

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Tanaman Obat

Tanaman obat merupakan tanaman yang memiliki kandungan kimia yang dapat digunakan untuk pengobatan. Tanaman obat telah digunakan sebagai pengobatan tradisional oleh banyak kalangan di seluruh dunia. Tanaman obat ini dianggap sebagai sumber bahan pengembangan untuk dijadikan obat sintetik. Obat yang bersumber dari bahan alam (fitofarmaka) telah memainkan peran penting dalam pengembangan dunia pengobatan baik secara tradisional maupun modern (fitofarmako).¹⁰

2.1.1.1 Tanaman Daun Dewa

Tabel 2.1 Taksonomi Tanaman Daun Dewa^{1,2}

Taksonomi	Nama Latin
Kingdom	<i>Plantae</i>
Family	<i>Asteraceae</i>
Subfamily	<i>Asteroideae</i>
Tribus	<i>Senecioneae</i>
Subtribus	<i>Senecioninae</i>
Genus	<i>Gynura</i>
Species	<i>Gynura divaricata</i>
Sinonim	<i>Gynura segetum</i> (Lour.) Merr
Nama umum	Daun Dewa, Beluntas Cina, dan Samsit
Bagian digunakan	Akar, batang, dan daun.

1) Morfologi Daun Dewa

Daun dewa memiliki nama latin *Gynura divaricata*. Daun dewa adalah tanaman yang dapat dikonsumsi sebagai tanaman obat herbal.¹ Daun dewa disebut *Bai Bei San Qi* yang merupakan tanaman obat dan sumber makan baru di Cina serta dapat digunakan untuk pengobatan diabetes.¹¹ Tanaman ini merupakan salah satu ramuan obat herbal yang terkenal dan biasanya dipergunakan dalam pengobatan bronkiitis, tuberkulosis paru, diabetes, sakit gigi, batuk berkepanjangan, dan rematik. *Gynura divaricata* dapat tumbuh subur dan bertahan selama 15 hari pada kondisi tanah yang gembur. Suhu optimal untuk pertumbuhan *G. divaricata* berkisar 20 - 30°C. Tanaman ini dapat tumbuh baik dalam kondisi cahaya yang cerah serta tanah yang gembur kaya akan bahan organik. *G. divaricata* memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi daunnya yang sangat baik sehingga daun tanaman ini dapat dipetik beberapa kali setelah pemetikan pertama.^{1, 11} Berikut merupakan ciri-ciri umum tanaman daun dewa:¹

1. Secara umum, tanaman dewa yang berukuran panjang 15 cm memiliki batang yang kuat sehingga dapat digunakan sebagai stek.
2. Tanaman dewa memiliki 5 hingga 10 daun, dan berwarna hijau muda.

Batang dan daun tanaman dewa dapat digunakan sebagai teh untuk pengobatan diabetes. Daun dan pucuk daun *G. divaricata* dapat diolah sebagai makanan sup.^{1, 11}



Gambar 2.1 *Gynura divaricata*

Dikutip dari: Bioactive Components of *Gynura Divaricata* And Its Potential Use in Health¹

Senyawa kimia pada *G. divaricata* yaitu alkaloid, flavonoid, asam fenolat, terpenoid, polisakarida, serebrosida, asam lemak, dan sterol.^{1,3,11} Selain itu, *G. divaricata* mengandung senyawa alkana, diterpen, diterpenoid, dan aldehid. Senyawa kimia flavonoid dan asam fenolat pada *G. divaricata* lebih tinggi dibanding genus *Gynura* lainnya yang memiliki sifat antioksidan sehingga dapat menghambat proses karsinogenesis dengan cara menghambat pembentukan DNA.²

2) Bioaktivitas dan Fungsi Farmakologis

Bioaktivitas dan fungsi farmakologis pada *Gynura divaricata* sebagai berikut:¹

1. Aktifitas hipoglikemi

Kandungan senyawa polisakarida yang terdapat dalam *G. divaricata* memberikan efek anti-diabetes dengan cara menghambat peningkatan aktivitas disakarida. Asam fenolik dalam *G. divaricata* bertanggung jawab atas aktivitas hipoglikemi. Jumlah gugus caffeoyl yang melekat pada inti asam klorogenat penting untuk aktivitas penghambatan α -glukosidase. Selain itu, ester metil dari isolat selalu menunjukkan efek penghambatan lebih signifikan pada α -glukosidase.

