

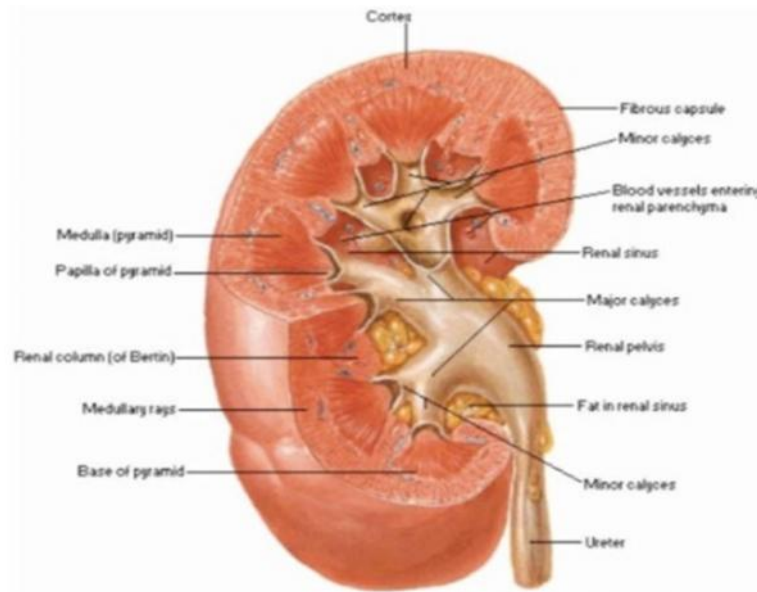
II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ginjal

2.1.1 Anatomi

Ginjal merupakan dua organ berwarna coklat kemerahan yang terletak tinggi pada dinding posterior abdomen, masing-masing di kanan dan kiri *columna vertebralis* (Snell, 2006). Kedua ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing disisi kanan dan kiri *columna vertebralis* setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dari pada ginjal kiri karena besarnya lobus hati kanan (Moore & Anne, 2012). Pada struktur luar ginjal terdapat kapsul fibrosa yang keras untuk melindungi struktur bagian dalam yang rapuh (Guyton & Hall, 2008).

Pada tepi medial masing-masing ginjal yang cekung terdapat celah vertikal yang dikenal sebagai *hilum renale* yaitu tempat arteri renalis masuk dan vena renalis serta pelvis renalis keluar (Moore & Anne, 2012).



Gambar 1. Anatomi ginjal (Netter *et al*, 2006)

Pada orang dewasa, panjang ginjal adalah sekitar 12 cm sampai 13 cm, lebarnya 6 cm, tebalnya 2,5 cm dan beratnya sekitar 150 gram. Ukurannya tidak berbeda menurut bentuk dan ukuran tubuh. Perbedaan panjang dari kutub ke kutub dari kedua ginjal (dibandingkan dengan pasangannya) yang lebih dari 1,5 cm atau perubahan bentuk merupakan tanda yang penting karena sebagian besar manifestasi penyakit ginjal adalah perubahan struktur (Price & Wilson, 2006).

Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah *end arteries* yaitu arteri yang tidak mempunyai anastomosis dengan cabang-cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan salah satu cabang arteri lain,

berakibat timbulnya iskemia atau nekrosis pada daerah yang dialirinya (Purnomo, 2012).

2.1.2 Fisiologi

Ginjal melakukan berbagai fungsi yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis. Ginjal merupakan organ yang terutama berperan dalam mempertahankan stabilitas volume, komposisi elektrolit dan osmolaritas atau konsentrasi zat terlarut cairan ekstra seluler. Dengan menyesuaikan jumlah air dan berbagai konstituen plasma yang dipertahankan tubuh atau dikeluarkan di urin, ginjal dapat mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit dalam kisaran yang sangat sempit yang memungkinkan kehidupan (Sherwood, 2011).

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air diekskresikan keluar tubuh dalam urin melalui sistem pengumpulan urin (Price & Wilson, 2006).

Price & Wilson (2012) menjelaskan secara singkat fungsi utama ginjal yaitu:

a. Fungsi ekskresi:

- 1) Mempertahankan osmolaritas plasma sekitar 285 mili Osmol dengan mengubah-ubah ekskresi air.
- 2) Mempertahankan volume *ekstracellular fluid (ECF)* dan tekanan darah dengan mengubah-ubah ekskresi natrium.
- 3) Mempertahankan konsentrasi plasma masing-masing elektrolit individu dalam rentang normal.
- 4) Mempertahankan derajat keasaman atau pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat.
- 5) Mengekskresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein terutama urea, asam urat dan kreatinin.
- 6) Bekerja sebagai jalur ekskretori untuk sebagian besar obat.

b. Fungsi non ekskresi:

- 1) Renin: penting dalam pengaturan tekanan darah
- 2) Eritropoietin: merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang
- 3) *1,25-dihidroksivitamin D3* sebagai hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat.
- 4) Prostaglandin: sebagian besar adalah vasodilator bekerja secara lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal.
- 5) Degradasi hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH dan hormon gastrointestinal.

Ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea (dari sisa metabolisme asam amino), kreatin asam urat (dari asam nukleat), produk akhir dari pemecahan hemoglobin (bilirubin). Ginjal tersusun dari beberapa juta unit fungsional (nefron) yang akan melakukan ultrafiltrasi terkait dengan ekskresi (pembentukan urin) dan reabsorpsi (Guyton & Hall, 2008).

2.1.3 Histologi

Ginjal diliputi oleh kapsula ginjal yang terdiri atas jaringan penyambung padat. Bagian luar ginjal disebut korteks dan bagian luar disebut medula. Pada bagian medula banyak terdapat nefron (unit fungsional ginjal) yang terdiri dari korpus renal, tubulus kontortus proksimal, ansa henle, dan tubulus kontortus distal. Setiap korpus renal bergaris tengah kira-kira 200 μm dan terdiri atas seberkas kapiler glomerulus yang dikelilingi oleh kapsula bowman (Junquera, 2007).

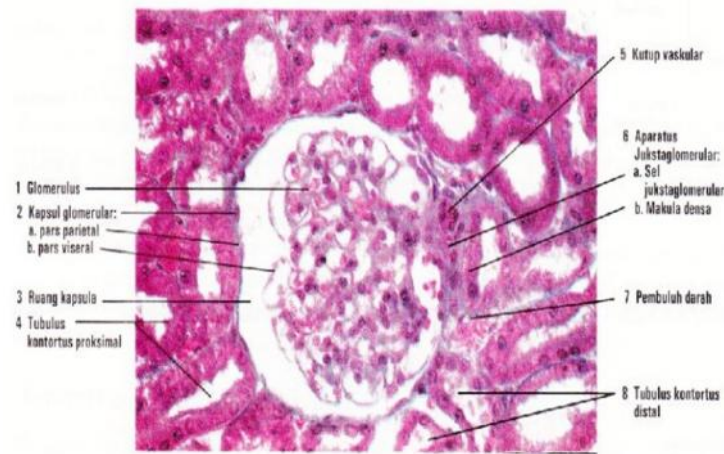
Nefron terdiri atas bagian yang melebar, korpuskulus renal; kontortus proksimal, segmen tipis dan tebal ansa Henle; dan tubulus kontortus distal. Pada kutub urinarius pada korpuskulus renal, epitel gepeng dari lapisan parietal kapsul Bowman, berhubungan langsung dengan epitel silindris dari tubulus kontortus proksimal. Tubulus ini lebih panjang dari tubulus kontortus distal dan karenanya tampak lebih banyak dekat korpuskulus renalis dalam labirin korteks. Tubulus ini juga memiliki lumen lebar dan dikelilingi oleh kapiler peritubuler (Junqueira, 2007).

Glomerulus adalah suatu organ epitelio-vaskuler yang dirancang untuk filtrasi ultra dari plasma. Kecuali pada infundibulum yang mengandung arteriol aferen dan eferen, glomerulus secara keseluruhan tertutup oleh kapsula bowman yang berbentuk mangkok dan dilapisi sel epitel parietal. Kapiler glomerulus dilapisi oleh lapisan endothelium, berlubang pori-pori dengan diameter kurang lebih 100 nm dan terletak pada membrana basalis. Di bagian luar membran basalis adalah sel epitel viseral atau podosit (Robbins, 2007).

Tubulus proksimal berjalan berkelok-kelok dan berakhir sebagai saluran yang lurus di medula ginjal (pars descendens Ansa Henle). Tubulus kontortus proksimal terdapat banyak pada korteks ginjal dengan diameter sekitar 60 μm dan panjang sekitar 14 mm. Tubulus kontortus proksimal terdiri dari pars konvoluta yang berada di dekat korpuskulus ginjal dan pars rekta yang berjalan turun di medulla dan korteks, kemudian berlanjut menjadi lengkung Henle di medula (Gartner dan Hiatt, 2007).

