

## **BAB II**

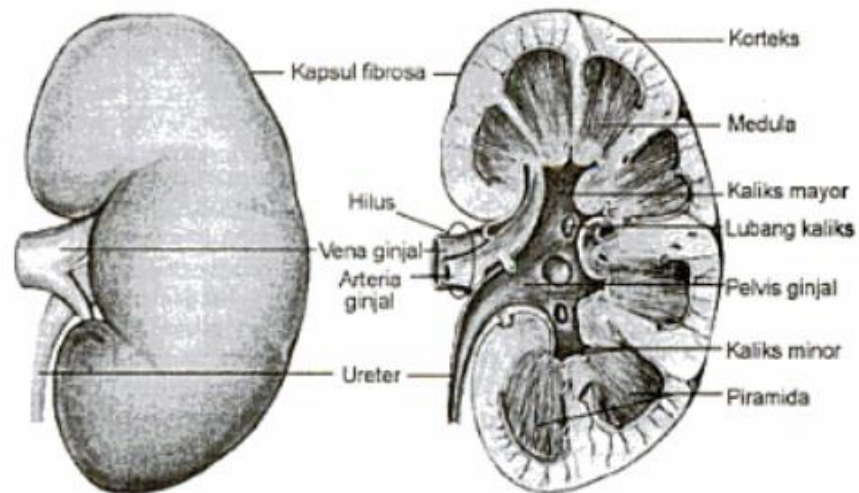
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Ginjal**

##### **2.1.1 Anatomi Ginjal**

Ginjal merupakan organ berwarna coklat kemerahan seperti kacang merah yang terletak tinggi pada dinding posterior abdomen, berjumlah sebanyak dua buah dimana masing-masing terletak di kanan dan kiri *columna vertebralis* (Snell, 2006). Kedua ginjal terletak di retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing disisi kanan dan kiri *columna vertebralis* setinggi vertebra torakal 12 sampai vertebra lumbal tiga. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dari pada ginjal kiri karena besarnya lobus hati kanan (Moore & Anne, 2012).

Pada struktur luar ginjal didapati kapsul fibrosa yang keras dan berfungsi 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).

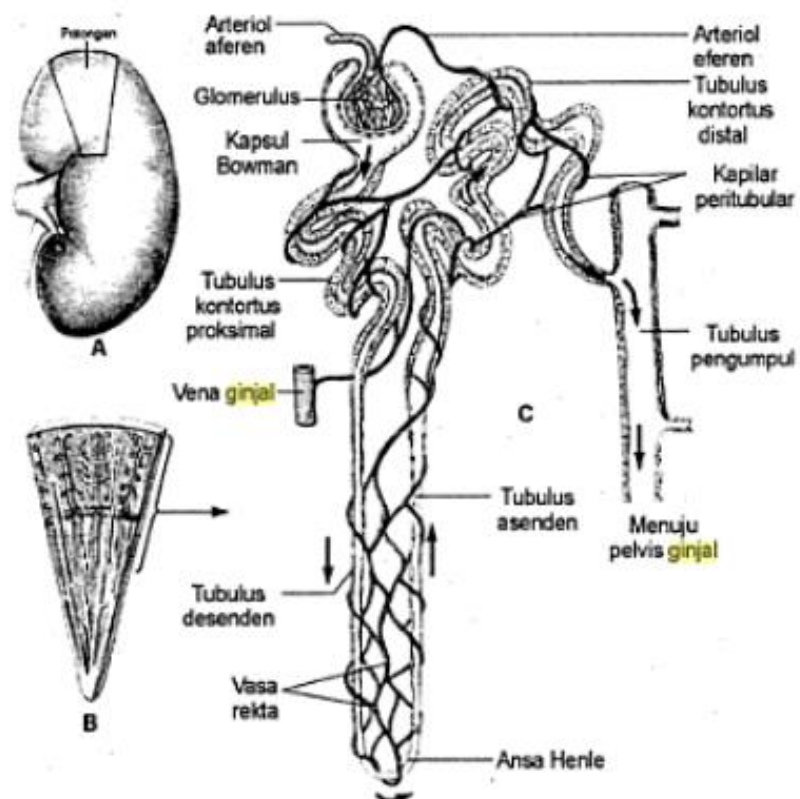


**Gambar 1.** Anatomi ginjal manusia  
Sumber: Sloane, 2004

Ginjal dibagi dua dari atas ke bawah, dua daerah utama yang dapat digambarkan yaitu korteks dibagian luar dan medulla dibagian dalam (Guyton & Hall, 2008). Masing-masing ginjal terdiri dari 1–4 juta nefron yang merupakan satuan fungsional ginjal, nefron terdiri atas korpuskulum renal, tubulus kontortus proksimal, ansa henle dan tubulus kontortus distal (Junqueira & Carneriro, 2007).

Setiap korpuskulum renal terdiri atas seberkas kapiler berupa glomelurus yang dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan viseralis atau lapisan dalam kapsula ini meliputi glomerulus, sedangkan lapisan luar yang membentuk batas korpuskulum renal disebut lapisan parietal. Di antara kedua lapisan kapsula bowman terdapat ruang urinarius yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral (Junqueira & Carneriro, 2007).