Flavonoid juga terbukti menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat pada PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B*).¹

2. Antioksidan

Senyawa polifenol dan flavonoid berperan penting sebagai antioksidan utama yang diisolasi dari *G. divaricata*. Selain itu, flavonoid memiliki aktivitas sebagai antikanker dan antibakteri.¹

3. Antikanker

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder pada tanaman tingkat tinggi yang memiliki aktivitas antioksidan, antikanker dan antibakteri. Flavonoid bermanfaat untuk mengurangi resiko atau timbulnya beberapa kanker.¹ Senyawa flavonoid memiliki kemampuan proteksi terhadap kerusakan hati, antioksidan, antikanker, anti-inflamasi, dan aktivitas antibakteri.¹² Flavonoid terbagi menjadi quercetin, kaempferol, dan turunannya termasuk quercetin-3-O- β -D-rutinoside, quercetin-3-O- β -D-glukosida, kaempferol-3-O- β -D-rutinoside, kaempferol-3,7-di-O- β -D-glukosida dan sebagainya.¹

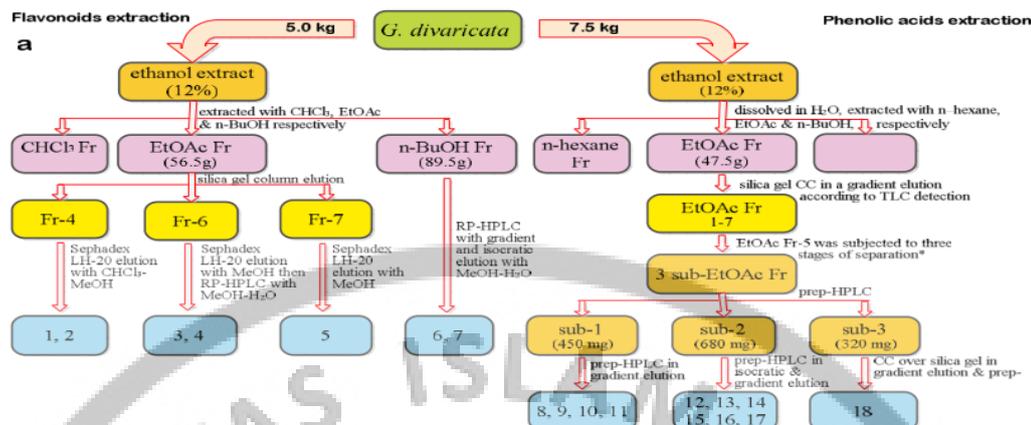
Mekanisme penting flavonoid adalah menghambat aktifasi metabolisme karsinogen melalui interaksi enzim metabolisme fase I (sitokrom P450) yang secara metabolis dapat mengaktifasi sebagian besar prokarsinogen yang dapat memicu karsinogenesis. Mekanisme lain dari flavonoid adalah menginduksi enzim metabolisme fase II seperti Glutathione S-Transferase (GST), Quinone Reductase (QR), dan Uridine Diphosphate-Glukuronosyl Transferase (UDP-GT), enzim ini

berfungsi untuk mengurangi dan menghilangkan zat yang menyebabkan kanker dalam tubuh.¹³

Alkaloid merupakan kelompok pyrolizidine yang terbagi menjadi integerrimine dan usaramine. Kandungan pada alkaloid diantaranya analgesik narkotik, morfin, kodein, apomorfin, agen anti mikroba seperti *sanguinarine*, *barberine* dan antikanker yang dapat mencegah pembentukan DNA.¹

