan struktur ginjal dan penurunan fungsi ginjal.¹¹

Penurunan fungsi ginjal dikaitkan dengan teori imunitas dari rifampisin. Tubuh menganggap rifampisin sebagai antigen, lalu rifampisin mengikat komponen normal dari *tubulus basal membran* (TBM) atau interstitium. Kemudian terjadi ikatan antara rifampisin dengan molekul protein maka timbul respon imun dengan membentuk antibodi. Antibodi tersebut akan berikatan dengan rifampisin, sehingga terbentuk kompleks imun dan terjadi destruksi sel-sel ginjal. Hal ini yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal.⁹

Penurunan fungsi ginjal juga dikaitkan juga dengan stres oksidatif. Hal ini karena rifampisin menginduksi terbentuknya Senyawa Oksidatif Reaktif atau *Reactive Oxidative Species* (ROS) di dalam tubuh. Senyawa ROS yang banyak dapat mengalahkan senyawa antioksidan yang ada di tubuh seperti glutathione (GSH), sehingga GSH mengalami deplesi.^{46,47}

Stres oksidatif dapat ditandai dengan tingginya malondialdehid (MDA) di dalam darah. Hal ini mencerminkan ketidakseimbangan antioksidan dan oksidan di dalam tubuh. Pada penelitian sebelumnya didapatkan hubungan yang signifikan antara tikus yang diinduksi rifampisin terhadap rendahnya kadar *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GPX) dan *depletes reduced glutathione* (GSH) yang merupakan antioksidan alami didalam tubuh.⁴⁷

Reaksi inflamasi juga diduga merupakan mekanisme terjadinya penurunan fungsi ginjal. Hal ini karena didapatkan tingginya kadar serum *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) karena induksi rifampisin. TNF- α merupakan suatu mediator pro inflamasi penanda adanya reaksi inflamasi. Dari pemeriksaan histologi ginjal juga didapatkan infiltrasi sel-sel inflamasi.⁴⁷ Pada penelitian sebelumnya juga di dapatkan sel MN, infiltrasi eosinofil, netrofil, fibrosis interstisial, atrofi tubulus ginjal dan lesi glomerulus pada hasil biopsi ginjal pada penderita ATIN akibat rifampisin.⁴⁸

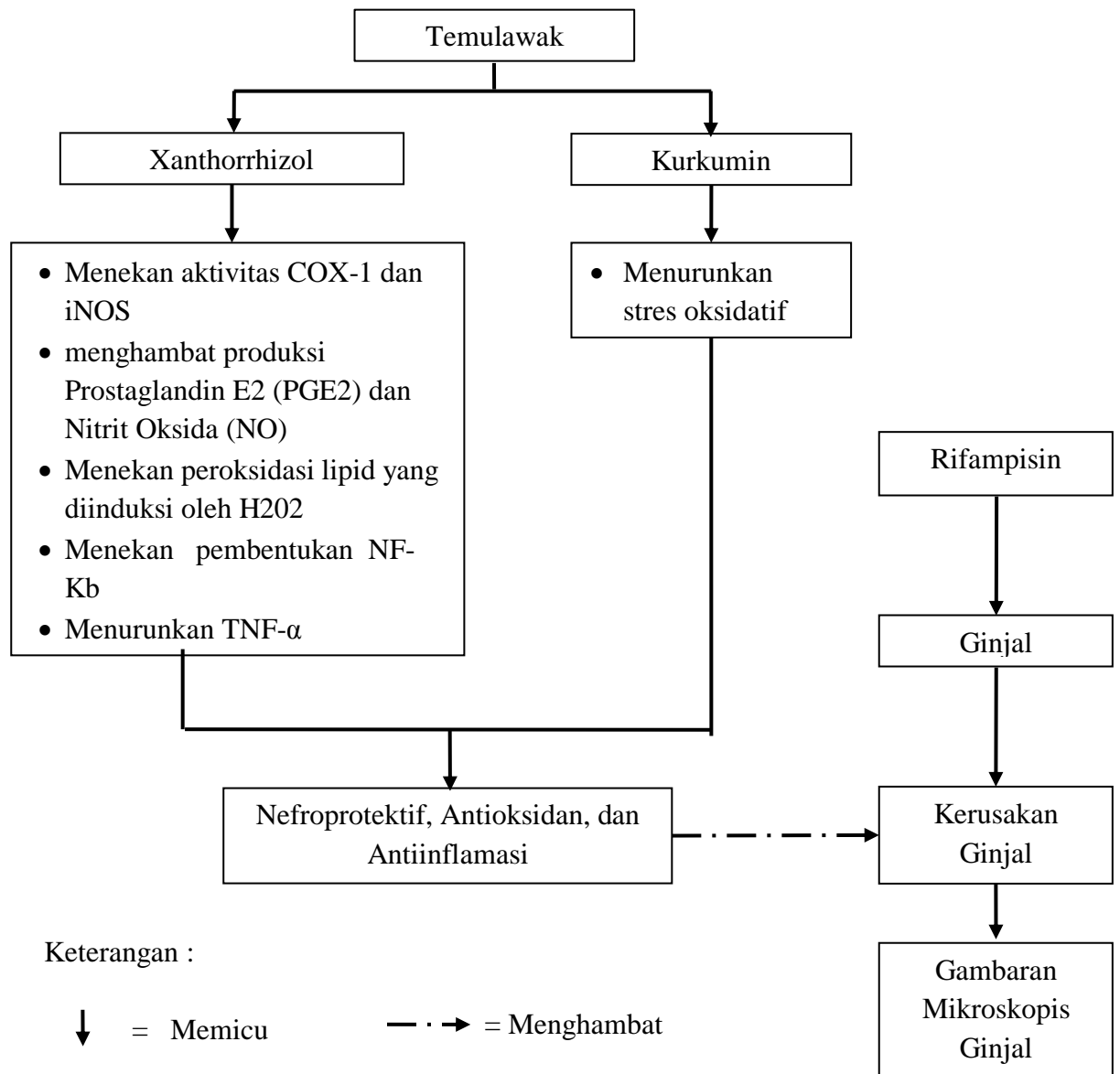
Kerusakan pada ginjal dapat terjadi pada glomerulus dan tubulus, keduanya dapat menurunkan fungsi ginjal. Kerusakan glomerulus ginjal mengakibatkan protein dan sel darah tidak terfiltrasi dan lolos bersama urin, sedangkan cedera pada tubulus ginjal dapat menimbulkan malabsorpsi bikarbonat, fosfat, potasium, glukosa dan asam amino.⁹