Tubulus renal yang berawal pada korpuskulum renal adalah tubulus kontortus proksimal, tubulus ini terletak pada korteks yang kemudian turun ke dalam medula dan menjadi ansa henle. Ansa henle terdiri atas beberapa segmen, antara lain segmen desenden tebal tubulus kontortus proksimal, segmen asenden dan desenden tipis, dan segmen tebal tubulus kontortus distal (Eroschenko, 2010).



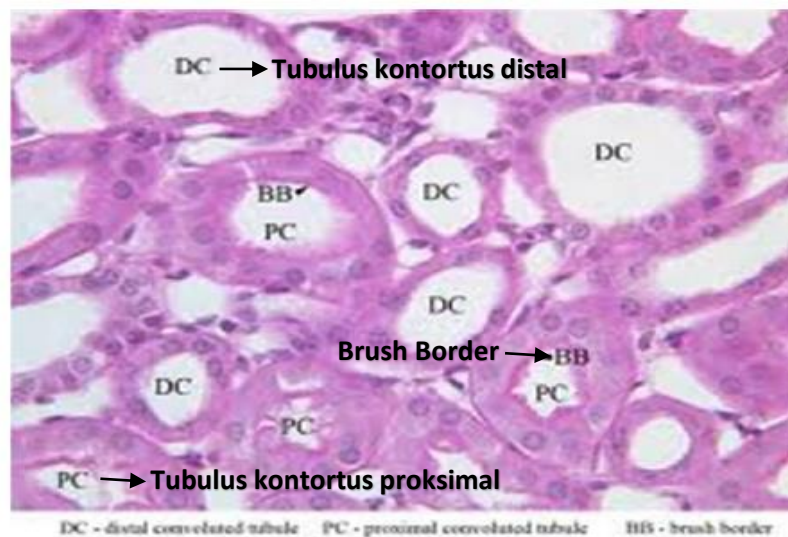
**Gambar 2.** Sirkulasi ginjal  
Sumber: Sloane, 2004

Ginjal diperdarahi oleh arteri renalis yang letaknya setinggi diskus intervertebralis vertebra lumbal satu dan vertebra lumbal dua (Moore & Anne, 2012). Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilum dan kemudian bercabang membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata,

arteri interlobularis dan arteriol aferen yang menuju ke kapiler glomelurus (Guyton & Hall, 2008). Sistem vena pada ginjal berjalan paralel dengan sistem arteriol dan membentuk vena interlobularis, vena arkuata, vena interlobaris dan vena renalis (Guyton & Hall, 2008). Persarafan ginjal berasal dari pleksus renalis dari serabut simpatis dan parasimpatis (Moore & Anne, 2012).

### 2.1.2 Histologi Ginjal

Satuan fungsi ginjal terdiri atas nefron dan duktus koligentes yang menampung curahan nefron, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa di bagian korteks setiap ginjal terdapat jutaan nefron. Nefron ini terdiri atas dua komponen, yaitu korpuskulum renal dan tubuli distal (tubulus kontortus proksimal, ansa henle, tubulus kontortus distal dan tubulus koligentes) (Eroschenko, 2010).



**Gambar 3.** Histologi ginjal manusia  
 Sumber: Slomianka, 2009

Berikut karakteristik masing-masing bagian ginjal:

a. Korpuskulum renal

Korpuskulum renal bergaris tengah kira-kira 200  $\mu\text{m}$ , terdiri atas seberkas kapiler yaitu glomerulus, dan dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman (Junqueira & Carneriro, 2007).

b. Tubulus kontortus proksimal

Tubulus kontortus proksimal dilapisi oleh sel-sel selapis kuboid atau silindris. Sel-sel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar, apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang kira-kira satu  $\mu\text{m}$  yang membentuk suatu *brush border* (Junqueira & Carneriro, 2007).

c. Lengkung henle

Lengkung henle merupakan struktur yang berbentuk lengkungan yang terdiri atas ruas tebal desenden, ruas tipis desenden, ruas tipis asenden dan ruas tebal asenden. Lumen ruas nefron ini lebar karena dindingnya terdiri atas sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam lumen (Junqueira & Carneriro, 2007).

d. Tubulus kontortus distal

Tubulus kontortus distal merupakan bagian terakhir dari nefron yang dilapisi oleh sel epitel selapis kuboid. Sel-sel tubulus distal lebih gepeng dan lebih kecil dibandingkan dengan tubulus proksimal, maka tampak lebih banyak sel dan inti pada tubulus distal (Junqueira & Carneriro, 2007).

e. Tubulus koligentes

Tubulus koligentes dilapisi epitel sel kuboid dan bergaris tengah lebih kurang 40  $\mu\text{m}$ , sewaktu tubulus masuk lebih dalam ke dalam medula, sel-selnya meninggi sampai menjadi sel silindris (Junqueira & Carneriro, 2007).