Polifenol memiliki karakteristik khas dengan cincin benzena yang mengandung satu atau lebih kelompok hidroksil. Adanya struktur ini dikatakan sebagai antioksidan yang dapat kita temukan dalam makanan sehari-hari. Polifenol diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu flavonoid dan non-flavonoid. Polifenol dapat mencegah kanker melalui berbagai mekanisme, diantaranya menghalangi aktivitas enzim yang mengubah mutasi gen. Lebih spesifiknya mekanisme ini terbagi menjadi 2 fase regulasi enzim, pada fase 1 melibatkan sitokrom P450s (CYPs) sedangkan pada fase 2 melibatkan proses detoksifikasi karsinogen seperti NADPH-Quinone Oxidoreductase-1 (NQO1), Quinone Reductase (QR), Glutathione S-Transferase (GST), dan Uridine Diphosphate (UDP). Mekanisme anti kanker lainnya adalah dengan mencegah pembentukan DNA.¹⁴

Senyawa kimia flavonoid dan asam fenolat pada *G. divaricata* lebih tinggi dibanding genus *Gynura* lainnya.¹² Senyawa flavonoid dan asam fenolat dapat diekstraksi dengan pelarut air maupun etanol sebagai berikut:¹



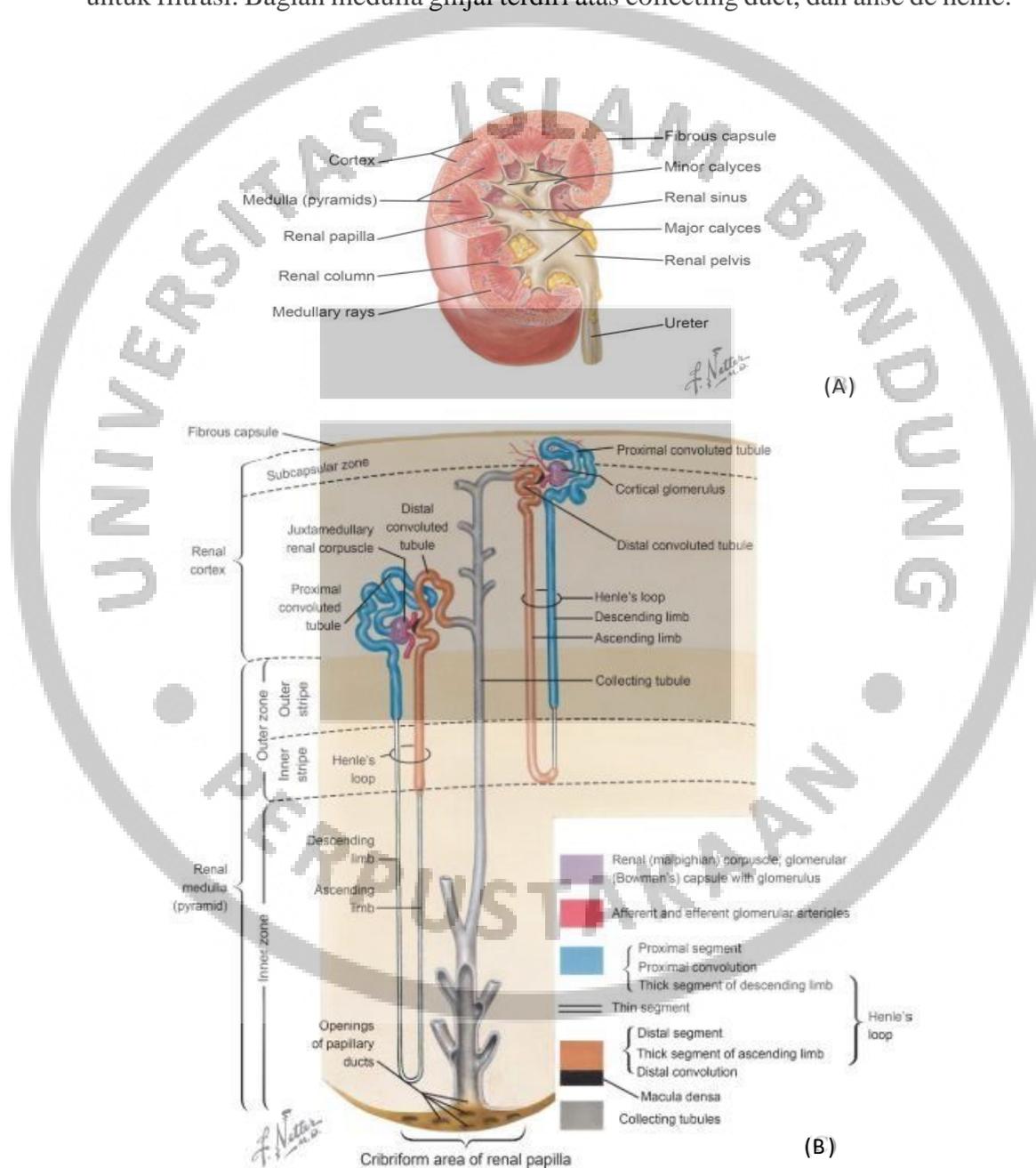
Gambar 2.2 Langkah Ekstraksi dan Isolasi Flavonoid dan Asam Fenolat pada *Gynura divaricata*

