

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal

Saluran kemih terdiri dari ginjal yang terus menerus menghasilkan urin, dan berbagai saluran *reservoir* yang dibutuhkan untuk membawa urin keluar tubuh. Ginjal merupakan organ berbentuk seperti kacang yang terletak di kedua sisi *columna vertebralis* (Price dan Wilson, 2006).

Kedua ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing di sisi kanan dan sisi kiri *columna vertebralis* setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena besarnya lobus hepatis dekstra. Masing-masing ginjal memiliki *facies anterior* dan *facies posterior*, *margo medialis* dan *margo lateralis*, *ekstremitas superior* dan *ekstremitas inferior* (Moore dan Agur, 2002).

Pada orang dewasa, panjang ginjal adalah sekitar 12 cm sampai 13 cm, lebarnya 6 cm, tebalnya 2,5 cm dan beratnya sekitar 150 g. Ukurannya tidak berbeda menurut bentuk dan ukuran tubuh. Perbedaan panjang dari kutub ke kutub kedua ginjal yang lebih dari 1,5 cm atau perubahan

bentuk merupakan tanda yang penting, karena sebagian besar manifestasi penyakit ginjal adalah perubahan struktur dari ginjal tersebut (Price dan Wilson, 2006).

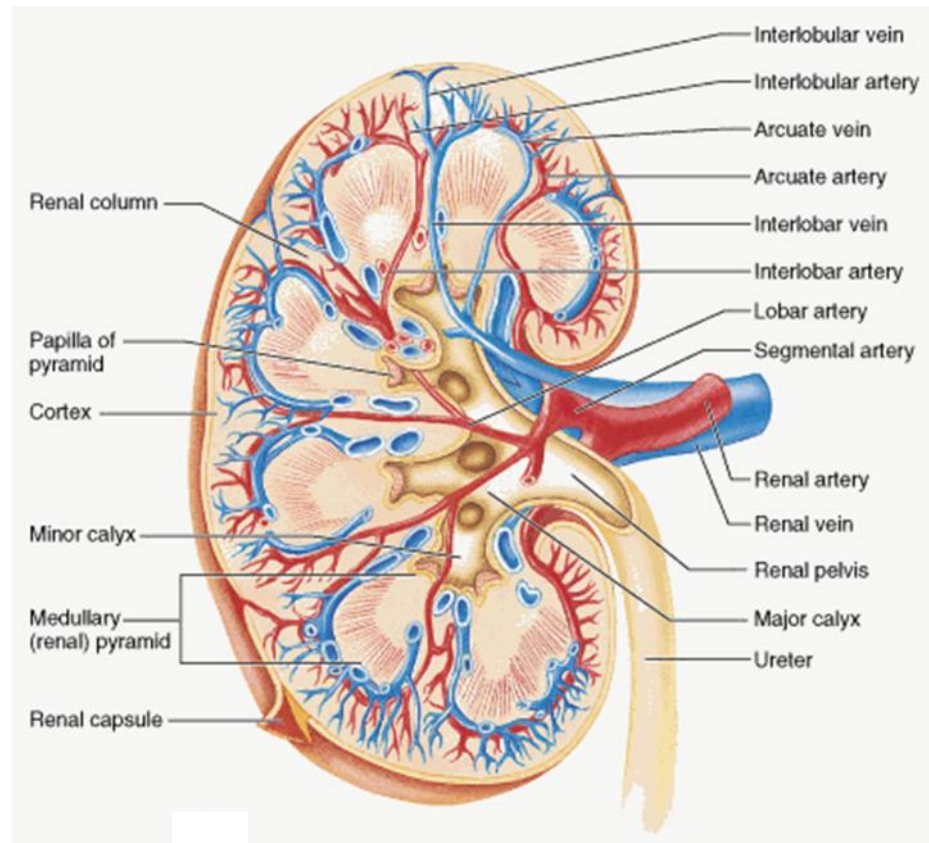
Ginjal dibungkus oleh jaringan fibrosa tipis dan mengkilat yang disebut kapsula fibrosa ginjal dan di luar kapsul ini terdapat jaringan lemak perineal. Di sebelah kranial ginjal terdapat kelenjar anak ginjal atau glandula adrenal/suprarenal yang berwarna kuning. Kelenjar adrenal bersama ginjal dan jaringan lemak perineal dibungkus oleh fascia gerota. Di luar fascia gerota terdapat jaringan lemak retroperitoneal atau disebut jaringan lemak pararenal. Di bagian posterior, ginjal dilindungi oleh otot-otot punggung yang tebal serta costae ke XI dan XII, sedangkan di bagian anterior dilindungi oleh organ-organ intraperitoneal (Purnomo, 2003).

Secara anatomis ginjal terbagi menjadi 2 bagian korteks dan medula ginjal (Junquiera dan Carneiro, 2002). Di dalam korteks terdapat berjuta-juta nefron sedangkan di dalam medula banyak terdapat duktuli ginjal. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes (Purnomo, 2003).

Setiap ginjal memiliki sisi medial cekung, yaitu hilus tempat masuknya syaraf, masuk dan keluarnya pembuluh darah dan pembuluh limfe, serta

keluarnya ureter dan memiliki permukaan lateral yang cembung (Junquiera dan Carneiro, 2002). Sistem pelvikalises ginjal terdiri atas kaliks minor, infundibulum, kaliks major, dan pielum/pelvis renalis (Junquiera dan Carneiro, 2002).

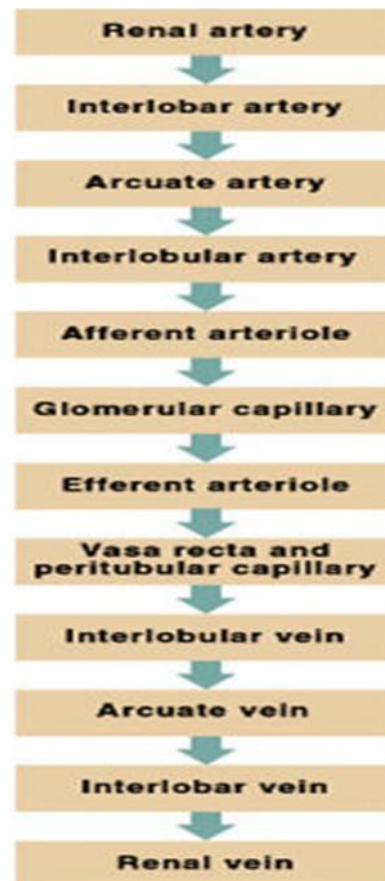
Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah *end arteries* yaitu arteri yang tidak mempunyai anastomosis dengan cabang–cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan salah satu cabang arteri ini, berakibat timbulnya iskemia/nekrosis pada daerah yang dilayaninya (Purnomo, 2003).



Gambar 3. Anatomi ginjal manusia (Moore dan Agur, 2002).

Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilum dan kemudian bercabang-cabang secara progresif membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis, dan arteriol aferen yang menuju ke kapiler glomerulus tempat sejumlah besar cairan dan zat terlarut difiltrasi untuk pembentukan urin. Ujung distal kapiler pada setiap glomerulus bergabung untuk membentuk arteriol eferen, yang menuju jaringan kapiler kedua, yaitu kapiler peritubulus yang mengelilingi tubulus ginjal. Kapiler peritubulus mengosongkan isinya ke dalam pembuluh sistem vena, yang berjalan secara paralel dengan pembuluh arteriol secara progresif untuk membentuk vena interlobularis, vena arkuata,

vena interlobaris, dan vena renalis, yang meninggalkan ginjal di samping arteri renalis dan ureter (Guyton dan Hall, 2008).