Fungsi tubulus kontortus proksimal adalah mengurangi isi filtrate glomerulus 80-85% dengan cara reabsorpsi melalui transport dan pompa natrium. Glukosa, asam amino dan protein seperti bikarbonat akan direabsorpsi. Epitel yang melapisi tubulus ini adalah selapit kuboid atau silindris yang menunjang dalam mekanisme absorpsi dan ekskresi. Sel-sel epitel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar.

Apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang sekitar 1 μm , yang membentuk suatu *brush border* (Junqueira, 2007).



Gambar 2. Korpuskulum renal dan tubulus renal (Eroschenko, 2010).

Pada kutub urinarius dari korpuskulus renal, epitel gepeng dari lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel silindris dari tubulus kontortus proksimal. Tubulus lebih panjang dari tubulus kontotus distal dan karenanya tampak lebih banyak dekat korpuskulus renal dalam labirin korteks. Tubulus kontortus proksimal dilapisi oleh epitel selapis kuboid atau silindris. Sel-sel epitel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar. Apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang kira-kira 1 μm , yang membentuk suatu *brush border* yang menambah luas permukaan penyerapan (Junquera, 2007).

Tubulus kontortus proksimal berlanjut sebagai ansa henle. Ansa henle adalah struktur berbentuk huruf U terdiri atas ruas tebal desenden, dengan struktur yang sangat mirip tubulus kontortus proksimal, ruas

tipis asenden dan ruas tebal asenden, yang strukturnya sangat mirip tubulus kontortus dista. Di medulla bagian luar, ruas tebal desenden dengan garis tengah luar sekitar 60 μm , secara mendadak menipis sampai sekitar 12 μm dan berlanjut sebagai ruang tipis desenden. Lumen ruas nefron ini lebar karena dindingnya terdiri atas sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam (Junquera, 2007).

2.2 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan coba merupakan hewan yang dikembangbiakan untuk digunakan sebagai hewan coba. Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis selama bertahun-tahun. (Adiyati, 2011). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, tempramennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

Tikus (*Rattus norvegicus*) diklasifikasikan sebagai berikut (Myers, 2004).

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Sub Phylum : Vertebrata

Class	: Mammalia
Sub Class	: Theria
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myomorpha
Family	: Muridae
Sub Family	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: <i>Sprague Dawley</i>

2.3 Aspirin

Aspirin merupakan obat yang efektif sebagai obat anti-inflmasi, meskipun aspirin mungkin lebih efektif sebagai analgesik. Aspirin diabsorbsi begitu saja dan cepat dihidrolisis menjadi asam asetat dan salisilat oleh esterase dalam jaringan dan darah. Salisilat terikat pada albumin, tetapi ikatan dan metabolisme salisilat dapat menjadi jenuh sehingga fraksi yang tidak terikat meningkat seiring meningkatnya konsentrasi total. Di luar kandungan dalam tubuh total sebesar 600 mg, peningkatan dosis salisilat meningkatkan konsentrasi salisilat secara tidak proporsional. Seiring meningkatnya dosis aspirin, waktu-paruh eliminasi salisilat meningkat dari 3-5 jam (untuk dosis 600 mg/hari) menjadi 12-16 jam (dosis >3,6 gr/hari). Alkalinisasi urine meningkatkan laju ekskresi salisilat bebas dan konjugatnya yang larut dalam air (Katzung *et al*, 2011).

Aspirin merupakan penghambat nonselektif untuk kedua isoform COX, tapi salisilat lebih tidak efektif dalam menghambat kedua isoform tersebut.

Salisilat non-terasetilasi dapat bekerja sebagai penangkap radikal oksigen. Aspirin secara ireversibel menghambat COX dan menghambat agregasi trombosit, sementara salisilat non-terasetilasi tidak. Hal ini disebabkan aspirin secara ireversibel menghambat COX trombosit sehingga antitrombosit aspirin bertahan selama 8-10 hari (sesuai masa hidup trombosit) (Katzung *et al*, 2011).

Aspirin dapat menurunkan insidensi serangan iskemik transien, angina tak stabil, trombosis arteri koronaria dengan infark miokard, dan trombosis pascagraft pirau (*by pass*) arteri koronaria (Katzung *et al*, 2011).