### 2.1.3 Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki berbagai fungsi antara lain, ekskresi produk sisa metabolisme dan bahan kimia asing, pengaturan keseimbangan air dan elektrolit, pengaturan osmolaritas cairan tubuh, pengaturan keseimbangan asam dan basa, sekresi dan ekskresi hormon dan glukoneogenesis (Guyton & Hall, 2008). Price & Wilson pada tahun 2006 menjelaskan fungsi utama ginjal sebagai fungsi ekskresi dan non ekskresi. Fungsi ekskresinya antara lain untuk mempertahankan osmolaritas plasma sekitar 285 mili Osmol dengan mengubah ekskresi air, mempertahankan volume ECF (*Extra Cellular Fluid*) dan tekanan darah dengan mengubah ekskresi natrium, untuk mempertahankan konsentrasi plasma masing-masing elektrolit individu dalam rentang normal. Serta untuk mempertahankan derajat keasaman/pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat. Fungsi ekskresi ginjal juga meliputi ekskresi produk akhir nitrogen dari metabolisme protein (terutama urea, asam urat dan kreatinin) dan sebagai jalur ekskretori untuk sebagian besar obat.

Fungsi non-ekskresinya meliputi sintesis dan aktivasi hormon, mensekresi renin yang memiliki peran penting dalam pengaturan tekanan darah, menghasilkan eritropoetin untuk merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang, serta mensekresi prostaglandin, yang berperan sebagai vasodilator dan bekerja secara lokal serta melindungi dari kerusakan iskemik ginjal. Sebagai fungsinya sebagai organ non-ekskresi, ginjal juga mendegradasi hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH (antidiuretik hormon) dan hormon gastrointestinal. Sistem ekskresi terdiri atas dua buah ginjal dan saluran keluar urin (Price & Wilson, 2006).

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), dan 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).

Ultrafiltrat hasil dari ultrafiltrasi akan dialirkan ke tubulus proksimal untuk direabsorpsi melalui *brush border* dengan mengambil kembali bahan-bahan yang dibutuhkan tubuh seperti gula, asam-asam amino, vitamin dan sebagainya. Sisa buangan yang tidak diperlukan kemudian

disalurkan ke saluran penampung (*collecting tubulus*) dan diekskresikan sebagai urin. Fungsi ini dilakukan melalui filtrasi darah plasma melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi di sepanjang tubulus ginjal (Soeksmanto, 2006).

Beberapa obat diekskresi melalui ginjal. Fungsi ekskresi disini merupakan resultan dari 3 proses, yaitu filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal, dan reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal. Sebelum memasuki ginjal, di dalam tubuh obat mengalami berbagai macam proses hingga akhirnya obat dikeluarkan lagi dari tubuh. Proses-proses tersebut meliputi, absorpsi, distribusi, metabolisme (biotransformasi), dan eliminasi, atau biasa dikenal dengan ADME. Absorpsi merupakan proses penyerapan obat dari tempat pemberian, menyangkut kelengkapan dan kecepatan proses. Setelah diabsorpsi obat akan didistribusi keseluruh tubuh melalui sirkulasi darah, karena selain tergantung dari aliran darah, distribusi obat juga ditentukan oleh sifat fisikokimianya (Putradewa, 2010). Darah dari arteri masuk ke jaringan kapiler melalui arteri afferent. Apabila tekanan intra-kapiler lebih tinggi daripada tekanan dalam tubulus lumen, cairan yang mengandung senyawa teriarut pada plasma disaring menembus dinding kapiler dan melalui pori-pori epitelium kapsul Bowman menuju lumen tubulus. Filtrasi glomerulus dibatasi oleh suatu ukuran molekul senyawa yaitu kurang dari 20.000 dan dalam bentuk bebasnya. Selanjutnya filtrat akan melalui lumen tubulus



proksimal, lengkung Henle dan tubulus distal memasuki duktus kolektifus. Selama proses ini senyawa obat dapat mengalami reabsorpsi ke sirkulasi sistemik kembali (Neal, 2005).

## 2.2 Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens*)

### 2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi tanaman Sambung nyawa (*Gynura Procumbens*) adalah sebagai berikut:

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Asterales*

Suku : *Compositae*

Marga : *Gynura*

Jenis : *Gynura Procumbens* (Lour) Merr (Winarto *et al*, 2004).



**Gambar 4.** *Gynura Procumbens*  
Sumber: Meiyanto, 2007

### 2.2.2 Deskripsi

Sambung nyawa (*Gynura Procumbens L. M.*) sebenarnya sudah banyak dikenal baik oleh para penjual obat herbal maupun sebagian masyarakat peminat tanaman obat. Penggunaan nama ilmiah tanaman ini masih sering rancu karena sering dikelirukan dengan tanaman lain yang masih satu famili, yaitu daun dewa (*Gynura pseudochina DC.*) (Winarto, 2004).

Dalam penamaan Indonesia, sambung nyawa sering disebut daun dewa atau sebaliknya daun dewa sering disebut daun sambung nyawa. Sambung nyawa sering disebut juga sebagai ngokilo dan daun dewa sebagai umbi dewa. Adanya komunikasi antara pemilik perkebunan tanaman obat dan para penjual obat herbal dengan lembaga-lembaga penelitian membuat makin diterimanya atau dimengerti bahwa yang disebut sambung nyawa adalah daun dewa tidak berumbi, sedangkan daun dewa adalah sambung nyawa berumbi. Umbi diterima sebagai penciri utama antara sambung nyawa dan daun dewa (Winarto, 2004).