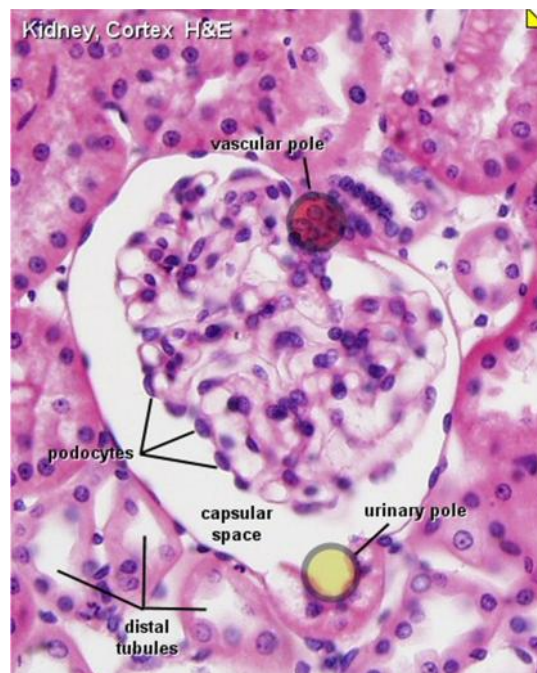
Gambar 4. Sistem perdarahan ginjal manusia (Slomianka, 2009).

2.1.2 Histologi Ginjal

Unit kerja fungsional ginjal disebut sebagai nefron. Dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Dengan demikian, kerja ginjal dapat dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut (Price dan Wilson, 2006). Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar yakni korpuskel renalis, tubulus kontortus proksimal, segmen tipis, dan tebal

ansa henle, tubulus kontortus distal, dan duktus koligenes (Junquiera dan Carneiro, 2002).

Darah yang membawa sisa-sisa hasil metabolisme tubuh difiltrasi di dalam glomeruli kemudian di tubulus ginjal, beberapa zat masih diperlukan tubuh untuk mengalami reabsorpsi dan zat-zat hasil sisa metabolisme mengalami sekresi bersama air membentuk urin. Setiap hari tidak kurang 180 liter cairan tubuh difiltrasi di glomerulus dan menghasilkan urin 1-2 liter. Urin yang terbentuk di dalam nefron disalurkan melalui piramida ke sistem pelvikalis ginjal untuk kemudian disalurkan ke dalam ureter (Purnomo, 2003).



Gambar 5. Histologi ginjal normal manusia (Slomianka, 2009).

2.1.2.1 Korpuskel Renalis

Setiap korpuskel renalis terdiri atas seberkas kapiler, yaitu glomerulus yang dikelilingi oleh kapsul epitel berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan dalam kapsul ini (lapisan visceral) menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan luar membentuk batas luar korpuskel renalis dan disebut lapisan parietal kapsula bowman. Lapisan parietal kapsula bowman terdiri atas epitel selapis gepeng yang ditunjang lamina basalis dan selapis tipis serat retikulin (Junquiera dan Carneiro, 2002).

Sel viseral membentuk tonjolan-tonjolan atau kaki-kaki yang dikenal sebagai podosit, yang bersinggungan dengan membran basalis pada jarak-jarak tertentu sehingga terdapat daerah-daerah yang bebas dari kontak antar sel epitel (Price dan Wilson, 2006). Sel endotel kapiler glomerulus merupakan jenis kapiler bertingkap namun tidak dilengkapi diafragma tipis yang terdapat pada kapiler bertingkap lain (Junquiera dan Carneiro, 2002).

Komponen penting lainnya dari glomerulus adalah mesangium, yang terdiri dari sel mesangial dan matriks mesangial. Sel mesangial aktivitas fagositik dan menyekresi prostatglandin (Price dan Wilson, 2006). Sel mesangial bersifat kontraktil dan memiliki reseptor untuk angiotensin II. Bila reseptor ini teraktifkan, aliran glomerulus akan berkurang. Sel mesangial

juga memiliki beberapa fungsi lain, sel tersebut memberi tunjangan struktural pada glomerulus, menyintesis matriks ekstrasel, mengendositosis dan membuang molekul normal dan patologis yang terperangkap di membran basalis glomerulus, serta menghasilkan mediator kimiawi seperti sitokin dan prostaglandin (Junquiera dan Carneiro, 2002).

2.1.2.2 Tubulus Kontortus Proksimal

Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel gepeng di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah. Filtrat glomerulus yang terbentuk di dalam korpuskel renalis, masuk ke dalam tubulus kontortus proksimal yang merupakan tempat dimulainya proses absorpsi dan ekskresi. Selain aktivitas tersebut, tubulus kontortus proksimal mensekresikan kreatinin dan subsatansi asing bagi organisme, seperti asam para aminohippurat dan penisilin, dari plasma interstitial ke dalam filtrat (Junquiera dan Carneiro, 2002).

2.1.2.3 Ansa Henle

Ansa henle adalah struktur berbentuk huruf U yang terdiri atas segmen tebal desenden, segmen tipis desenden, segmen tipis asenden dan segmen tebal asenden. Ansa henle terlibat dalam retensi air, hanya hewan dengan ansa demikian dalam ginjalnya

yang mampu menghasilkan urin hipertonik sehingga cairan tubuh dapat dipertahankan (Junquiera dan Carneiro, 2002).

2.1.2.4 Tubulus Kontortus Distal

Segmen tebal asenden ansa henle menerobos korteks, setelah menempuh jarak tertentu, segmen ini menjadi berkelak-kelok dan disebut tubulus kontortus distal. Sel-sel tubulus kontortus distal memiliki banyak invaginasi membran basal dan mitokondria terkait yang menunjukkan fungsi transpor ionnya (Junquiera dan Carneiro, 2002).

2.1.2.5 Tubulus Duktus Koligentes

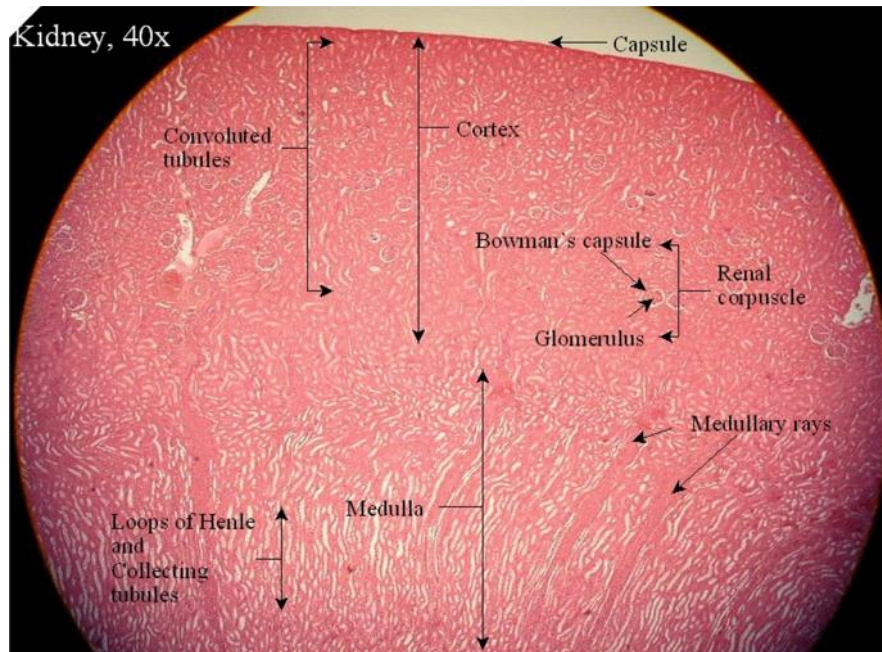
Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel-sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel duktus koligentes responsif terhadap vasopressin arginin atau hormon antidiuretik yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresikan dan epitel duktus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus (Junquiera dan Carneiro, 2002).