Dikutip dari: Bioactive Components of *Gynura Divaricata* And Its Potential Use in Health¹

2.1.2 Ginjal

Ginjal terdiri atas korteks dan medula, serta jaringan interstitium yang banyak pembuluh darah (Gambar 2.1(A)). Korteks terdiri atas kapsula Bowman sebagai ruang urinarius yang menampung cairan untuk disaring melalui dinding kapiler dan lapisan visceral. Glomerulus dibentuk oleh beberapa berkas anastomosis kapiler berasal dari cabang-cabang arteriol aferen. Medula ginjal terdiri atas beberapa bagian yaitu pars descendens dan ansa Henle, duktus ekskretorius dan duktus papilaris Bellini. Tubulus dilapisi sel epitel selapis kuboid yang menunjang mekanisme absorpsi dan ekskresi. Sel-sel epitel ini memiliki sitoplasma asidofilik karena adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar. Sel epitel tubulus sangat rentan terhadap anoksia dan toksin.⁸ Ginjal diperdarahi oleh arteri renalis yang bercabang menjadi segmental artery yang akan menjadi interlobar artery lalu arcuate arteries lalu interlobar arteries lalu interlobular arteries dan terakhir menjadi glomerulus. Terdiri atas korteks dan medulla, serta jaringan interstitium yang banyak pembuluh darah. Setiap ginjal memiliki 1-4 juta unit

fungsi yang disebut Nefron. Nefron meliputi dari dua sisi ginjal yaitu korteks dan medulla. Korteks terdiri dari renal corpuscle yang meliputi glomerulus, capsula bowman, visceralis layer, parietalis layer, dan urinary space yang memiliki fungsi untuk filtrasi. Bagian medulla ginjal terdiri atas collecting duct, dan anse de henle.¹⁰



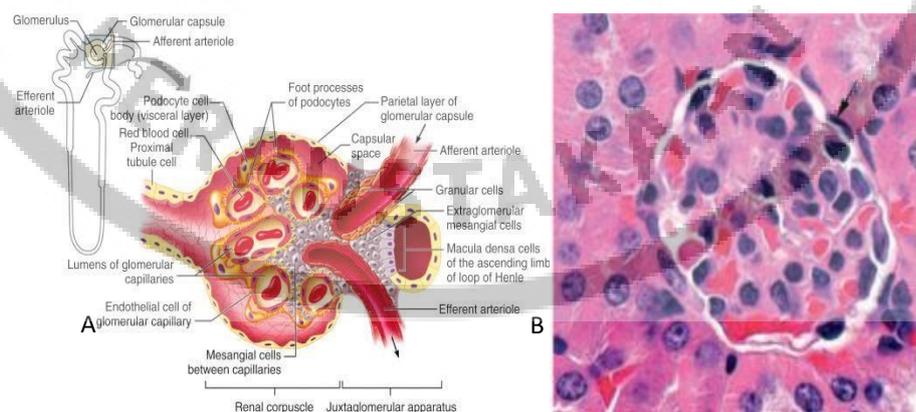
Gambar 2.3 Anatomi Ginjal: (A) Bagian dalam, (B) Anatomi nefron

Dikutip dari: (A) dan (B) Delaney, *et.al.*³⁸

Ginjal memiliki fungsi filtrasi ketika cairan dan zat terlarut pada pembuluh darah akan memasuki lumen dari nephron, sekresi ketika substansi berpindah dari epitel tubul ke lumen, dan reabsorpsi ketika substansi dari tubule terserap kembali ke kapiler yang mengelilinginya.³⁶

2.1.3.1 Kapsula bowman

Kapsula bowman merupakan salah satu struktur dari renal *corpuscle* yang mengelilingi dari glomerulus teridri atas kapsula visceral layer, parietal layer, dan dipisahkan oleh *capsular space*. Berfungsi sebagai ruang urinarius yang menampung cairan hasil filtrasi dari dinding kapiler dan kapsula visceral. Kapsula Visceral teridri atas sel podosit. Kapsula Parietal terdiri atas sel squamous epitelium yang disuport oleh basal lamina.³⁶ Anatomi dan histologi dari kapsula Bowman dapat dilihat pada gambar 2.2 (A) dan (B) secara berurutan.

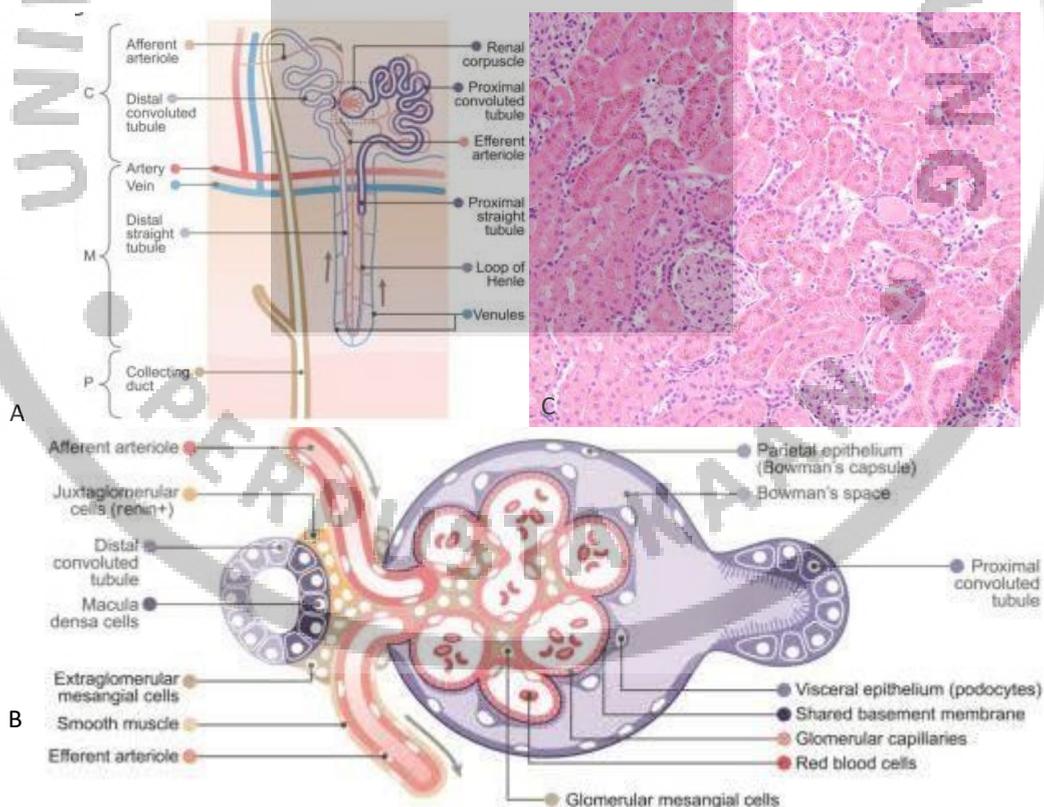


Gambar 2.4 Kapsula Bowman: (A) Anatomi kapsula bowman yang mengelilingi glomerulus, (B) Histologi kapsula bowman normal.

Dikutip dari: (A) Meltzer³⁸ dan (B) Delaney *et.al.*³⁷

2.1.3.2 Tubula

Tubula merupakan saluran yang memiliki fungsi untuk sekresi dan reabsorpsi. Tubule memiliki banyak bagian tergantung dari lokasi dia berada. Tubula proksimal berada dibagian 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 epitel selapis gepeng dan memiliki beberapa mitokondria. *Thick ascending limbs* terdiri atas sel epitel selapis kuboid memiliki banyak mitokondria. Terakhir terdapat *distal convoluted tubule* yang terdiri atas sel epitel selapis kuboid.³⁶



Gambar 2.5 Tubulus Ginjal: (A) Gambaran anatomi tubulus ginjal pada nefron, (B) Histologi tubulus ginjal, (C) Gambaran anatomi tubulus ginjal.

Dikutip dari: (A) dan (C) McMahon³⁸, (B) Blankenship *et.al.*³⁹

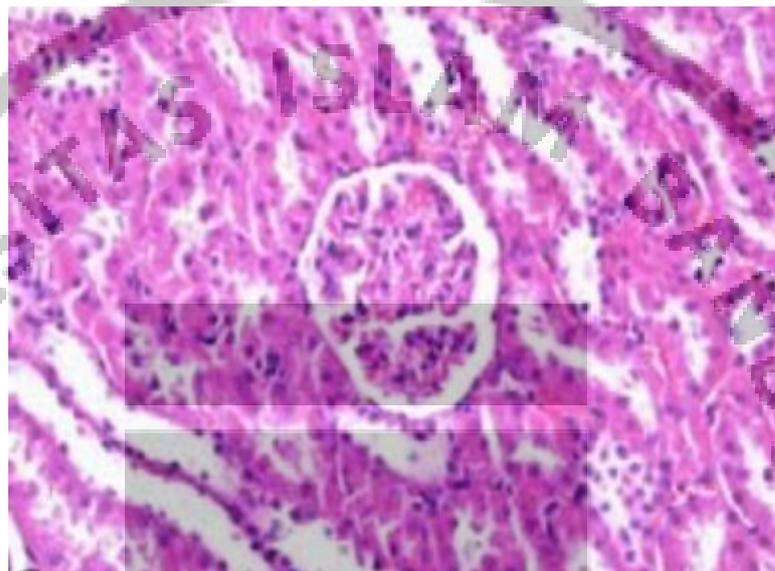
Ginjal adalah organ yang rentan terhadap kerusakan akibat racun, penyakit, insusceptible responses, dan iskemik.¹⁸ Ginjal merupakan pusat homeostasis. Melalui mekanisme sensorik yang luar biasa ginjal dapat mengatur tekanan darah, air, natrium, kalium, keasaman, mineral tulang, dan hemoglobin. Tetapi fungsi intinya adalah ekskresi produk limbah metabolisme dalam urin. Sekitar 22% dari curah jantung masuk ke ginjal dan sekitar 20% dari plasma disaring, menghasilkan sekitar 170L serat glomerulus per hari. Sembilan puluh sembilan persen diserap kembali karena mengalir di sepanjang nefron sehingga hanya sekitar 1,5L urin diproduksi per hari.³⁷ Jika terjadi kerusakan pada ginjal, maka akan ada gangguan pada proses filtrasi zat sisa.

2.1.4 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.⁹ 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 limbah dari darah.⁹

Penyebab peradangan atau inflamasi pada ginjal dapat didasarkan pada beberapa faktor, salah satu faktor penyebab dapat berupa paparan suatu zat berbahaya. Suatu zat yang memiliki toksisitas seperti 7,12-dimethylbenz(a)antrasen (DMBA) dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal.