2.4 Toksisitas Aspirin terhadap Ginjal

Aspirin saat ini merupakan salah satu obat bebas yang banyak dijual dan mudah didapat, sehingga resiko terjadinya keracunan aspirin menjadi lebih besar (Mark dan Robert, 1999). Selain itu OAINS memiliki spektrum luas dalam klinis, sehingga banyak digunakan sebagai resep (Harder & An., 2003). Keracunan aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik. Keracunan akut terjadi pada penggunaan aspirin dosis tunggal yang berlebihan (Litovitz, 2001). Toksisitas sedang terjadi pada dosis 100-300 mg/kgBB dan toksisitas berat terjadi pada dosis 300-500 mg/kgBB sedangkan dosis lethal apabila digunakan pada dosis >500 mg/kgBB (Van Heijst, 2006).

Gangguan pada ginjal terjadi karena adanya hambatan biosintesis prostaglandin ginjal (PGE₂) yang banyak berperan pada proses fisiologik ginjal (Richard & Mary, 2001). Gangguan pada ginjal yang terjadi akibat

penggunaan aspirin adalah azotemia dengan oliguria yang dapat berkembang secara progresif menjadi sindrom nefrotik, nekrosis papilla, nekrosis tubuler akut, radang jaringan interstitial ginjal, dan gagal ginjal akut (Susilowati, 2007).

2.5 Pisang (*Musaceae*)

Tanaman buah pisang terdiri dari akar, batang, daun, bunga dan buah. Bagian akar pohon adalah akar rimpang dan tidak memiliki akar tunggang. Bagian batang yang sebenarnya terletak di dalam tanah berupa umbi batang. Sedangkan yang berdiri tegak di atas tanah merupakan batang semu. Tinggi batang semu ini berkisar 5-9 meter. Bunga pisang, umumnya disebut jantung pisang, mempunyai daun penumpu yang berjejal rapat (Satuhu & Supriyadi, 2000).

Salah satu dari berbagai jenis pisang adalah pisang kepok (*Musa acuminata*). Klasifikasi tanaman pisang kepok menurut taksonomi dewasa ini adalah sebagai berikut :

Division : *Magnoliophyta*
 Subdivision : *Spermatophyta*
 Class : *Liliopsida*
 Sub Class : *Commelinidae*
 Ordo : *Zingiberales*
 Famili : *Musaceae*
 Genus : *Musa*
 Species : *Musa acuminata*
 (Astawan, 2008)

Pisang kepok (*Musa acuminata*) memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi dan berfungsi sebagai penangkap radikal bebas (Singhal & Ratra, 2013). Antioksidan merupakan senyawa kimia yang sangat berguna bagi tubuh manusia saat ini. Oleh karena antioksidan dapat menurunkan radikal bebas dalam tubuh manusia dan/atau menurunkan derajat produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid di tubuh manusia yang dapat menyebabkan penyakit dan penuaan (Patil & Jadhav, 2013). Beberapa studi *in vitro* menunjukkan antioksidan dapat menangkap tidak hanya superoksida, hidroksil dan peroksil dan memberikan efek terhadap berbagai tahap kaskade arakidonat melalui siklooksigenase 2 dan lipooksigenase. Aktivitas antioksidan dari kulit pisang kepok efisien dalam menangkap anion superoksida, hidroksil, peroksil dan radikal alkoholik (Alanko *et al.*, 1999).

Kulit pisang kepok (*Musa accuminata*) memiliki kandungan flavonoid dan fenol yang sangat tinggi (Baskar, 2011). Tumbuhan mensintesis flavonoid sebagai respon dari stress (infeksi, luka, dan lain-lain). Beberapa tahun lalu flavonoid menjadi sangat terkenal di kalangan peneliti karena dipercaya memiliki kemampuan untuk memproteksi tubuh manusia dari radikal bebas oleh kemampuan mendonasi ion hidrogennya (Bigoniya & Singh, 2014).

2.6 Khasiat Kulit Pisang Kepok (*Musa acuminata*) terhadap Ginjal yang Diinduksi Aspirin

Efektivitas penggunaan aspirin adalah berdasarkan kemampuannya menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang mengkatalis perubahan

asam arakidonat menjadi prostaglandin H₂, prostalandin E₂, dan tromboksan A₂. Aspirin hanya bekerja pada enzim siklooksigenase, tidak pada enzim lipooksigenase, sehingga tidak menghambat pembentukan lekotrien (Roy, 2007). Tidak seperti AINS lainnya yang menghambat enzim secara kompetitif sehingga bersifat reversibel, aspirin menghambat enzim COX secara ireversibel. Hal ini disebabkan karena aspirin menyebabkan asetilasi residu serin pada gugus karbon terminal dari enzim COX, sehingga untuk memproduksi prostanoid baru memerlukan sintesis enzim COX baru (Vane & Botting, 2003).