2.1.2.6 Aparatus Jukstaglomerulus

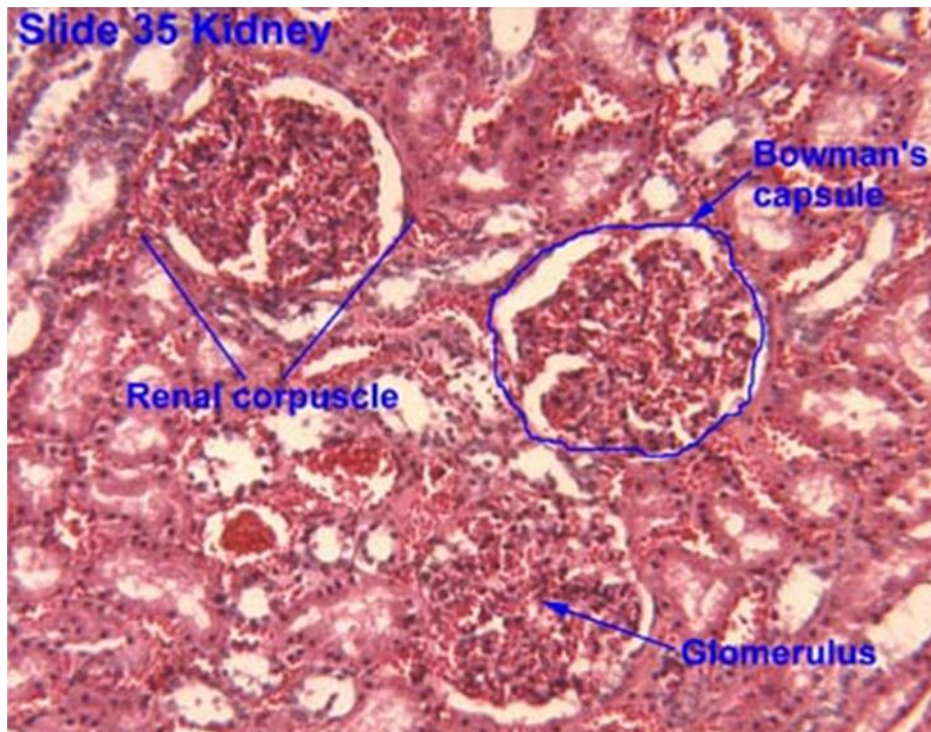
Aparatus jukstaglomerulus (JGA) terdiri dari sekelompok sel khusus yang letaknya dekat dengan kutub vaskular masing-masing glomerulus yang berperan penting dalam mengatur pelepasan renin dan mengontrol volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah. JGA terdiri dari tiga macam sel yaitu:

1. Jukstaglomerulus atau sel glanular
2. Makula densa tubulus distal
3. Mesangial ekstraglomerular atau sel lacis (Price dan Wilson, 2006).

Sel jukstaglomerulus menghasilkan enzim renin, yang bekerja pada suatu protein plasma angiotensinogen menghasilkan suatu decapeptida non aktif yakni angiotensin I. Sebagai hasil kerja enzim pengkonversi yang terdapat dalam jumlah besar di dalam sel-sel endotel paru, zat tersebut kehilangan dua asam aminonya dan menjadi oktapeptida dengan aktviitas vasopresornya, yakni angiotensin II (Junquiera dan Carneiro, 2002).



Gambar 6. Gambaran histologi ginjal (Fankhauser, 2008).



Gambar 7. Gambaran histologi ginjal (Soeksmanto, 2008).

2.1.3 Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah suatu organ yang secara struktural kompleks dan telah berkembang untuk melaksanakan sejumlah fungsi penting ekskresi produk sisa metabolisme, pengendalian air dan garam, pemeliharaan keseimbangan asam yang sesuai dan sekresi berbagai hormon autokoid (Robbins dan Kummar, 2004).

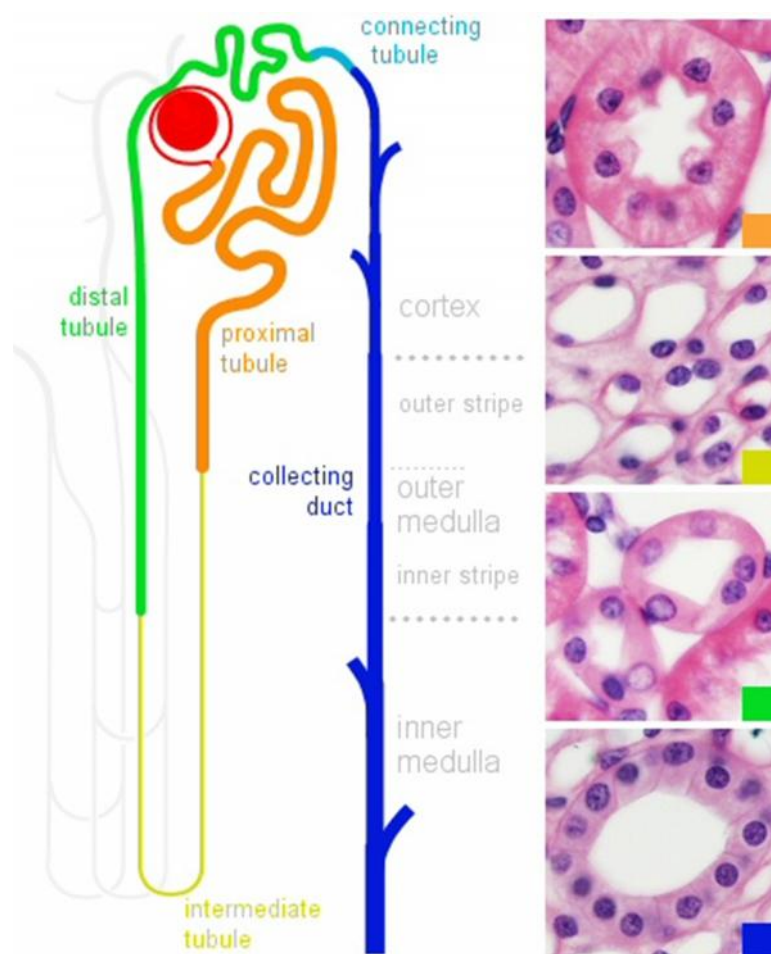
Menurut Guyton dan Hall (2006), ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea, kreatin asam urat, produk akhir dari pemecahan hemoglobin. Ginjal tersusun dari beberapa juta nefron yang akan melakukan ultrafiltrasi terkait dengan ekskresi dan reabsorpsi. Kerja ginjal dimulai saat dinding kapiler glomerulus melakukan ultrafiltrasi untuk memisahkan plasma darah dari sebagian besar air, ion-ion dan molekul-molekul.