Berdasarkan literatur dan Hasil Kajian Determinasi Tumbuhan (cara pengidentifikasian tumbuh-tumbuhan dengan cara membandingkan morfologi dan antomi) dari Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Pusat Penelitian Biologi Bogor, disebutkan bahwa daun dewa adalah *Gynura pseudochina* (Lour.) DC dan sambung nyawa adalah *Gynura procumbens L. M.* Keduanya termasuk suku *Asteraceae*. Nama

sambung nyawa sebagai *Gynura procumbens* L. M. pun dipakai secara luas di mancanegara termasuk di Botanical Garden Singapura (Winarto, 2004).

Sambung nyawa berasal dari dataran Cina, tetapi penyebarannya di Indonesia sudah hampir di seluruh nusantara, di Birma, Srilanka, dan Cina. Habitat sambung nyawa berada di hutan belantara termasuk semak belukar. Sekarang tanaman ini sudah banyak ditanam di sekitar pekarangan rumah di daerah Jakarta. Sambung nyawa akan tumbuh baik pada ketinggian 1–300 m dpl dan dapat hidup hingga ketinggian 1200 meter di atas permukaan laut (dpl) (Winarto, 2004).

Sambung nyawa merupakan tumbuhan semak semusim dengan tinggi sekitar 20–60 cm. Berbatang lunak, dengan penampang bulat dan berwarna ungu kehijauan. Berdaun tunggal, berbentuk bulat telur, berwarna hijau, tepi daun rata atau agak bergelombang, serta panjangnya bisa mencapai 15 cm dan lebar tujuh cm. Daun bertangkai, letak berseling, berdaging, ujung dan pangkal meruncing, serta pertulangan menyirip. Sambung nyawa berakar serabut dan tidak berbunga (Suharmiati & Herti, 2006).

Bau harum akan timbul apabila daunnya dimemarkan. Batangnya lunak dan cenderung roboh. Bagian batang yang menempel ke tanah, biasanya terbentuk akar. Batangnya bersegi agak lunak dan berair, hanya sedikit

berkayu. Pada bagian ujung tidak berbulu atau berbulu jarang, bercabang, dan berwarna hijau muda. Panjangnya sampai tiga meter atau lebih. Beberapa hobiis memangkas tanaman tersebut saat tumbuh tegak sebelum roboh dan membiarkan tunas-tunas tumbuh di batangnya sehingga lama-kelamaan membesar dan berkayu, serupa dengan tanaman pohon rendah yang batangnya berkayu (Winarto, 2004).

### **2.2.3 Kandungan Kimia Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens*)**

Tanaman sambung nyawa (*Gynura Procumbens*) mempunyai kandungan kimia yang bermanfaat bagi manusia. Berbagai kandungan yang diketahui diantaranya saponin dan flavonoida (berupa asam klorogenat, asam kafeat, asam p-kumarat, asam p-hidroksibenzoat, dan asam vanilat) (Suharmiati & Maryani, 2006). Puslitbang Farmasi, Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes), Departemen Kesehatan, melaporkan bahwa kandungan kimia tanaman sambung nyawa terdiri dari minyak atsiri, flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin (Winarto, 2004).

Daun tanaman Sambung nyawa (*Gynura procumbens*) mengandung senyawa flavonoid, sterol tak jenuh, triterpen, polifenol dan minyak atsiri (Pramono & Sudarto, 1985). Hasil penelitian lain melaporkan bahwa tumbuhan ini mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, steroid, triterpenoid, asam klorogenat, asam kafeat, asam vanilat, asam para kumarat, asam p-hidroksi benzoat (Suganda *et al.*, 1988),

asparaginase (Mulyadi, 1989). Hasil analisis kualitatif dengan metode kromatografi lapis tipis yang dilakukan Sudarsono *et al.* pada tahun 2002 mendeteksi adanya sterol, triterpen, senyawa fenolik, polifenol, dan minyak atsiri. Sugiyanto *et al.* pada tahun 2003 juga menyatakan berdasarkan penelitian yang dilakukan bahwa dalam fraksi polar etanol daun tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) terdapat tiga flavonoid golongan flavon dan flavonol. Juga disebutkan bahwa sambung nyawa (*Gynura procumbens*) mengandung *sterols*, *glikosida sterol*, *quercetin*, *kaempferol-3-O-neohesperidosida*, *kaempferol-3-glukosida*, *quercetin-3-O-rhamnosyl(1-6)galaktosida*, *quercetin – 3-O-rhamnosyl (1-6) glukosida*.

