

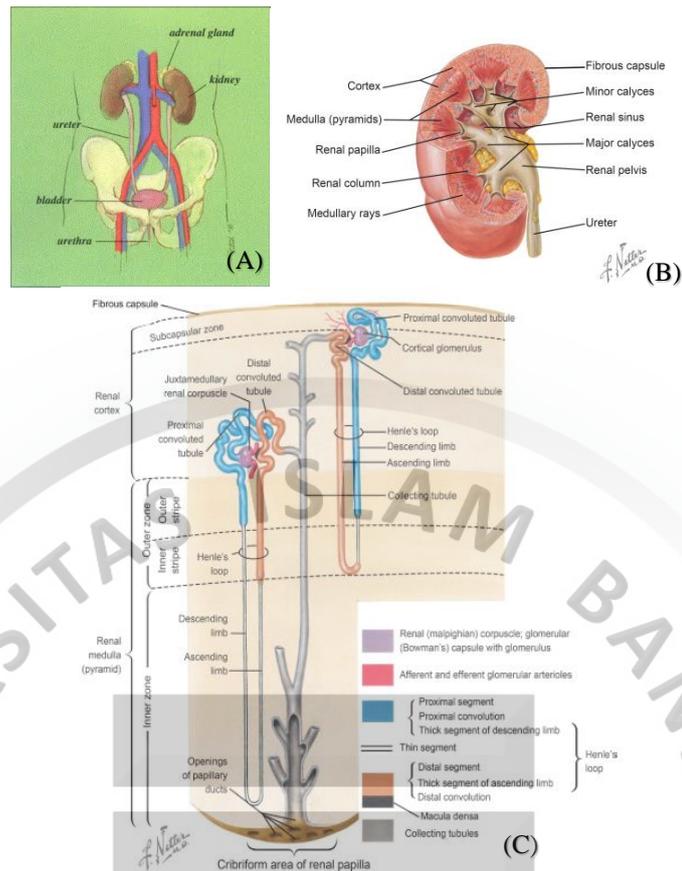
BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Ginjal

Ginjal merupakan organ *abdominal urinary*, berbentuk seperti kacang yang terletak di antara level vertebra T12 dan L3 (Gambar 2.1 (A)).¹⁴ Ginjal diperdarahi oleh *renal artery* yang bercabang menjadi *segmental artery* yang akan menjadi *interlobar artery* lalu *arcuate artery* lalu *interlobar artery* dan terakhir menjadi glomerulus. Ginjal terdiri atas korteks dan medulla, serta jaringan intersitium yang banyak memiliki pembuluh darah. Setiap ginjal memiliki 1-4 juta unit fungsional yang disebut nefron. Nefron meliputi dari dua sisi ginjal yaitu korteks dan medulla. Korteks terdiri dari *renal corpuscle* yang meliputi glomerulus, *capsula Bowman*, *visceral layer*, dan *urinary space* yang memiliki fungsi untuk filtrasi. Bagian medulla pada ginjal terdiri atas *connecting tubule*, dan *anse of henle*.¹⁵



Gambar 2.1 Anatomi Ginjal

Menggambarkan (A) Posisi ginjal pada tubuh manusia, (B) Anatomi bagian dalam ginjal, dan (C) Struktur bagian dalam dari nefron pada ginjal.

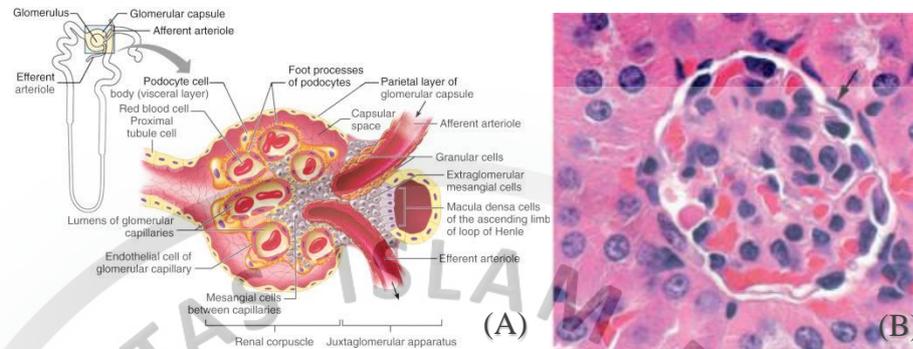
Dikutip dari: *Anatomy and Physiology of the Kidney*¹⁶ dan *Urinary system*¹⁷