2.5 Pengaruh temulawak terhadap ginjal

Temulawak mengandung pati, kurkuminoid, dan minyak atsiri. Terdapat kurkumin dalam kurkuminoid dan xanthorrhizol dalam minyak atsiri. Kedua zat tersebut merupakan zat yang membuat tanaman ini bermanfaat. Kurkumin merupakan komponen aktif sebagai antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas yang berbahaya dan mencegah terjadinya stres oksidatif. Xanthorrhizol hanya ditemukan pada temulawak yang merupakan zat yang protektif terhadap ginjal. Pada penelitian oleh Kim *et al.* telah terbukti xanthorrhizol pada temulawak memiliki efek nefroprotektif.^{13,15,17,27,30}

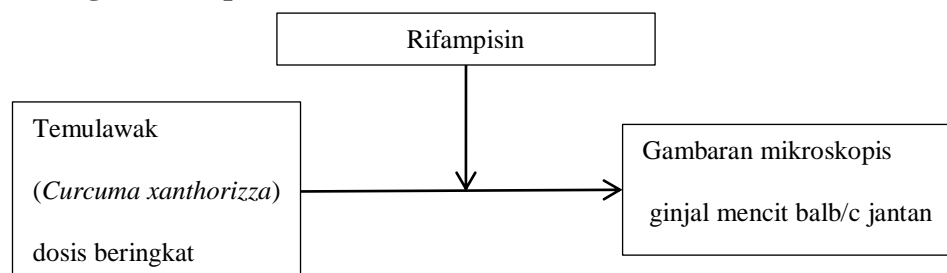
Xanthorrhizol memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan nefroprotektif. Antiinflamasi yang ditunjukkan adalah xanthorrhizol menekan aktivitas COX-1 dan iNOS dengan cara menghambat produksi Prostaglandin E2 (PGE2) dan Nitrit Oksida (NO). Sedangkan, efek antioksidan yaitu menekan peroksidasi lipid yang diinduksi oleh H₂O₂. Efek nefroprotektif ternyata tidak hanya ditunjukkan oleh xanthorrhizol, melainkan juga kurkumin. Efek nefroprotektif yang dimaksud adalah menekan pembentukan NF-κB yang merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya untuk membentuk TNF-α.¹⁵

2.6 Kerangka teori



Gambar 8. Kerangka teori

2.7 Kerangka konsep



Gambar 9. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis mayor

Pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dosis bertingkat berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis ginjal pada mencit Balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

2.8.2 Hipotesis minor

- 1) Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c antara kelompok yang diberi rifampisin 7 mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) 2mg/20grBB/hari selama 14 hari dibanding kelompok kontrol.
- 2) Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c antara kelompok yang diberi rifampisin 7 mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) 4mg/20grBB/hari selama 14 hari dibanding kelompok kontrol.
- 3) Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c antara kelompok yang diberi rifampisin 7 mg/20grBB/hari dan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) 8mg/20grBB/hari selama 14 hari dibanding kelompok kontrol.
- 4) Terdapat perbedaan gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c antar kelompok perlakuan.