Daun sambung nyawa (*Gynura Procumbens*) mengandung empat senyawa flavonoid, tanin, saponin, steroid (triterpenoid). Metabolit yang terdapat dalam ekstrak yang larut dalam etanol 96% antara lain asam klorogenat, asam kafeat, asam vanilat, asam kumarat, asam hidroksi benzoat. Hasil analisis kualitatif dengan metode kromatografi lapisan tipis dapat mendeteksi keberadaan sterol, triterpen, senyawa fenolik (antara lain flavonoid), polifenol, dan minyak atsiri. Komponen minyak atsiri paling sedikit terdiri dari enam senyawa monoterpen, empat senyawa seskuiterpen, dua macam senyawa dengan ikatan rangkap, empat senyawa dengan gugus aldehida dan keton. Hasil penelitian dalam upaya isolasi flavonoid dilaporkan keberadaan dua macam senyawa flavonoid yaitu bercak satu terdiri dari dua buah

senyawa flavonol dan auron, sedangkan pada bercak dua diduga kaemferol (suatu flavonol). Senyawa yang terkandung dalam etanol daun antara lain flavon / flavonol (3-hidroksi flavon) dengan gugus hidroksil pada posisi 4', 7' dan 6', atau 8', dengan substitusi gugus 5 hidroksi. Bila senyawa tersebut suatu flavonol, maka gugus hidroksil pada posisi 3' dalam keadaan tersubstitusi. Di samping itu diduga keberadaan isoflavon dengan gugus hidroksil pada posisi 6' atau 7', 8' (cincin A) tanpa gugus hidroksil pada cincin B (Muminarsi, 2012).

#### **2.2.4 Manfaat sambung nyawa (*Gynura Procumbens*)**

Tanaman ini sering digunakan sebagai obat maupun makanan untuk kesehatan, dapat berupa lalapan maupun berupa kapsul atau teh. Di Jawa Barat, masyarakat Sunda sering mengkonsumsi sambung nyawa sebagai lalapan (Suharmiati & Herti, 2006).

Efek farmakologi yang tercatat untuk sambung nyawa antara lain sebagai berikut:

- 1) Puslitbang Farmasi Balitbang Depkes melaporkan bahwa secara empiris sambung nyawa dapat digunakan untuk menurunkan panas, mengobati sakit limpa, menghilangkan sakit karena pukulan, mengobati sakit ginjal, mengobati sakit kulit, menurunkan gula darah, menurunkan tekanan darah, antimikroba, dan anti karsinogenik.

- 2) *Indonesian Journal of Pharmacy* volume 12 dan volume 13 melaporkan bahwa sambung nyawa bersifat sitotoksik terhadap sel kanker.
- 3) *The Journal of Indonesian Medical Plants* volume 6 no 1 melaporkan hasil penelitian tentang sambung nyawa yang memiliki efek antikarsinogenik dan dapat menghambat pembentukan batu kandung kemih
- 4) *Singapore Medical Journal* Volume 41 melaporkan bahwa berdasarkan hasil penelitian diketahui sambung nyawa berkhasiat untuk mengobati hipertensi, stroke, dan penyakit jantung.
- 5) Menurut Prof. H.M. Hembing Wijayakusuma, sambung nyawa dapat digunakan untuk mengobati radang pita suara, diabetes, tekanan darah tinggi, menghilangkan slem atau riak, radang tenggorokan, batuk, sinusitis, polip, dan amandel (Winarto, 2004).

Pembuktian secara ilmiah mengenai khasiat tanaman ini melalui penelitian telah banyak dilakukan salah satunya Sugiyanto *et al.* pada tahun 1993, melaporkan adanya efek penghambatan karsinogenitas benzo(a)piren (BAP) oleh preparat tradisional tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*). Penelitian Meiyanto pada tahun 1996 juga menyatakan bahwa ekstrak etanol daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. mampu memberikan efek antimutagenik terhadap tumor paru mencit yang diakibatkan oleh benzo(a)piren (BAP).

Selain menghambat karsinogenitas pada kanker paru, sambung nyawa (*Gynura procumbens*) juga diketahui mampu menghambat karsinogenitas kanker payudara. Pemberian *post* inisiasi ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) dosis 250 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB dapat mengurangi insidensi kanker payudara tikus yang diinduksi dengan dimetil benz(a)antrazena (DMBA), menurunkan rata-rata jumlah nodul tiap tikus serta secara kualitatif menurunkan ekspresi COX-2 sebagai enzim yang berperan dalam angiogenesis (Meiyanto *et al.*, 2007). Dosis ini nantinya akan digunakan sebagai acuan untuk melakukan uji toksisitas.

Penelitian Meiyanto dan Septisetyani pada tahun 2005 menyatakan bahwa fraksi XIX-XX ESN memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker serviks, HeLa, dengan  $IC_{50}$  119  $\mu$ g/ml. Fraksi tersebut juga menghambat proliferasi sel HeLa dan dapat menginduksi terjadinya apoptosis.

Penelitian lebih jauh oleh Maryati pada tahun 2006 menunjukkan flavonoid yang diisolasi dari fraksi etil asetat ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) memiliki aktivitas sitotoksik dengan  $IC_{50}$  sebesar 98  $\mu$ g/ml terhadap sel T47D dan secara kualitatif meningkatkan ekspresi p53 dan Bax (regulator apoptosis). Hasil tersebut menguatkan hasil penelitian sebelumnya baik terhadap ekstrak etanolik maupun fraksi-fraksinya yang mengarahkan pada efek



kemopreventif *Gynura procumbens*, baik sebagai *blocking* maupun *suppressing*. Ekstrak etanolik daun sambung nyawa (*Gynura procumbens*) juga dilaporkan memiliki efek antiangiogenik, sehingga tanaman ini berpotensi sebagai antimetastasis, anti-invasi (Jenie & Meiyanto, 2006).

Menurut Akiyama *et al.* pada tahun 2001 dalam studinya yang diterbitkan oleh *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* diketahui bahwa senyawa astringen dari tanin yang terkandung dalam sambung nyawa dapat merangsang pembentukan kompleks senyawa ikatan tubuh terhadap enzim atau substrat mikroba sehingga proses penularan dari bakteri tidak dapat terjadi. Studi preklinis lain yang dilakukan oleh Lia Angelin Adriana pada tahun 2006 menunjukkan bahwa ekstrak umbi *Gynura procumbens* (Lour.) Merr dapat meningkatkan peningkatan sel imunitas tubuh (makrofag) yang terinfeksi oleh *Salmonella typhimurium*.

### 2.3 Uji Toksisitas

Uji toksisitas merupakan uji untuk mengamati aktivitas farmakologi suatu senyawa. Prinsip uji toksisitas adalah bahwa komponen bioaktif selalu bersifat toksik jika diberikan dengan dosis tinggi dan menjadi obat pada dosis rendah. Zat atau senyawa asing yang ada di lingkungan akan terserap ke dalam tubuh secara difusi dan langsung memengaruhi kehidupannya. Uji toksisitas digunakan untuk mengetahui pengaruh racun yang dihasilkan oleh dosis tunggal dari suatu campuran zat kimia pada hewan coba sebagai uji pra skrining

senyawa bioaktif antikanker (Hamburger & Hostettmann, 1991; Mc. Laughlin & Rogers, 1998).

Uji toksisitas mempunyai korelasi dengan aktivitas obat antikanker. Berdasarkan pada nilai-nilai  $IC_{50}$ , sitotoksitas yang tingkat ekstrak dapat dibagi menjadi kuat ( $<100 \mu\text{g/ml}$ ), sedang ( $101-200 \mu\text{g/ml}$ ), dan lemah ( $>200 \mu\text{g/ml}$ ). Semakin rendah nilai  $IC_{50}$  semakin tinggi toksisitas terhadap kematian hewan percobaan, maka senyawa tersebut aktif terhadap sel tumor atau sel kanker (Subarnas et al., 2008).

Salah satu metode yang digunakan untuk menguji senyawa yang memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dari senyawa yang diisolasi adalah *Brine shrimp lethality test* (BSLT), dimana tujuan dari penggunaan metode ini adalah sebagai uji pendahuluan yang dapat mendukung penemuan senyawa-senyawa antikanker. Sebelum percobaan toksikologi dilakukan sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi, sifat obat dan rencana penggunaannya. Data ini dapat dipakai untuk mengarahkan percobaan toksisitas yang akan dilakukan (Ganiswara, 1995 & Radji, 2004).

Uji toksisitas terdiri atas dua jenis yaitu toksisitas umum (akut, subakut/subkronis, kronis) dan toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik, dan karsinogenik). Dalam uji toksisitas perlu dibedakan obat tradisional yang dipakai secara singkat dan yang dipakai dalam jangka waktu lama (Depkes, 2000).

Pengujian toksisitas biasanya dibagi menjadi tiga kelompok yaitu :

1. Uji toksisitas akut

Uji ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali, atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam.

2. Uji toksisitas jangka pendek (sub kronik)

Uji ini dilakukan dengan memberikan bahan tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari, atau lima kali seminggu, selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan, yaitu tiga bulan untuk tikus dan satu atau dua tahun untuk anjing.

3. Uji toksisitas jangka panjang (kronik).

Percobaan jenis ini mencakup pemberian obat secara berulang selama 3–6 bulan atau seumur hewan, misalnya 18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus, dan 7–10 tahun untuk anjing dan monyet (Radji, 2004).

### 2.3.1 Uji Toksisitas Akut

Percobaan toksisitas ini meliputi *Single Dose Experiments* yang dievaluasi 3–14 hari sesudahnya, tergantung dari gejala yang ditimbulkan. Tes toksisitas akut ini dirancang untuk menentukan efek yang terjadi dalam periode waktu yang singkat setelah pemberian dosis. Tes-tes ini dapat menentukan hubungan suatu dosis respons dan nilai LD50 jika diperlukan (Timbrell, 2002). Tujuan uji toksisitas akut suatu obat tradisional adalah untuk menetapkan potensi toksisitas akut (LD50), menilai berbagai gejala klinis, spektrum efek toksik, dan mekanisme kematian (Depkes, 2000). Percobaan ini juga dapat

menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksik spesifiknya, serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama (Radji, 2004).

Untuk uji toksisitas akut obat tradisional perlu dilakukan pada sekurang-kurangnya satu spesies hewan coba biasanya spesies pengerat yaitu mencit atau tikus (Lu, 1995). Sampel hewan coba untuk masing-masing kelompok perlakuan perlu mencukupi jumlahnya untuk memungkinkan estimasi insiden dan frekuensi efek toksik. Biasanya digunakan 4–6 kelompok hewan coba (Depkes, 2000). Secara umum obat harus diberikan melalui jalur yang biasa digunakan pada manusia yaitu jalur oral. Jalur oral paling sering digunakan, bila diberikan per oral, zat tersebut harus diberikan dengan sonde (Radji, 2004).