Kelompok DMBA dapat mengakibatkan dilatasi ringan dalam kapsul Bowman dan beberapa tubulus, hiperemia dalam pembuluh di ruang glomerulus dan antar tubular, dan degenerasi hidropik ringan di epitel tubular. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Gambar Histologis Kerusakan pada Ginjal

Terlihat adanya kerusakan pada ginjal tikus yang telah diberikan DMBA. Terjadi dilatasi dalam kapsula bowman dan beberapa tubulus, hiperemia dalam pembuluh di ruang glomerulus dan antar tubular, dan degenerasi hidropik pada jaringan epitel tubular. Dikutip dari: Yildirim, *et.al.*¹⁶

2.1.5 7,12-dimethylbenz(a)antrasen (DMBA)

7,12-dimethylbenz(a)antrasen atau yang sering dikenal sebagai DMBA merupakan zat toksik dan karsinogenik terhadap manusia maupun hewan. DMBA adalah salah satu derivat dari *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH).²⁹ *Poli-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.³⁰

7,12-dimethylbenz(a)antrasen merupakan zat yang seringkali digunakan dalam penelitian untuk penginduksian karsinogenesis. *7,12-dimethylbenz(a)antrasen* merupakan senyawa golongan PAH yang spesifik untuk kanker payudara.²⁹ Banyak peneliti yang telah menggunakan DMBA untuk menguji suatu zat aktif yang diduga dapat mengurangi efek buruk akibat paparan DMBA. Penelitian yang telah menggunakan DMBA sebagai penginduksi karsinogenesis diantaranya, penelitian mengenai kanker payudara. Dimana banyak tanaman yang diduga memiliki bahan aktif yang dapat mengurangi adanya kerusakan yang terjadi akibat DMBA.

2.1.6. Poli- Aromatik Hidrokarbon terhadap Ginjal

Poli- Aromatik Hidrokarbon merupakan PAH yang bersifat prokarsinogen. Dibutuhkan aktivitas metabolisme agar 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 hewan coba.²⁹

Poli- Aromatik Hidrokarbon yang diinduksikan tentunya akan berpengaruh terhadap organ ekskresi utama pada hewan coba. 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 , kemokin dan sitokin.³⁵

Ginjal merupakan sasaran dari racun xenobiotik 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.³³ Peningkatan produksi ROS dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dalam sel atau jaringan. Hal tersebut dapat terjadi ketika konsentrasi ROS yang dihasilkan melebihi kemampuan antioksidan sel.²⁹ Dalam sel peningkatan ROS melalui produksi intrinsik mengakibatkan disfungsi mitokondria, dan menstimulasi NADPH oksidase, dan mengaktifkan pensinyalan TLR4 / MyD88. ROS dan pensinyalan TLR4 / MyD88 yang diaktifkan mengaktifkan NF- κ B, dan kemudian pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang mengakibatkan kematian sel apoptosis melalui aktivasi caspase-3.³⁴ Selain itu telah diketahui dalam suatu hasil penelitian telah dikatakan bahwa DMBA dapat merusak ginjal ditandai dengan peningkatan jumlah sel glomerulus, dilatasi pada kapsula bowman, dan terjadinya degenerasi sejumlah sel tubule.³⁴ Selain hal tersebut, DMBA dapat meningkatkan kreatinin yang akan mengganggu metabolisme dari kreatinin tersebut.