Ultrafiltrat hasil dari ultrafiltrasi dialirkan ketubulus proksimalis untuk direabsorpsi melalui *brush border* dengan mengambil bahan-bahan yang diperlukan tubuh seperti gula, asam-asam amino, vitamin dan sebagainya. Sisa-sisa buangan yang tidak diperlukan disalurkan ke saluran penampung dan diekskresikan sebagai urin. Fungsi ini dilakukan dengan filtrasi darah plasma melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi sepanjang tubulus ginjal (Soeksmanto, 2006).

Berikut ini adalah fungsi spesifik yang dilakukan oleh ginjal, yang sebagian besar ditujukan untuk mempertahankan kestabilan lingkungan cairan internal :

1. Mempertahankan keseimbangan H₂O dalam tubuh
2. Mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion CES, termasuk Na⁺, Cl⁻, K⁺, HCO³⁻, Ca²⁺, Mg²⁺, SO₄²⁻, PO₄²⁻, dan H⁺. Bahkan fluktuasi minor pada konsentrasi sebagian elektrolit ini dalam CES dapat menimbulkan pengaruh besar. Sebagai contoh, perubahan konsentrasi K⁺ di CES dapat menimbulkan disfungsi jantung yang fatal.
3. Memelihara volume plasma yang sesuai, sehingga sangat berperan dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri. Fungsi ini dilaksanakan melalui peran ginjal sebagai pengatur keseimbangan garam dan H₂O.
4. Membantu memelihara keseimbangan asam–basa tubuh dan menyesuaikan pengeluaran H⁺ dan HCO³⁻ melalui urin.
5. Memelihara osmolaritas berbagai cairan, terutama melalui pengaturan keseimbangan H₂O.
6. Mengekskresikan produk–produk sisa dari metabolisme tubuh, misalnya urea, asam urat, dan kreatinin. Jika dibiarkan menumpuk, zat–zat sisa tersebut bersifat toksik bagi tubuh, terutama otak.
7. Mensekresikan banyak senyawa asing, misalnya obat zat penambah pada makanan, pestisida, dan bahan–bahan eksogen non nutrisi lainnya yang berhasil masuk ke dalam tubuh.

8. Mensekresikan eritropoietin, suatu hormon yang dapat merangsang pembentukan sel darah merah.
9. Mensekresikan renin, suatu hormon enzimatik yang memicu reaksi berantai yang penting dalam proses konservasi garam oleh ginjal.
10. Mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya (Sherwood, 2001).



Gambar 8. Ginjal manusia (Slomianka, 2009).

2.1.4 Patologi ginjal

Reaksi ginjal terhadap rangsangan dari luar serupa dengan organ tubuh lainnya, yaitu sesuai dengan mekanisme patologi pada umumnya. Bagian ginjal yang berfungsi sebagai alat penyaring adalah glomerulus yang bekerja berdasarkan faktor-faktor hemodinamika dan osmotik (Ganong, 2003).

Pada keadaan normal glomerulus tidak dapat dilalui oleh protein yang bermolekul besar, tetapi pada keadaan patologis protein tersebut dapat lolos (Junquiera dan Carneiro, 2002). Sel tubulus selain berfungsi mereabsorpsi, juga menambahkan zat-zat kimiawi seperti yodium, amonia dan *hippuric acid*. Pada disfungsi glomerulus, bahan-bahan asing tiba di tubulus dalam kadar yang abnormal melalui ruang Bowman. Hal ini menyebabkan sel epitel tubulus mengalami degenerasi bahkan kematian jika terlalu banyak bahan-bahan yang harus diserap kembali (Junquiera dan Carneiro, 2002).

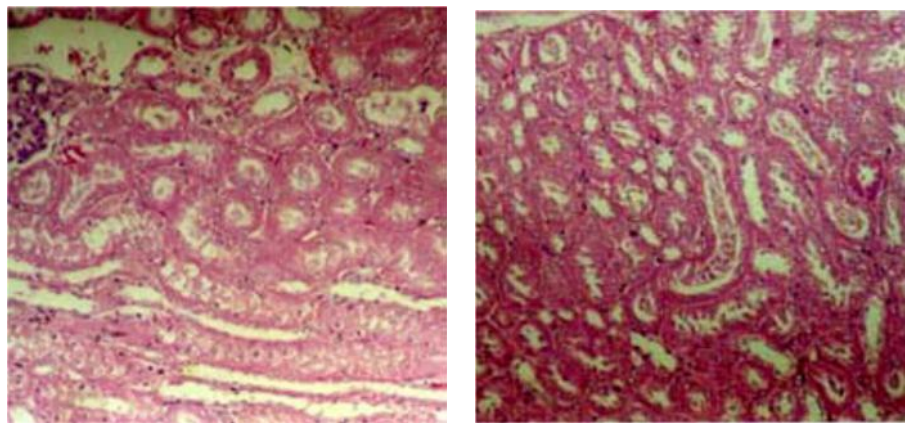
Tubulus proksimal memiliki fungsi utama yaitu menyerap kembali natrium, albumin, glukosa dan air, dan juga bermanfaat dalam penggunaan kembali bikarbonat. Epitelium tubulus proksimalis merupakan bagian yang paling sering terserang iskemia atau rusak akibat toksin, karena kerusakan yang terjadi akibat laju metabolisme yang tinggi (Suyanti, 2008).

Salah satu bagian ginjal yang sering mengalami kelainan adalah glomerulus (Soeksmanto, 2006). Menurut Soeksmanto (2006), kerusakan yang terjadi sering disebabkan oleh adanya deposisi imun kompleks, trombosis, emboli, dan infeksi virus pada komponen glomerulus. Kerusakan dapat menyebabkan berbagai dampak baik secara morfologi maupun fungsional. Secara morfologis kerusakan glomerulus ditandai dengan terjadinya nekrosis dan proliferasi dari sel membran serta infiltrasi leukosit. Rusaknya glomerulus secara fungsional ditandai dengan berkurangnya perfusi aliran darah, lolosnya protein dan makromolekul lain dalam jumlah yang besar pada filtrat glomerulus. Kerusakan pada glomerulus juga dapat berupa atrofi dan fibrosis sehingga menyebabkan atrofi sekunder pada tubulus renalis (Soeksmanto, 2006).

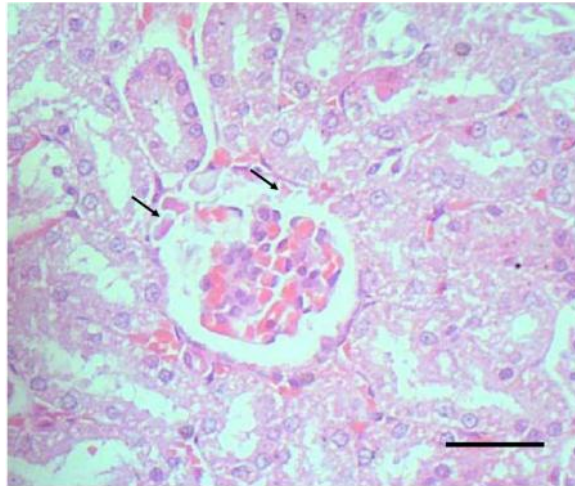
Nefrosis merupakan istilah morfologik untuk kelainan ginjal degeneratif terutama yang mengenai tubulus. Kelainan tubulus dapat menyebabkan albuminuria dan sedimen abnormal di urin. Secara mikroskopis kelainan dijumpai pada tubulus kontortus proksimal berupa degenerasi hidropis, degenerasi lemak, nekrosis dan kalsifikasi (Suyanti, 2008).