Pengamatan hewan coba sudah dimulai sejak masa persiapan sebelum diberikan perlakuan (fase penyesuaian hewan coba terhadap situasi dan kondisi pelaksanaan eksperimen). Setelah mendapatkan perlakuan berupa pemberian obat tradisional uji dosis tunggal maka, dilakukan pengamatan secara intensif, cermat, dan dengan frekuensi dan selama jangka waktu tertentu. Jangka waktu untuk pengamatan yang lazim adalah 7–14 hari, bahkan dapat lebih lama antara lain dalam kaitan pemulihan gejala toksik (Depkes, 2000).

### 2.3.2 Uji toksisitas Subkronik

Uji toksisitas subkronis adalah uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu, selama kurang dari tiga bulan. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan spektrum efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan apakah spektrum efek toksik itu berkaitan dengan takaran dosis (Donatus, 2001).

Pengamatan dan pemeriksaan yang dilakukan dari uji ketoksikan subkronis meliputi:

1. Perubahan berat badan yang diperiksa paling tidak tujuh hari sekali.
2. Masukan makanan untuk masing-masing hewan atau kelompok hewan yang diukur paling tidak tujuh hari sekali.
3. Gejala kronis umum yang diamati setiap hari.
4. Pemeriksaan hematologi paling tidak diperiksa dua kali pada awal dan akhir uji coba.
5. Pemeriksaan kimia darah paling tidak dua kali pada awal dan akhir uji coba.
6. Analisis urin paling tidak sekali.
7. Pemeriksaan histopatologi organ pada akhir uji coba (Loomis, 1978).

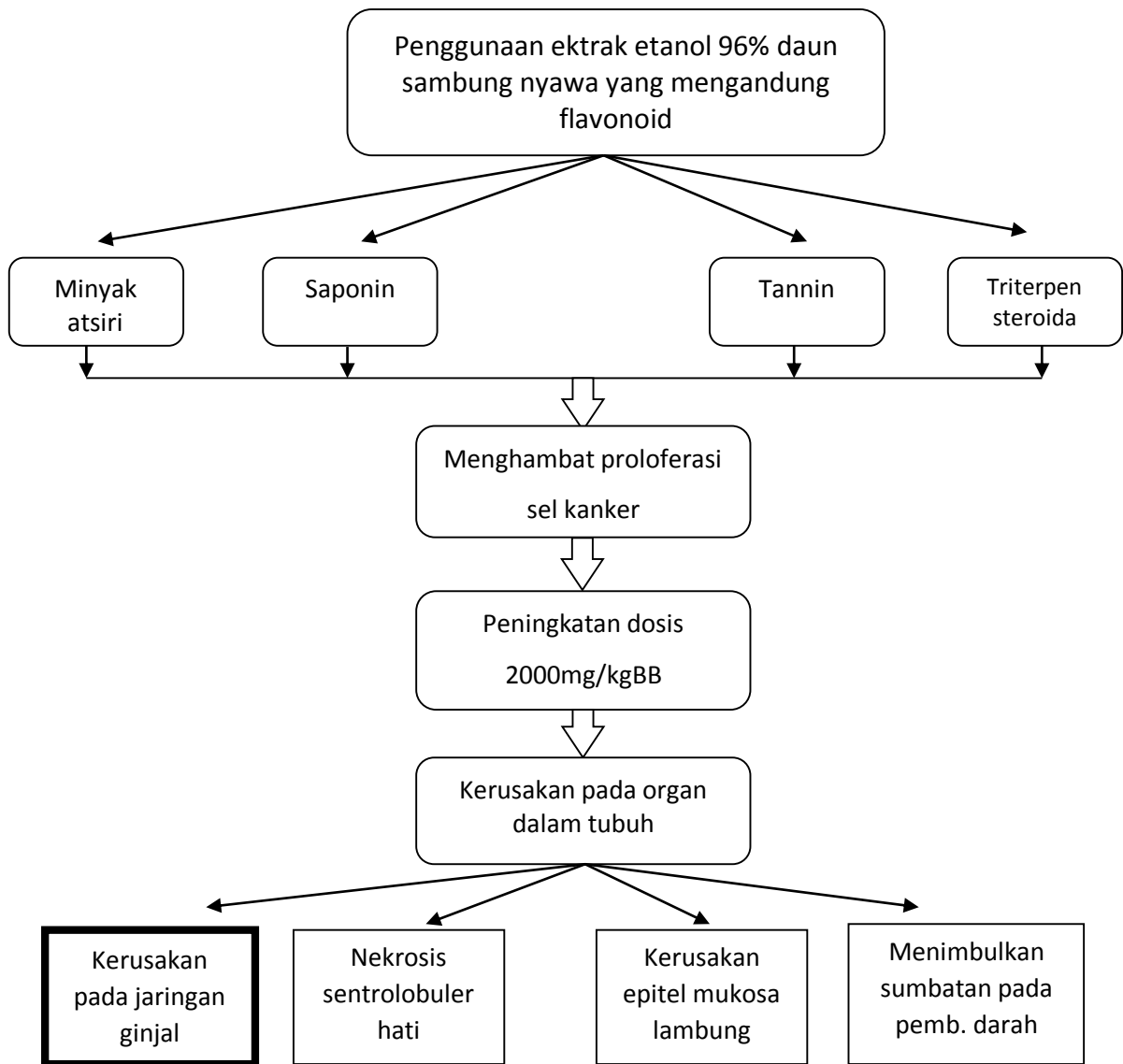
Hasil uji toksisitas subkronis akan memberikan informasi yang bermanfaat tentang efek utama senyawa uji dan organ sasaran yang dipengaruhinya. Hasil uji juga dapat memberikan info tentang