Ginjal memiliki fungsi filtrasi ketika cairan dan zat terlarut pada pembuluh darah akan memasuki lumen dari nefron, sekresi ketika substansi berpindah dari epitel tubul ke lumen, dan reabsorpsi ketika substansi dari tubul terserap kembali ke kapiler yang mengelilinginya.¹⁵

2.1.1.1 *Capsula Bowman*

Capsula Bowman merupakan salah satu struktur dari *renal corpuscle* yang mengelilingi glomerulus, terdiri atas *visceral layer* dan *parietal layer* yang dipisahkan oleh *capsular space*. *Capsula Bowman* berfungsi sebagai ruang urinarius yang menampung cairan hasil filtrasi dari dinding kapiler dan lapisan

visceral. *Visceral layer* terdiri atas sel podosit. *Parietal layer* terdiri atas *squamous epithelium* yang di sokong oleh basal lamina.¹⁵ Anatomi dan histologi dari *capsula Bowman* dapat dilihat pada gambar 2.2 (A) dan (B) secara berurutan.

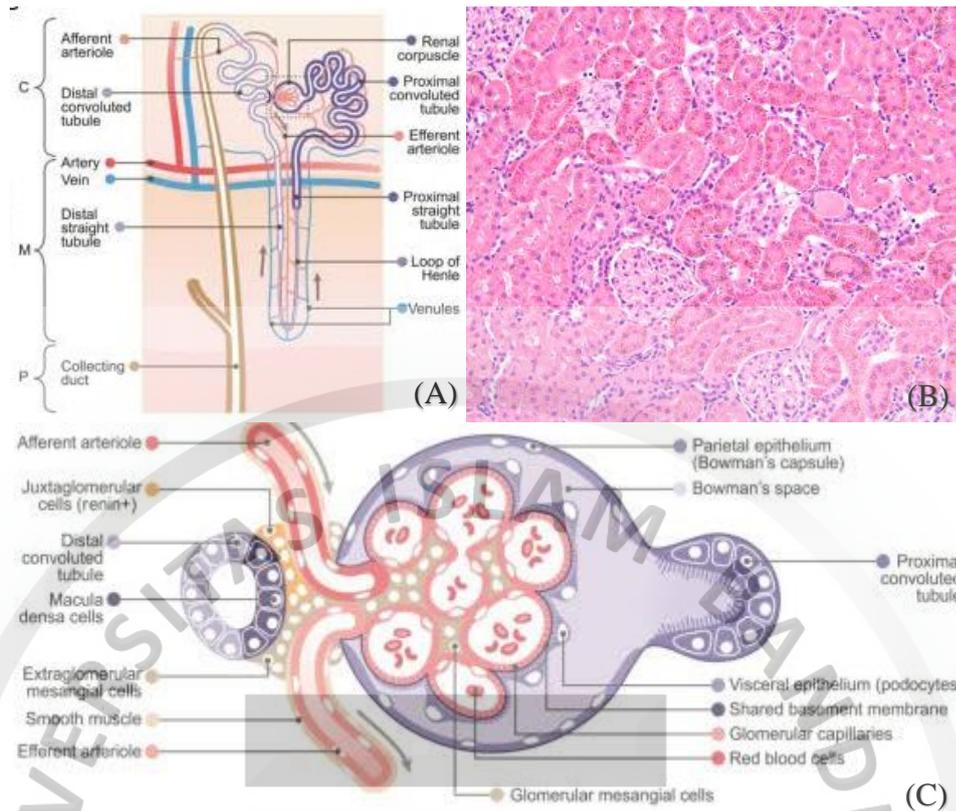


Gambar 2.2 Capsula Bowman

Gambaran (A) Anatomi *capsula Bowman* yang mengelilingi glomerulus dan (B) Histologi *capsula Bowman* normal.
Dikutip dari: *Renal physiology*¹⁸ dan *Urinary System*¹⁷