2.2 Kerangka Penelitian

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.⁴⁰

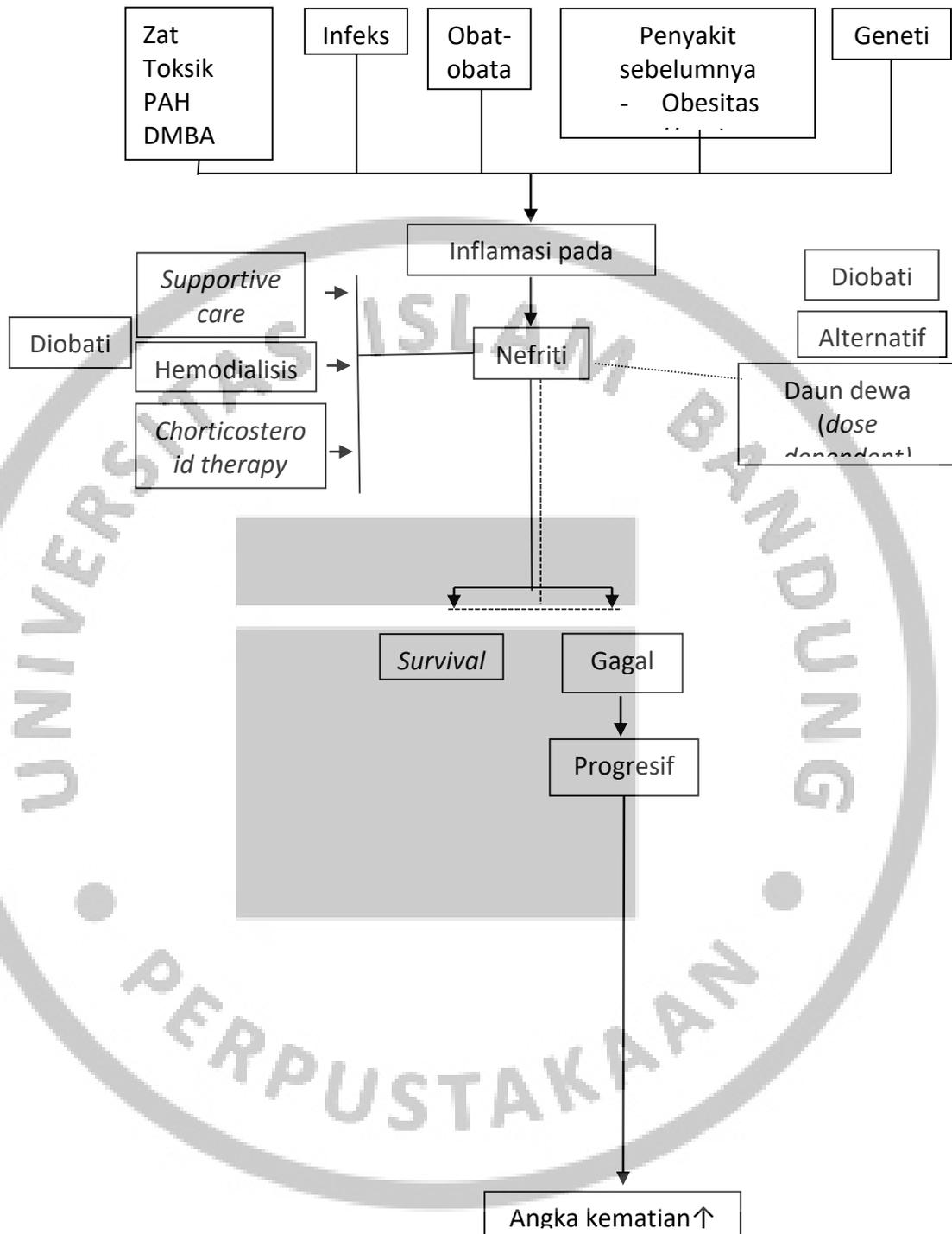
Faktor resiko nefritis secara umum adalah reaksi dari sistem kekebalan tubuh terhadap ginjal. Faktor resiko yang dapat mengaktivasi sistem kekebalan tubuh tersebut dapat disebabkan oleh zat *toxic*, infeksi, penggunaan obat-obatan, penyakit yang diderita, dan genetik. Faktor resiko tersebut dapat menyebabkan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

Sudah banyak pengobatan dari nefritis berupa *supportive care*, *corticosteroid therapy*, dan hemodialisis.⁴¹ 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 daun

dewa (*Gynura divaricata*) yang sudah sering digunakan oleh masyarakat. Daun dewa dipercaya memiliki banyak manfaat, salah satunya sebagai antiinflamasi. Berdasarkan pemaparan di atas, diperlukan penelitian untuk membuktikan secara ilmiah potensi daun dewa sebagai antiinflamasi untuk terapi nefritis.





Gambar 2.7 Kerangka Pemikiran