Kerusakan yang terjadi pada tubulus, disebabkan karena dua pertiga dari ultrafiltrat glomerulus, secara terus-menerus direabsorpsi pada tubulus. Proses transpor yang terjadi pada tubuli juga memungkinkan

terjadinya akumulasi toksin-toksin intrarenal, sehingga mempertinggi konsentrasi lokal dari bahan-bahan berbahaya tersebut. Bahan-bahan asing yang masuk ke dalam tubuh, pada umumnya dapat dimetabolisme melalui proses enzimatik sebagai pertahanan untuk melindungi tubuh dari bahan-bahan kimia berbahaya. Secara simultan, bahan-bahan berbahaya hasil buangan metabolisme tersebut diproses dan diekskresikan dalam bentuk urin yang dikeluarkan setiap hari. Kemampuan untuk memproteksi kerusakan akibat bahan kimia di atas, umumnya dimiliki oleh semua jenis mamalia, meskipun kemampuan melawan partikel-partikel bahan tersebut bervariasi diantara species, terutama dalam memindahkan 1 group etil melalui oksidasi mikrosomal (Soeksmanto, 2006).



Gambar 9. Potongan melintang ginjal tikus yang mengalami kerusakan (Soeksmanto, 2006).



Gambar 10. Edema glomerulus pada ginjal tikus yang dikelilingi oleh tubulus yang mengalami degenerasi hidropik (Suyanti, 2008).

2.2 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley

Di Indonesia, hewan percobaan ini sering disebut tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus putih lebih cepat menjadi dewasa dan lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus putih lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Pada umur 2 bulan berat badan dapat mencapai 200-300 gram. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) tergolong hewan yang mudah dipegang (FKH UGM, 2006).

Ukuran tubuh tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang lebih besar dari pada mencit membuat tikus putih (*Rattus norvegicus*) lebih disukai untuk berbagai penelitian. Berbeda dengan hewan laboratorium lainnya tikus putih (*Rattus norvegicus*) tidak pernah muntah. Lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*)

terdiri dari dua bagian, yaitu nonglandular dan glandular dan *small intestine* yang terdiri dari : duodenum, jejunum, dan ileum (FKH UGM, 2006).

Tabel 1. Data Biologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley

DATA BIOLOGI	KETERANGAN
Lama hidup	2,5-3,5 tahun
	Berat Badan
<i>Newborn</i>	5-6g
Pubertas	150-200g
Dewasa jantan	300-800g
Dewasa betina	200-400g
	Reproduksi
Kematangan seksual	65-110 hari
Siklus estrus	4-5 hari
Gestasi	20-22 hari
Penyapihan	21 hari
	Fisiologi
Suhu tubuh	35,9 ⁰ -37,5 ⁰ C
Denyut Jantung	250-600 kali/menit
Laju nafas	66-144 kali/menit
Tekanan darah diastolic	60-90 mmHg
Tekanan darah sistol	75-120 mmHg
Feses	Padat, berwarna coklat tua, bentuk memanjang dengan ujung membulat
Urin	Jernih dan berwarna kuning
	Konsumsi makan dan air
Konsumsi makanan	15-30 g/hari atau 5-6 g/100gBB
Konsumsi air	24-60 ml/hari atau 10-12 ml/100gBB

Sumber : Isroi, 2010.

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan karena tikus merupakan hewan yang mewakili kelas mamalia sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, serta ekskresinya menyerupai manusia. Tikus juga dapat secara alami menderita suatu penyakit seperti

hipertensi dan diabetes, dan juga sering dipakai dalam studi nutrisi, tingkah laku, kerja obat, dan toksikologi (Animal Care Program, 2011).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa sifat yang 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, ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, temperamennya baik, kemampuan aktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

Tabel 2. Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

KLASIFIKASI	KETERANGAN
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Subordo	Odontoceti
Familia	Muridae
Genus	Rattus
Species	<i>Rattus norvegicus</i>

Sumber : Isroi, 2010

2.3 Rifampisin

Rifampisin adalah suatu derivat semisintetik rifampisin B yang merupakan salah satu anggota kelompok antibiotik makrosiklik yang disebut rifampisin. Kelompok zat ini dihasilkan oleh jamur *Streptomyces mediterranei*. Obat ini merupakan ion zwitter, larut dalam pelarut organik dan air yang pH-nya asam (Syarif dkk., 2009). Strain yang resisten timbul dengan cepat selama terapi, karena itu rifampisin tidak pernah diberikan sebagai obat tunggal pada penggunaan obat tuberkulosis aktif (Mycek dkk., 2002).

2.3.1 Aktivitas Antibakteri

Rifampisin bersifat bakterisidal terhadap mikobakterium intraseluler dan ekstraseluler termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, mikobakteri atipik dan *Mycobacterium leprae*. Rifampisin efektif terhadap banyak organisme Gram (+) dan Gram (-) dan sering digunakan secara profilaksis untuk anggota rumah tangga yang terpapar dengan meningitis yang disebabkan oleh *Meningococcus* atau *Haemophilus influenza* (Mycek dkk., 2002). Rifampisin juga aktif terhadap kuman gram positif lain terutama *Staphylococcus sp.*, termasuk yang resisten terhadap penisilin (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.3.2 Mekanisme Kerja

Rifampisin terutama terhadap sel yang sedang bertumbuh. Rifampisin menghambat transkripsi dengan cara berinteraksi dengan β -subunit RNA polymerase bakterial tergantung DNA, sehingga menghambat

sintesis RNA menekan langkah permulaan. Obat tersebut spesifik untuk prokariot (Mycek dkk., 2002). Inti RNA polymerase dari berbagai sel eukariot tidak mengikat rifampisin dan sintesis RNanya tidak dipengaruhi. Rifampisin dapat menghambat sintesis RNA mitokondria mamalia tetapi diperlukan kadar yang lebih tinggi dari kadar untuk penghmbatan pada kuman. Pemberian rifampisin per oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2–4 jam dengan dosis tunggal sebesar 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7 g/ml. Asam para amino salisilat dapat memperlambat absorpsi rifampisin, sehingga kadar terapi rifampisin dalam plasma tidak tercapai. Bila rifampisin harus diberikan bersama asam para amino salisilat, maka pemberian kedua kedua sediaan harus berjarak 8–12 jam (Syarif dkk., 2009).

Setelah diserap dari saluran cerna, obat ini cepat diekskresikan melalui empedu dan kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik.

Penyerapannya dihambat oleh adanya makanan, sehingga dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin, yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Rifampisin menyebabkan induksi metabolisme, sehingga walaupun bioavailabilitasnya tinggi, eliminasinya meningkat pada pemberian berulang (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.3.3 Farmakokinetik

Farmakokinetik obat rifampisin adalah sebagai berikut:

1. Absorpsi

Rifampisin secara oral diabsorpsi dengan baik. Reabsorpsi rifampisin di usus sangat tinggi.

2. Distribusi

Rifampisin sangat lipofilik, dapat menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*) dengan baik. Difusi relatif dari darah ke dalam cairan serebrospinal adekuat dengan atau tanpa inflamasi.