2.1.1.2 Tubule

Tubule merupakan saluran yang memiliki fungsi untuk sekresi dan reabsorpsi. *Tubule* memiliki banyak bagian, tergantung pada lokasinya. *Proximal tubule* berada di bagian *cortex* dari ginjal, terdiri atas sel *simple cuboidal epithelium*. *Loop of henle* berada di bagian *medulla* dari ginjal, terdiri atas *thin limbs* dan *thick ascending limbs*, *thin limbs* memiliki sel *simple squamous epithelium* dan memiliki beberapa mitokondria. *Thick ascending limbs* terdiri atas sel *simple cuboidal epithelium* memiliki banyak mitokondria. Terakhir terdapat distal *convoluted tubule* yang terdiri atas sel *simple cuboidal epithelium*.¹⁵



Gambar 2.3 Tubule pada Ginjal

Gambaran *tubule* (A) Letak pada nefron, (B) Histologi, dan (C) Anatomi
 Dikutip dari: *Development of Mammalian Kidney*¹⁹ dan *Renal Tubules*²⁰

Ginjal adalah organ yang rentan terhadap kerusakan akibat racun, penyakit, *insusceptible responses*, dan iskemik.²¹ Ginjal merupakan pusat homeostasis. Melalui mekanisme sensorik yang luar biasa, ginjal dapat mengatur tekanan darah, air, natrium, kalium, keasaman, mineral tulang, dan hemoglobin. Tetapi fungsi intinya adalah ekskresi produk zat sisa metabolisme dalam urin. Sekitar 22% dari curah jantung, masuk ke ginjal dan sekitar 20% dari plasma disaring, menghasilkan sekitar 170L serat glomerulus setiap harinya. Sebanyak 99% diserap kembali karena mengalir di sepanjang nefron, sehingga hanya sekitar 1,5L urin yang diproduksi setiap harinya. Jika terjadi kerusakan pada ginjal, maka akan terjadi gangguan pada proses filtrasi zat sisa.²²

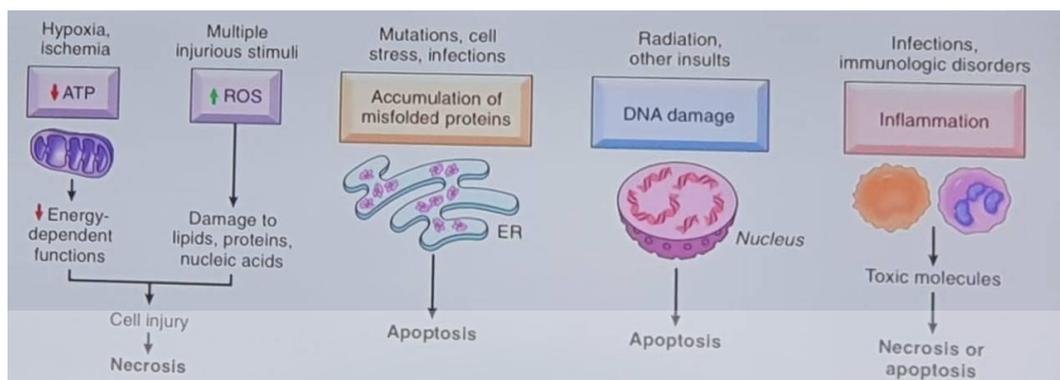
2.1.2 *Cell Injury*

Cell injury merupakan hasil ketika terjadinya stress di dalam sel atau terpapar agen yang menyebabkan kerusakan atau sel memiliki kelainan intrinsik. Penyebab *Cell injury* dapat berupa kekurangan *oxygen*, agen fisik, agen kimia dan obat-obatan, agen infeksi, reaksi imun, genetik, dan ketidak seimbangan nutrisi *Cell injury* dapat di bagi menjadi 2, *Reversible cell injury* dan *Irreversible cell injury*.⁴⁵

Reversible cell injury merupakan tahap awal atau bentuk ringan dari cell injury, perubahan fungsi dan morfologi dari sel injuri ini adalah reversible atau dapat kembali normal. Perubahan dari Reversible sel injuri dapat disebabkan oleh penurunan oxidative phosphorylation, peningkatan ion, dan masuk nya air kedalam sel.⁴⁵

Irreversible cell injury merupakan kelanjutan kerusakan yang terjadi pada sel yang menyebabkan kerusakan yang irreversible atau tidak dapat kembali normal yang berakhir menjadi *cell death*. Proses terjadinya *cell death* dapat dibagi 2 yaitu *apoptosis* dan *necrosis*. Ketika terjadinya kerusakan dna sel atau protein yang tidak dapat di perbaiki, sel akan membunuh dirinya secara terregulasi yang disebut *apoptosis*. Kerusakan pada membrane sel dan hilangnya dari ion *homeostasis* dapat menyebabkan kematian sel yang tidak teregulasi yang dinamakan *necrosis*.⁴⁵

Mekanisme dari *Cell injury* bisa disebabkan oleh berbagai hal seperti kehabisan atau penipisan atp didalam sel, kerusakan mitokondria, influx kalsium, kehilangan kalsium *homeostasis*, akumulasi dari *oxidative stress*, kerusakan pada membran, kerusakan DNA, *ischemic injury*, dan *toxic injury*.⁴⁵



Gambar 2.4 Mekanisme *Cell Injury*

Penyebab dan mekanisme dari kematian sel yang disebabkan oleh nekrosis dan apoptosis.⁴⁵

2.1.3 Kerusakan pada Ginjal

Kerusakan pada ginjal dapat berakibat fatal. Fungsi ginjal menjadi tidak terlaksana akibat adanya kerusakan pada ginjal. Kerusakan pada ginjal berdampak pada proses filtrasi dan reabsorpsi yang tidak berlangsung sempurna.⁵ Salah satu kerusakan pada ginjal yang sering ditemui adalah nefritis. Nefritis adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan sekelompok penyakit yang menyebabkan pembengkakan atau radang glomerulus. Peradangan atau inflamasi ini mengurangi kemampuan ginjal untuk menyaring zat sisa dari darah.²³

Nefritis pada umumnya terjadi akibat adanya respon kekebalan tubuh terhadap ancaman pada ginjal. Beberapa faktor penyebab nefritis diantaranya adalah, zat *toxic*, infeksi, penggunaan obat-obatan, penyakit yang diderita, dan genetik. Faktor resiko tersebut dapat menyebabkan terbentuknya sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan inflamasi pada ginjal.²³

Kerusakan sel pada ginjal dapat berupa kerusakan yang reversible dan irreversible yang meliputi Pembengkakan sel, vakuolisasi pada sel, dan perubahan permukaan sel ginjal.²⁴

2.1.4 Tanaman Obat

Tanaman obat merupakan tanaman yang memiliki kandungan kimia dan dapat digunakan untuk pengobatan. Tanaman obat telah digunakan banyak kalangan di dunia selama berabad-abad karena manfaatnya yang sangat tinggi. Tanaman obat digunakan sebagai bahan pengembangan untuk dijadikan obat sintetik. Maka dari itu, tanaman obat memainkan peran penting dalam pengembangan kemajuan di dunia pengobatan.²⁴

Obat dari bahan alam dipercaya berasal dari kebiasaan masyarakat yang menggunakan bahan alam tersebut untuk pengobatan suatu penyakit. Obat dari bahan alam tersebut nantinya akan menjadi obat tradisional yang telah populer di kalangan masyarakat. Sehingga obat tradisional menjadi sumber perawatan yang paling terjangkau dan mudah diakses dalam sistem perawatan kesehatan primer masyarakat. Banyak produk untuk pengobatan yang berasal dari bahan alami, yang dipercaya memiliki sifat biologis dan kandungan kimia yang berbeda, seperti antikanker, antioksidan, antiseptik, diuretik, merangsang sistem saraf pusat, obat penenang, ekspektoran, dan pencernaan.²⁴

2.1.5 Sirsak

Annona muricata yang dikenal sebagai sirsak merupakan tanaman yang sering dijumpai di berbagai daerah di Indonesia. Tanaman ini merupakan tanaman yang seringkali digunakan untuk mengobati beberapa penyakit oleh masyarakat Indonesia.²⁵ Sirsak berasal dari Amerika Selatan dan terdistribusi secara luas di wilayah tropis dan subtropis di dunia.²⁶ Tanaman sirsak merupakan tanaman yang

termasuk ke dalam *family* Annonaceae. Genus tanaman sirsak adalah *Annona*. Nama spesies dari tanaman sirsak yaitu *Annona muricata*. Daun dari tanaman ini mengandung berbagai macam senyawa yang bermanfaat bagi tubuh. Kandungan kimia yang berada pada daun sirsak diantaranya berupa tannin, alkaloid dan beberapa kandungan lainnya yang termasuk kedalam senyawa *annonaceous acetogenis*. Selain itu pada daun sirsak juga terdapat senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan untuk penyakit kanker, anti mikroba, anti virus, pengatur fotosintesis, dan pengatur tumbuh.²⁷



Gambar 2.5 *Annona muricata*

(A) Pohon, (B) Daun, (C) Bunga, dan (D) Buah.

Dikutip dari: *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities²⁸

Daun sirsak memiliki banyak kandungan zat aktif. Produk alami yang terutama berasal dari tumbuhan telah lama digunakan sebagai obat bagi manusia. Telah bertahun-tahun dilakukan penelitian mengenai kandungan kimia pada tumbuhan untuk penemuan bidang farmasi. Pentingnya bahan aktif tumbuhan menjadi acuan bagi para dokter dan *scientist* lain untuk meneliti lebih dalam mengenai pemanfaatan zat aktif yang ada pada tumbuhan, seperti zat aktif yang

berada pada daun sirsak. Terdapat berbagai macam zat aktif yang telah ditemukan oleh peneliti terdahulu dan beberapa diantaranya merupakan zat aktif yang dapat mencegah terjadinya inflamasi.²⁹ Zat aktif yang berada pada daun sirsak dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Kandungan Zat Kimia pada Daun Sirsak beserta *Biological Activity*

<i>Compound</i>	<i>Class</i>	<i>Biological activity</i>
Annomuricin A	AGE	<i>toxicity against brine shrimp, lung A549</i>
Annomuricin B	AGE	<i>toxicity against brine shrimp, lung A549</i>
Annomuricin C	AGE	<i>toxicity against brine shrimp, lung A549</i>
Annomuricin E	AGE	<i>toxicity against pancreatic MIA PaCa-2</i>
Annomutacin	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
(2,4-cis)-10R-annonacin-A-one	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
(2,4-trans)-10R-annonacin-A-one	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
Annohexocin	AGE	<i>toxicity against brine shrimp</i>
Muricapentocin	AGE	<i>toxicity against pancreatic MIA PaCa-2</i>
(2,4-cis)-isoannonacin	AGE	-
(2,4-trans)-isoannonacin	AGE	-
Muricatocin A	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
Muricatocin B	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
Muricatocin C	AGE	<i>toxicity against brine shrimp, lung A549</i>
Annopentocin A	AGE	<i>toxicity against pancreatic MIA PaCa-2 cancer cells</i>
Annopentocin B	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
Annopentocin C	AGE	<i>toxicity against lung A549 cancer cells</i>
cis-annomuricin-D-one	AGE	<i>toxicity against lung A549, and colon HT-29</i>
trans-annomuricin-D-one	AGE	<i>toxicity against lung A549, and colon HT-29</i>
Murihexocin A	AGE	<i>toxicity against different cancer cells</i>
Murihexocin B	AGE	<i>toxicity against different cancer cells</i>
Murihexocin C	AGE	<i>toxicity against different cancer cells</i>
Muricoreacin	AGE	<i>toxicity against different cancer cells</i>
cis-corossolone	AGE	<i>toxicity against human hepatoma cells</i>
annocatalin	AGE	<i>toxicity against human hepatoma cells</i>
annocatacin B	AGE	<i>toxicity against human hepatoma cells</i>
anonaine	AGE	<i>Neurotoxic</i>

Keterangan : Berbagai bahan kimia yang memiliki aktivitas biologis pada daun sirsak.

Dikutip dari : *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities²⁸

Berbagai kandungan yang dimiliki oleh daun sirsak dipercaya dapat mengatasi berbagai penyakit. Di negara Peru, daun sirsak dapat mengatasi berbagai obesitas, gastritis, *dyspepsia*, diabetes, inflammasi, kanker, *sedative*, flu, *anxiety*,

prostat, *urinary tract*, infeksi dan ginjal. Pemanfaatan daun sirsak sebagai obat penyakit ginjal tidak hanya terjadi di negara Peru, tetapi juga di negara Bolivia dan Panama.^{7,8}

Daun Sirsak memiliki aktifitas antiinflamasi yaitu menghambat mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *interlukin 1 beta* (IL-1 β), *interlukin 6* (IL-6), dan *nitric oxide* (NO) yang memiliki efek mengubah sel *injury reversible* menjadi sel normal.⁷ Ekstrak dari daun sirsak dapat meningkatkan dari *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (NRF2) yang merupakan protein yang dapat meregulasi protein *anti-oxidant* di ginjal.¹¹

2.1.6 7,12-dimethylbenz-[a]anthracene (DMBA)

7,12-dimethylbenz(a)antrasen atau yang sering dikenal sebagai DMBA merupakan zat toksik dan karsinogenik terhadap manusia maupun hewan. 7,12-dimethylbenz(a)antrasen (DMBA) adalah salah satu derivat dari polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH).³⁰ polisiklik aromatik hidrokarbon diproduksi oleh pembakaran bahan bakar fosil yang tidak sempurna dalam mesin pembakaran internal, bersamaan dengan pemroduksian arang, pemanasan global, pembakaran, dan peristiwa alam seperti kebakaran hutan maupun meletusnya gunung berapi.³¹

Para peneliti telah menggunakan DMBA untuk menguji suatu zat aktif yang diduga dapat mengurangi efek buruk akibat paparan DMBA. Banyak tanaman yang diduga memiliki bahan aktif yang dapat mengurangi adanya kerusakan yang terjadi akibat DMBA seperti daun sirsak, biji dari *Moringa oleifera*, *Gynura procumbens* dan *Curcuma zedoaria* serta tumbuhan-tumbuhan lainnya.^{9,32,33} Terjadinya paparan DMBA sebagai zat yang toksik, tentu akan memberikan efek buruk bagi tubuh.

Toksikan seperti DMBA yang masuk ke dalam tubuh, akan diaktivasi di dalam hati meliputi proses interaksi antara *deoxyribonucleic acid* (DNA) dengan senyawa hidrokarbon karsinogenik yang dikatalis oleh enzim mikrosom dan enzim hidroksilase. Kedua enzim tersebut akan mengubah senyawa *benzo[α]piren* menjadi zat aktif sehingga membentuk ikatan kovalen dengan DNA yang mampu membentuk pertumbuhan DNA tidak terkendali dan dapat memicu pembentukan kanker payudara. Induksi ekspresi *cytochrome P450 1A* (CYP1A1) dimediasi melalui reseptor spesifik sitotoksik yaitu reseptor *Aryl hydrocarbon receptor* (AHR). Reseptor tersebut merupakan protein yang dapat mengikat sitosol dari kontaminan lingkungan seperti senyawa Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) dan senyawa turunannya.⁹ Selain diaktivasi di hati, DMBA juga akan melalui serangkaian metabolisme di dalam ginjal.

Dibutuhkan aktivitas metabolisme supaya DMBA menjadi sangat karsinogen. DMBA diketahui dapat menginduksi kerusakan pada banyak enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA dan biasanya digunakan untuk menginduksi kanker hati dan ginjal.¹² Pengaruh yang diberikan DMBA terhadap ginjal sebagai organ ekskresi utama dapat berupa perubahan histologis yang nyata seperti dilatasi pada tubulus, peningkatan jumlah sel pada glomerulus yang berakibat pada kerusakan glomerulus dan pengelupasan epitel tubulus yang mengindikasikan disintegrasi lebih lanjut pada tubulus. Hal tersebut dikarenakan kemampuan DMBA yang dapat menginduksi nefrotoksisitas substantif ditandai dengan nekrosis tubular ginjal, proteinuria dengan peningkatan regulasi sinyal spesifik seperti *tumor necrosis factor-α*, *chemokines* dan *cytokines*.³⁴

Ginjal merupakan sasaran dari *xenobiotic toxicant* termasuk bahan kimia lingkungan. Bahan kimia lingkungan tersebut dapat menjadi penyebab kerusakan fungsi ginjal pada manusia. Salah satu bahan kimia tersebut adalah DMBA. Pengaruh yang terjadi akibat terpaparnya DMBA adalah penginduksian produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat mengakibatkan adanya lipid peroksidase, kerusakan DNA, dan menipisnya sistem pertahanan antioksidan seluler.³⁴ Peningkatan produksi ROS dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dalam sel atau jaringan. Hal tersebut dapat terjadi ketika konsentrasi ROS yang dihasilkan melebihi kemampuan antioksidan sel.³⁵ Dalam sel peningkatan ROS melalui produksi intrinsik mengakibatkan disfungsi mitokondria, dan menstimulasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase, dan mengaktifkan pensinyalan *Toll Like Receptor 4* (TLR4) / *Myeloid differentiation primary response 88* (MyD88). *Reactive oxygen species* ROS dan pensinyalan TLR4 / MyD88 yang diaktifkan mengaktifkan *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), dan kemudian pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang mengakibatkan kematian sel apoptosis melalui aktivasi *caspase-3*.⁽³⁷⁾ Selain itu telah diketahui dalam suatu hasil penelitian telah dikatakan bahwa DMBA dapat merusak ginjal ditandai dengan peningkatan jumlah sel glomerulus, dilatasi pada *capsula Bowman*, dan terjadinya degenerasi sejumlah sel tubul.³⁷ Selain hal tersebut, DMBA dapat meningkatkan produksi kreatinin.¹²

Telah diketahui bahwa DMBA dapat menyebabkan penurunan ekspresi Nrf2.³⁸ Nrf2 adalah kunci dari faktor transkripsi yang mengatur respon antioksidan yang dimediasi oleh enzim detoksifikasi antioksidan. Hal tersebut menyebabkan terjadinya pencegahan produksi atau perakitan jaringan kolagen tipe IV, yang

merupakan komponen struktural penting dari membran dasar di ginjal dan pada akhirnya menyebabkan gagal ginjal. Sesuatu yang dapat menyebabkan kelainan dalam distribusi membran basal pada ginjal akan menyebabkan kesalahan dalam penyaringan zat sisa di dalam tubuh yang dibawa oleh darah dan menandakan adanya kerusakan pada ginjal. Kerusakan tersebut dapat ditandai oleh adanya penumpukan berlebihan sel mast, kolagen, lipid, dan kekacauan dalam struktur membran basal.³⁹

2.1.7 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah sebagai informasi kepada mahasiswa dan masyarakat mengenai manfaat ekstrak air daun sirsak yang telah dipercaya dapat digunakan sebagai antiinflamasi.

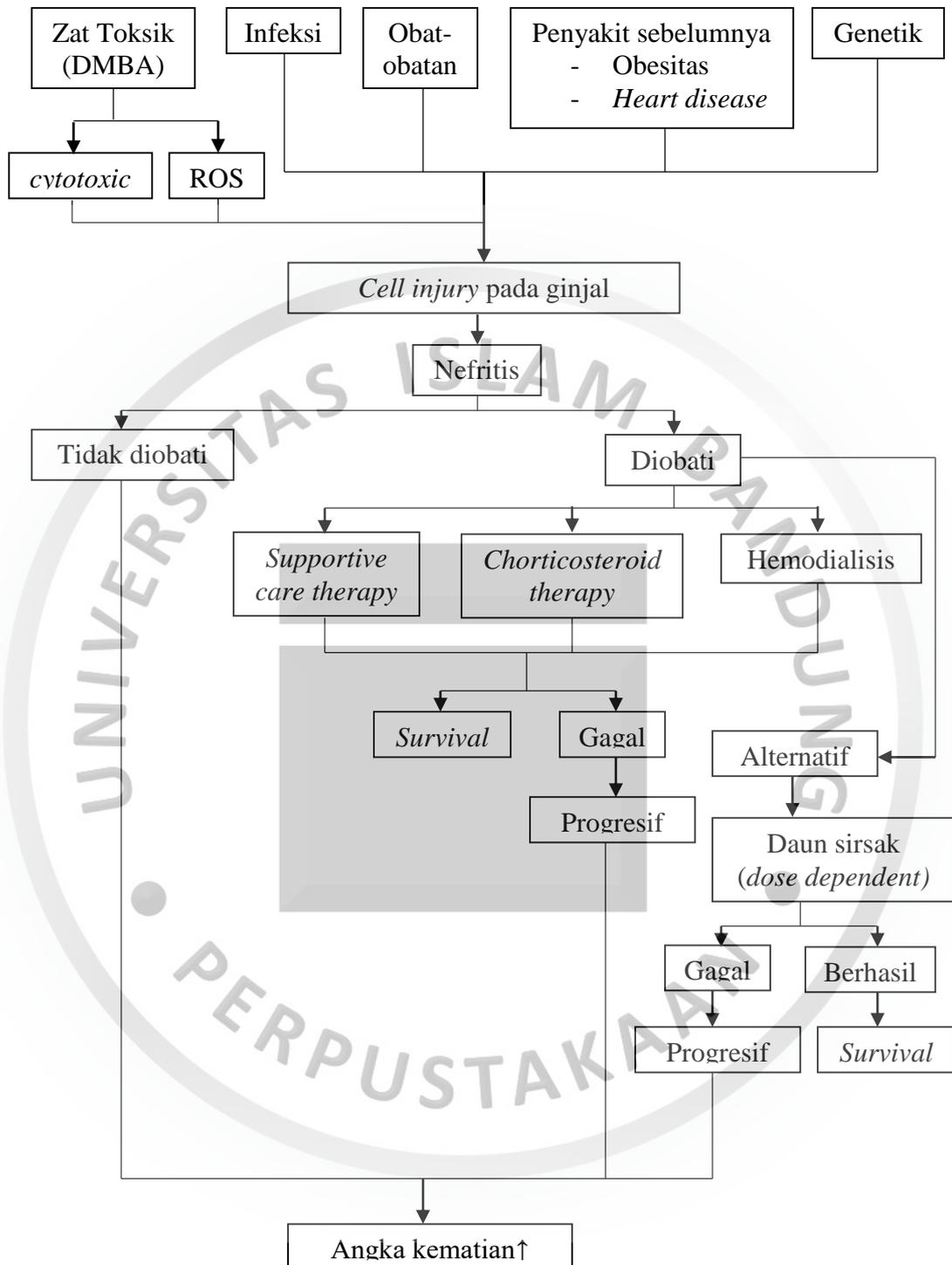
2.2 Kerangka Pemikiran

Pada tahun 2010 tercatat penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan penyakit penyebab kematian peringkat ke-18 di Dunia. Di Indonesia prevalensi penduduk yang terdiagnosis PGK sebanyak 0,2% dari total populasi penduduk Indonesia. Penyakit ginjal kronis di Indonesia lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita. Salah satu penyakit umum yang sering terjadi merupakan nefritis.⁴

Faktor resiko nefritis secara umum adalah reaksi dari sistem kekebalan tubuh terhadap ginjal. Faktor resiko yang dapat mengaktivasi sistem kekebalan tubuh tersebut dapat disebabkan oleh zat *toxic*, infeksi, penggunaan obat-obatan, penyakit yang diderita, dan genetik. Faktor resiko tersebut dapat menyebabkan terbentuknya sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan inflamasi pada ginjal.²³

Sudah banyak pengobatan dari nefritis berupa *supportive care*, *corticosteroid therapy*, dan hemodialisis.⁶ Banyaknya individu yang telat menyadari nefritis, tidak mampu untuk membiayai pengobatan, dan efek samping dari *corticosteroid* dan hemodialisis yang dapat meningkatkan dari angka kematian yang disebabkan oleh nefritis. Untuk itu diperlukan adanya terobosan dalam upaya penemuan agen yang dapat menanggulangi Nefritis dengan biaya dan efek samping yang minimal.

Senyawa yang digunakan sebagai obat bisa didapatkan dari tumbuhan yang memiliki kandungan zat yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Selain itu, senyawa yang didapatkan dari tumbuhan dipercaya memiliki efek samping yang minimal dan diharapkan bekerja secara langsung pada targetnya. Untuk itu banyak tumbuhan yang dijadikan sebagai tanaman obat salah satunya adalah tanaman sirsak (*Annona Muricata*) yang sudah sering digunakan oleh masyarakat di negara Peru dan Bolivia. Daun sirsak dipercaya memiliki banyak manfaat, salah satunya sebagai antiinflamasi dan *antioxidant*. Berdasarkan pemaparan di atas, diperlukan penelitian untuk membuktikan secara ilmiah potensi daun sirsak sebagai antiinflamasi diantaranya sebagai agen terapi nefritis.



Gambar 2.6 Bagan Kerangka Pemikiran