perkembangan efek toksik yang lambat berkaitan dengan takaran yang tidak teramati pada uji toksisitas akut. Hubungan antar kadar senyawa pada darah dan jaringan terhadap perkembangan luka toksik dan keterbalikan efek toksik juga dapat dilihat pada uji ini (Donatus, 2001). Tujuan utama dari uji ini adalah untuk mengungkapkan dosis tertinggi yang diberikan tanpa memberikan efek merugikan serta untuk mengetahui pengaruh senyawa kimia terhadap badan dalam pemberian berulang (Eatau & Klaassen, 2001).

## **2.4 Kerangka penelitian**

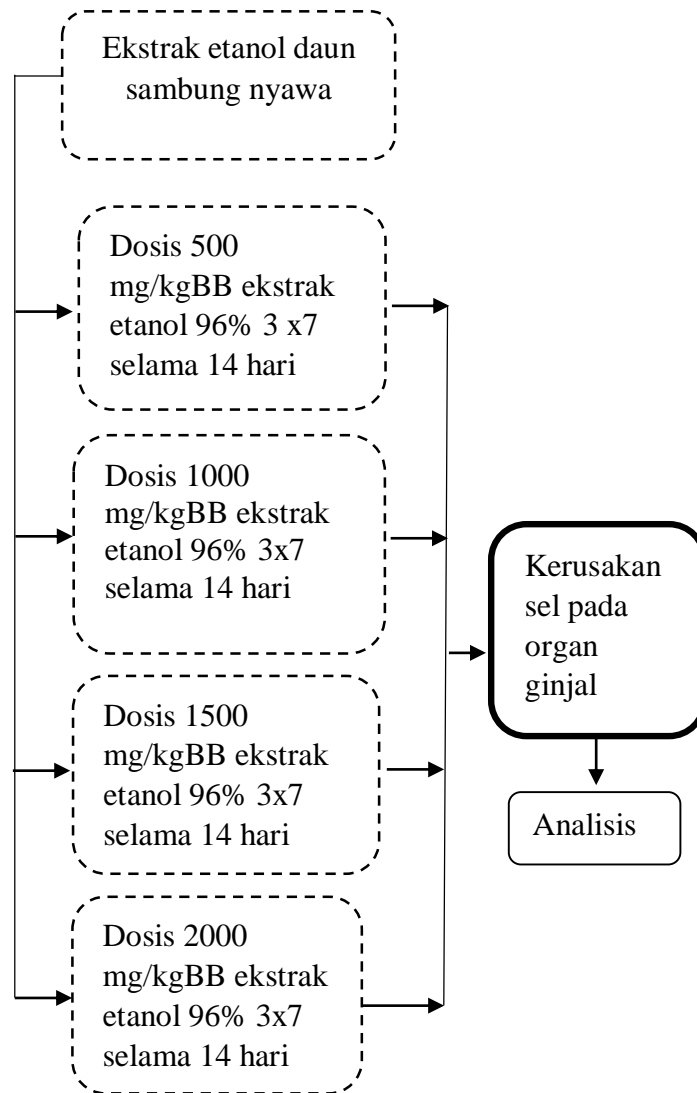
### **2.4.1 Kerangka teori**

Penyakit yang terjadi pada organ ginjal beraneka ragam tergantung dari penyebabnya baik lokal ataupun sistemik. Kerusakan yang terjadi bisa mengakibatkan hanya berupa peradangan, obstruksi karena terbentuknya batu di ginjal ataupun tumor ginjal yang pada akhirnya dapat menyebabkan kegagalan organ ginjal dalam menjalankan fungsinya atau yang sering disebut gangguan ginjal akut bahkan sampai gagal ginjal kronik (Sudoyo *et al.*, 2009). Kerusakan yang biasa terjadi umumnya ditandai dengan adanya gangguan ginjal atau nefrotoksisitas yang bisa menyebabkan nekrosis sel tubulus terutama pada tubulus proksimal (Sharma *et al.*, 2012).





**Gambar 5.** Diagram Kerangka Teori Penelitian

### 2.4.2 Kerangka konsep penelitian



**Gambar 6.** Diagram Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

-  : Variabel independen
-  : Variabel dependen



## 2.5 Hipotesis

1. Pemberian dosis tinggi ekstrak etanol daun *Gynura Procumbens* (sambung nyawa) dapat bersifat toksik terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur *Sprague dawley*.