3. Metabolisme

Rifampisin dimetabolisme melalui resirkulasi enterohepatik. Ikatan proteinnya 80%. Rifampisin sendiri dapat menginduksi oksidase fungsi campuran dalam hati, menyebabkan suatu pemendekan waktu paruh. Waktu paruh ($T_{1/2}$) eliminasi rifampisin adalah 3-4 jam, waktu tersebut akan memanjang pada keadaan gagal hepar, dan gagal ginjal terminal menjadi 1,8-11 jam. Sedangkan waktu untuk mencapai kadar puncak, serum atau oral adalah 2-4 jam.

4. Ekskresi

Sebagian besar ekskresi rifampisin dilakukan melalui ginjal. Rifampisin diekskresi dalam feses (60%-65%) dan urin (30%) sebagai obat yang tidak berubah (Syarif dkk., 2009).

2.3.4 Efek Samping

Efek samping adalah suatu masalah dari rifampisin. Obat tersebut harus digunakan hati-hati pada penderita dengan kegagalan hati sebab ikterus yang kronik dapat terjadi pada penderita penyakit hati kronik, peminum alkohol, dan usia lanjut (Syarif dkk., 2009).

Berbagai keluhan yang berhubungan dengan sistem saraf seperti rasa lelah, mengantuk, sakit kepala, anoreksia, bingung, sukar berkonsentrasi, sakit pada tangan dan kaki, dan melemahnya otot juga dapat terjadi. Reaksi hipersensitivitas dapat berupa demam, pruritus, urtikaria, berbagai macam kelainan kulit, euseofilia, dan rasa sakit pada mulut dan lidah. Hemolisis, hemoglobinuria, hematuria, insufisiensi ginjal, dan gagal ginjal akut juga merupakan reaksi hipersensitivitas, tetapi jarang terjadi (Syarif dkk., 2009).

2.3.5 Efek Rifampisin Terhadap Ginjal

Mekanisme terjadinya gangguan fungsi ginjal akibat penggunaan antibiotika antara lain dengan cara penurunan ekskresi natrium dan air, perubahan aliran darah, obstruksi pada saluran air kemih serta karena perubahan umur seseorang menjadi tua (Chasani, 2008). Rifampisin adalah salah satu obat yang penggunaannya dikombinasikan dengan isoniazid, etambutol, dan pirazinamid, obat ini merupakan pilihan pertama dalam pengobatan penyakit TBC. Rifampisin adalah salah satu obat yang banyak menimbulkan efek hepatoksik, tetapi hal tersebut

tidak juga menutup kemungkinan bahwa rifampisin menyebabkan keadaan nefrotoksik pada ginjal (Meulen dkk., 2009).

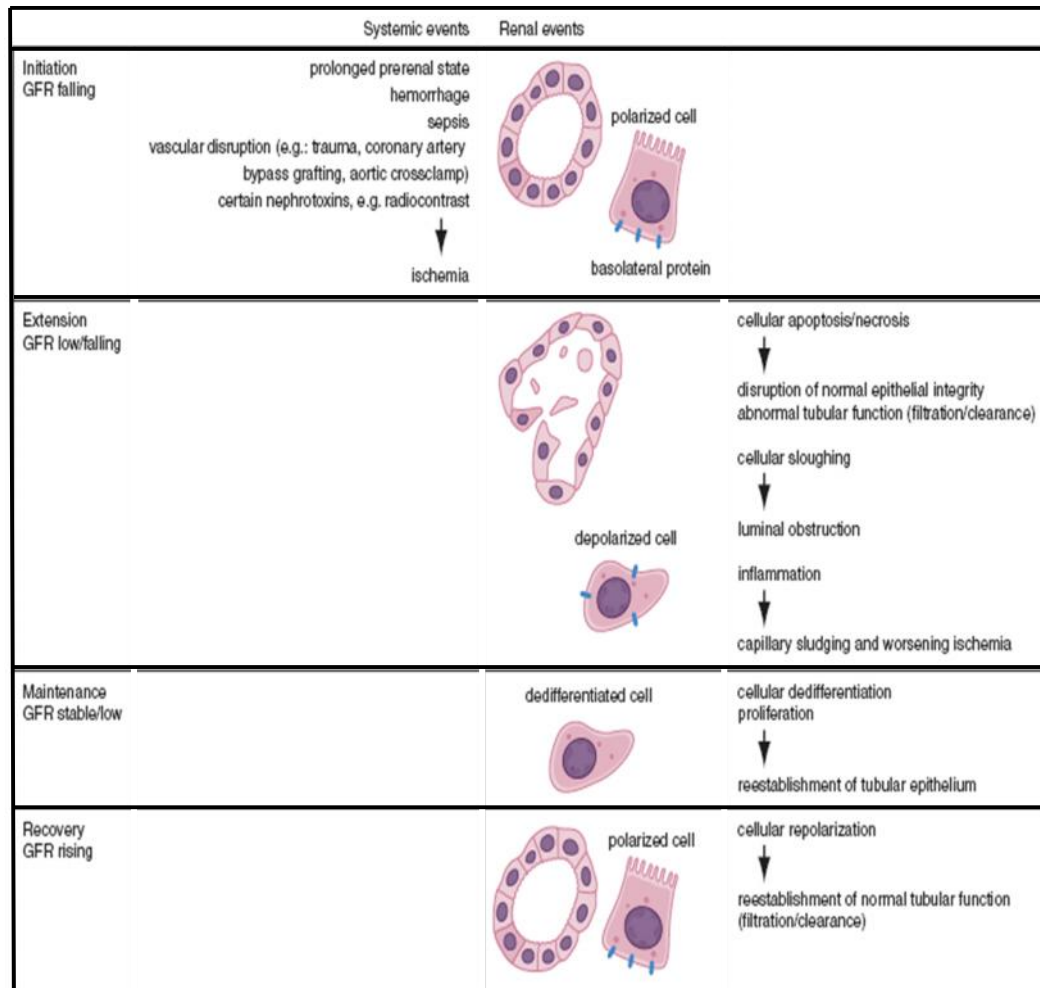
Manifestasi klinis penyakit ginjal dapat dikelompokkan ke dalam sindrom–sindrom. Sebagian bersifat khas untuk penyakit glomerulus, yang lain terdapat pada penyakit yang mengenai salah satu komponen ginjal. Secara singkat sindrom penyakit klinis ginjal adalah:

1. Sindrom nefritik akut adalah suatu sindrom glomerulus yang didominasi oleh onset hematuria makroskopik proteinuria ringan sampai sedang, azotemia, edema, dan hipertensi hal ini merupakan presentasi klasik glumeronefritis pascastreptokokus akut.
2. Sindrom nefrotik ditandai dengan adanya proteinuria berat hipoalbuminemia, edema berat, hiperlipidemia, dan lipiduria.
3. Hematuria atau proteinuria asimtomatik, atau kombinasi keduanya, biasanya merupakan manifestasi kelainan glomerulus yang ringan atau samar.
4. Glumeronefritis progresif cepat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dalam beberapa hari atau minggu dan bermanifestasi sebagai sedimen urin aktif.
5. Gangguan ginjal akut didominasi oleh oliguria atau anuria, disertai azotemia akut. Kelainan ini dapat terjadi akibat cedera glomerulus, cedera interstitium, atau nekrosis tubulus akut.

6. Penyakit ginjal kronis, ditandai dengan gejala dan tanda uremia yang berkepanjangan, adalah hasil akhir semua penyakit ginjal kronis (Robbins dan Kummar, 2004).

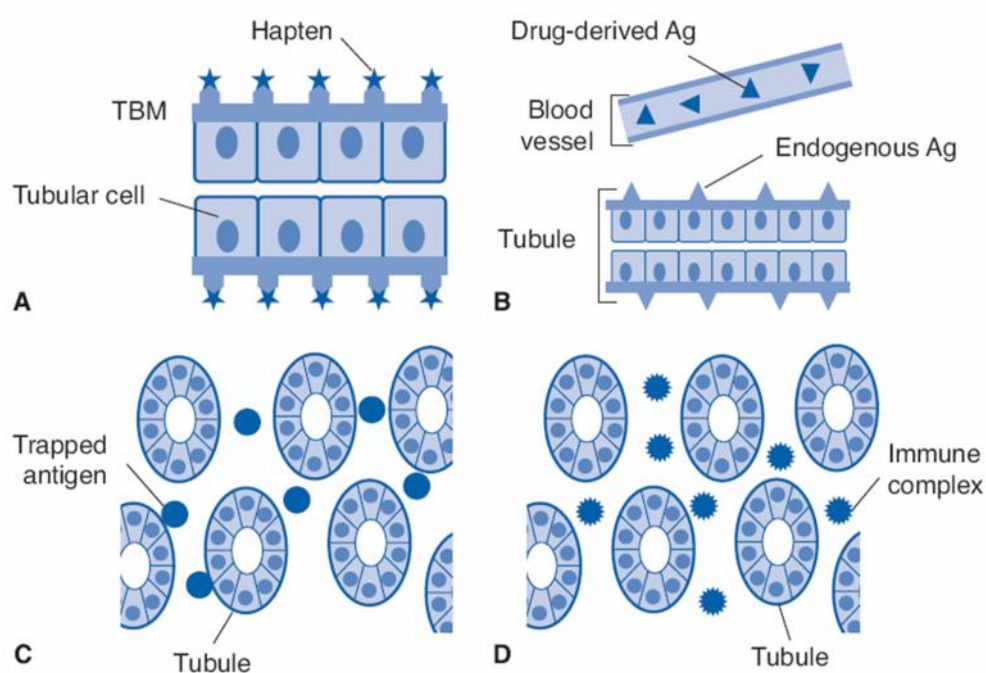
Dalam penelitian Singh dkk., (2003) diketahui bahwa rifampisin adalah salah satu obat yang dapat menginduksi penyakit ginjal. Rifampisin adalah salah satu obat yang dapat menyebabkan *acute tubular necrosis* dan *acute tubulointerstitial nephritis*. Angka kejadian nefrotoksisitas akibat rifampisin sangatlah bervariasi dari 1,8% hingga 16% dari semua angka kejadian gangguan ginjal akut. Kebanyakan kasus dari rifampisin menyebabkan kegagalan ginjal terjadi setelah adanya keadaan haemolitik anemia karena obat tersebut. Lamanya durasi penggunaan obat rifampisin akan sangat berpengaruh dalam menimbulkan efek nefrotoksik. Dilaporkan bahwa gangguan ginjal akut dapat muncul setelah 2 bulan penggunaan obat rifampisin namun hal tersebut juga dapat terjadi setelah penggunaan rifampisin selama 13 hari (Prakash, 2001).

Tabel 3. Fase terjadinya *acute tubular necrosis*.



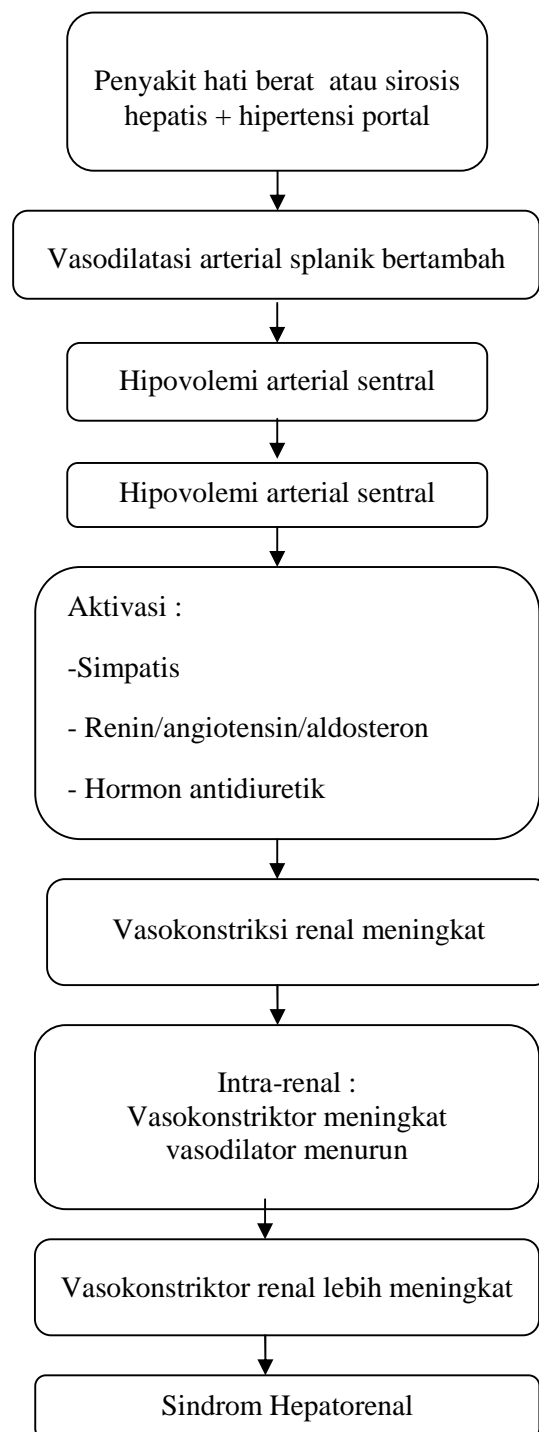
Sumber : Tumlin, 2003.

Dalam kasus *acute tubular necrosis*, telah ditemukan *rifampicin-dependent antibodies* dan Imunoglobulin G (IgG) yang terdeposit pada lumen tubulus ginjal, hal tersebut menunjukkan adanya hubungan penggunaan rifampisin dengan kejadian gagal ginjal (Meulen dkk., 2009)



Gambar 11. Mekanisme terjadinya *acute tubulointerstitial nephritis* akibat penggunaan obat rifampisin (Rose and Appel, 2008); Ket: a. Obat dapat mengikat secara normal membran basal tubulus yang berperan sebagai hapten; b. Obat dapat berperan menjadi sebagai antigen yang biasanya berperan sebagai membran basal tubulus dan interstitium dan menginduksi respon kekebalan yang akan diarahkan ke antigen tersebut; c. Obat akan berikatan dengan membran basal tubulus atau terdeposit pada bagian interstitium dan berperan sebagai antigen; d. Obat tersebut akan memicu reaksi terbentuknya antibodi dan disimpan di bagian interstitium sebagai reaksi imun kompleks.

Karena rifampisin adalah salah obat yang dapat menyebabkan terjadinya hepatotoksik, Sindrom Hepato Renal (SHR) juga dapat ditemukan pada para pengguna obat rifampisin. SHR adalah gangguan fungsi ginjal sekunder pada penyakit hati tingkat berat baik yang akut maupun kronis. SHR bersifat fungsional dan progresif. SHR merupakan gangguan fungsi ginjal pre renal, yaitu disebabkan adanya hipoperfusi ginjal, namun dengan hanya perbaikan volume plasma saja ternyata tidak dapat memperbaiki gangguan fungsi ginjal ini (Reksodiputro dkk, 2009). Studi lain menyatakan bahwa terjadinya penurunan sintesis nitrit oksida yang merupakan vasodilator kuat, pada pasien SHR.



Gambar 12. Patogenesis terjadinya sindrom hepatorenal pada pasien penyakit hati berat atau sirosis hepatis (Sherlock and Doley, 2002).

2.4 Mahkota Dewa

Alam tumbuhan Indonesia sangat kaya akan sumber daya plasma nutfah yang menyediakan berbagai bahan baku obat-obatan. Keadaan ini sangat berguna dalam mengatasi berkembangnya berbagai jenis penyakit yang mengancam kehidupan manusia. Salah satu tumbuhan obat Indonesia yang sangat populer saat ini adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dari suku Thymelaceae. Mahkota dewa tergolong tumbuhan perdu yang tumbuh dari dataran rendah hingga ketinggian 1200 m di atas permukaan laut (Harmanto, 2002).

Tabel 4. Klasifikasi mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*).

KLASIFIKASI	KETERANGAN
Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Sub divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledone
Ordo	Thymelaesles
Famili	Thymelaeaceae
Genus	Phaleria
Species	<i>Phaleria macrocarpa</i>

Sumber: Harmanto (2001).

Nama lain *Phaleria macrocarpa* adalah *Phaleria papuana* Warb var. *Wichmannii* dengan nama dagang mahkota dewa. Sebutan lain untuk tumbuhan ini adalah mahkota ratu, mahkota raja, pusaka dewa, drajat, dan trimahkota. Secara morfologi, tumbuhan mahkota dewa termasuk dalam tumbuhan menahun, berbentuk perdu, tegak dan tingginya dapat mencapai 1,2-5 m. Bahkan pernah ditemui di lapangan, tumbuhan ini dapat mencapai 5 m. Batang berbentuk bulat, berwarna coklat, bergetah, dan mempunyai

permukaan yang kasar. Kayu terasnya berwarna putih dan diameternya dapat mencapai 15 cm (Harmanto, 2002).



Gambar 13. Buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) (Harmanto, 2002).

Daun mahkota dewa merupakan daun tunggal, berhadapan, berbentuk lanset/ lonjong dan berwarna hijau dengan panjang 7-10 cm dan lebar 3-5 cm. Ujung daun dan pangkal berbentuk runcing dan bertepi rata. Sekilas daun mahkota dewa mirip dengan bentuk daun jambu air hanya lebih langsing, teksturnya lebih liat dan warna hijau tua. Daun yang tua warnanya lebih gelap daripada daun muda. Permukaannya licin dan tidak berbulu. Daun mahkota dewa termasuk bagian tumbuhan yang paling sering dipakai dalam pengobatan (Harmanto, 2002).

Bunga mahkota dewa tersusun dalam kelompok 2-4 bunga dan merupakan bunga majemuk. Pertumbuhannya menyebar di batang atau di ketiak daun, berwarna putih dan berbau harum, bentuknya seperti terompet kecil. Bunga muncul sepanjang tahun, dan paling banyak dihasilkan pada musim penghujan (Harmanto, 2002).

Buah mahkota dewa terdiri dari kulit, daging, cangkang dan biji. Buah berbentuk ulat atau bulat telur. Ukurannya bervariasi, dari sebesar bola pingpong hingga sebesar buah apel. Buah yang masih muda berwarna hijau dan yang sudah tua berwarna merah dan beralur. Ketebalan kulitnya sekitar 0,5-1 mm. Daging buah berwarna putih dan ketebalannya bervariasi tergantung pada ukuran buah (Harmanto, 2002).

Cangkang buah merupakan batok dari biji yang juga termasuk bagian tanaman yang paling sering dimanfaatkan sebagai obat, selain daun, kulit dan daging buah. Warnanya putih dengan ketebalan dapat mencapai 2 mm. Sedangkan biji mahkota dewa merupakan bagian tanaman yang paling sering beracun. Bentuknya bulat lonjong dengan diameter sekitar 1cm. Bagian dalamnya berwarna putih, Selain untuk obat, biji ini digunakan untuk perbanyakan dalam skala luas (Harmanto, 2001).

Zat aktif yang terkandung dalam daun dan kulit buah antara lain alkaloid, terpenoid, saponin, dan senyawa resin. Pada daunnya diketahui terkandung senyawa polifenol, sedangkan pada daun dan kulit buah terkandung flavonoid, alkaloid, dan saponin (Harmanto, 2001).

Secara empiris telah banyak terbukti bahwa tumbuhan mahkota dewa mempunyai khasiat yang beraneka ragam dalam mengobati penyakit. Penyakit-penyakit yang berhasil disembuhkan dengan tumbuhan ini adalah penyakit jantung, diabetes, penyakit hati, darah tinggi, rematik, asam urat,

kanker, ginjal serta penyakit kulit. Mahkota dewa juga dapat digunakan sebagai obat alergi, penurun kolesterol, serta sebagai obat untuk mengatasi ketergantungan narkoba. Selain itu, bersama dengan ramuan lain. Tumbuhan mahkota dewa juga sering digunakan sebagai obat penambah stamina serta untuk kecantikan wajah. Mahkota dewa dapat digunakan sebagai obat dalam dengan cara dimakan atau diminum, atau sebagai obat luar dengan cara dioleskan atau diulurkan (Harmanto, 2001).

Menurut Gotama dkk., (1999) di dalam kulit buah mahkota dewa terkandung senyawa alkaloid, saponin dan flavonoid, sedang dalam daunnya terkandung alkaloid, saponin dan polifenol. Dikatakan pula bahwa senyawa saponin merupakan larutan berbuih yang diklasifikasikan berdasarkan struktur aglycon ke dalam triterpenoid dan steoid saponin. Kedua senyawa tersebut mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, antioksidan dan sitotoksik (De Padua dkk., 1999).

Selain memiliki khasiat obat, ternyata tumbuhan ini memiliki racun yang apabila dikonsumsi secara langsung dapat menyebabkan bengkak, sariawan, mati rasa pada lidah, kaku dan demam, bahkan dapat menyebabkan pingsan (Harmanto, 2002). Ethyleugenol yang banyak digunakan pada berbagai makanan, minuman, dan kosmetika, bila diberikan setiap hari selama 2 tahun akan dapat menyebabkan terjadinya hiperplasia pada tubulus ginjal, nefropati dan adenokarsinoma pada tikus. Mahkota dewa yang dikonsumsi secara berlebihan dikhawatirkan dapat bersifat nefrotoksik pada jaringan ginjal.

Meskipun berat ginjal hanya 1% dari berat badan, tetapi ginjal secara terus menerus menerima sekitar 20% darah dari curah jantung. Hal tersebut menjadikan ginjal sangat peka terhadap bahan-bahan kimia yang berbahaya yang ada dalam sirkulasi darah (Johnson dkk., 2008).