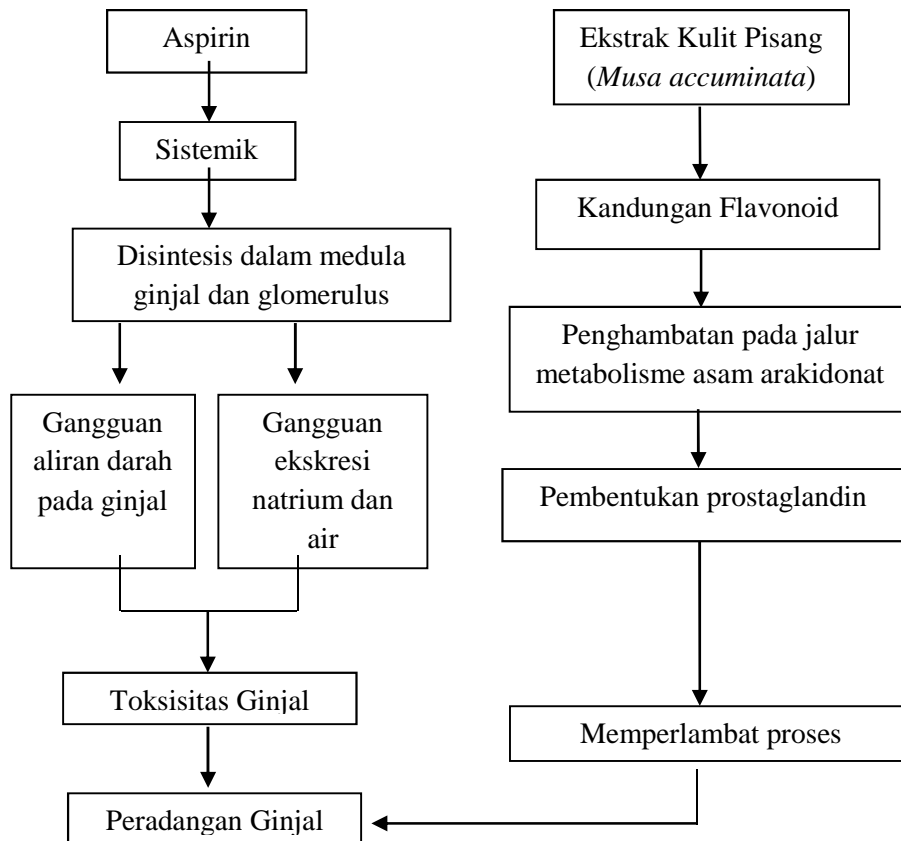
Kulit pisang mempunyai kandungan flavonoid dan fenol (Venkatarangaiah *et al*, 2014). Flavonoid dan fenolik merupakan antioksidan yang dapat berfungsi sebagai nefroprotektor (Rahardian *et al*, 2010). Kedua antioksidan ini didapatkan melalui ekstrak dengan etanol, dimana dengan ekstrak kasar didapatkan kandungan antioksidan yang tertinggi (Andini, 2013).

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang bersifat polar sehingga mudah larut di dalam air, etanol, methanol, butanol dan aseton. Flavonoid mempunyai fungsi sebagai zat anti mikroba, anti inflamasi serta anti oksidan. Melalui mekanisme penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidonat, pembentukan prostaglandin dan pelepasan histamin flavonoid berfungsi sebagai anti inflamasi atau memperlambat proses peradangan (Mahardikasari, 2013).

2.7 Kerangka Konseptual

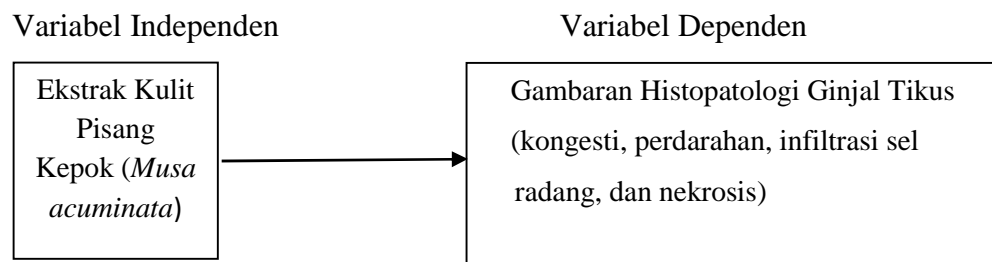
2.7.1 Kerangka Teori

Kerangka teori disajikan dalam Gambar 4.



Gambar 4. Kerangka Teori

2.7.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang kepok terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin.