

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang *Andrographis paniculata* Nees

2.1.1. Klasifikasi

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Solanales
Famili (suku)	: Acanthaceae
Genus (marga)	: <i>Andrographis</i>
Spesies (jenis)	: <i>Andrographispaniculata</i> (Burm.f) Nees

(Backer and Bakhuizen, 1965)



Gambar 2.1. *Andrographis paniculata* Nees (Jarukamjorn dan Nemoto, 2008)

2.1.2. Sinonim

Justicia paniculata Nees
Justicia latrebossa Russ
Justicia stricta Lamk
(Wijayakusuma, 1996)

2.1.3. Nama Daerah

Jawa : Sambiloto, bidara, sadilata, takila (Jawa) Ki oray, ki peurat, takilo (Sunda)

Sumatera : Pepaitan (Melayu) Ampadu tanah (Minang)
(Badan POM, 2002)

2.1.4. Deskripsi Tanaman

Habitus terna semusin yang masuk jeruju-gerujan ini dapat tumbuh liar ditempat-tempat terbuka seperti pinggir jalan, di ladang, tanah kosong yang tanahnya agak lembab, atau ditanam dipekarangan sebagai tanaman obat. Tanaman ini mudah menjadi banyak dan terdapat di dataran rendah sampai 700 meter di atas permukaan laut. Tinggi sekitar 40-90 cm.

Batangnya berbentuk persegi empat dengan nodus yang membesar dan banyak bercabang (anonim, 1979)

Daunnya berbentuk lanset, ujung daun dan pangkal daunnya tajam, tepi daun rata, panjang daun 3 cm sampai 12 cm dan lebar 1 cm sampai 3 cm, panjang tangkai daun 5 mm sampai 25 mm, daun bagian atas bentuknya seperti daun pelindung (Anonim, 1979)

Bunganya majemuk, berbentuk tandan di ketiak daun dan ujung batang, kelopak lanset, berbagi lima, pangkal berketatan, hijau, benang sari dua, bulat panjang, kepala sari bulat, ungu, putik pendek, kepala putik ungu kecoklatan, mahkota lonjong, pangkal berketatan ujung pecah menjadi empat, bagian dalam putih bernoda ungu, bagian luar berambut, merah (Wijayakusuma, dkk. 1996).

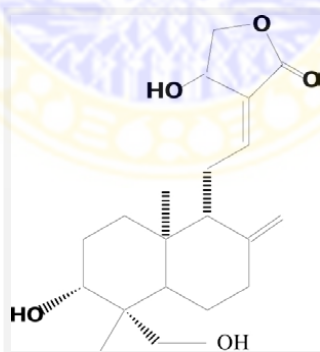
Buah bentuknya memanjang sampai jorong dengan panjang sekitar 1,5 cm dan lebar 0,5 cm, pangkal dan ujungnya tajam, bila masak akan pecah membujur menjadi 4 keping (Wijayakusuma, dkk. 1996).

Bijinya gepeng kecil, berwarna coklat muda, mudah diperbanyak dengan biji (Wijayakusuma, dkk. 1996).

2.2. Kandungan dan kegunaan *Androraphis paniculata* Nees

2.2.1. Kandungan *Androraphis paniculata* Nees

Sambiloto mengandung andrographolide, andrographiside, 14-deoxyandrographolide, deoxyandrographiside, 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide, neoandrographolide, 14-epi-14-deoxy-12-methoxyandrographolide, 14-deoxy-12-hydroxyandrographolide, 14-deoxy-11-hydroxyandrographolide, 14-deoxy-11, 12-hydroxyandrographolide, 6'-acetylneoandrographolide, bisandrographolide A, B, C dan D (Matsuda et al., 1994). Di samping itu, daun sambiloto mengandung saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin. Kandungan kimia lain yang terdapat pada daun dan batang adalah lakton, panikulum, kalmegin dan hablur kuning yang memiliki rasa pahit (Yusron et al., 2005)



Gambar 2.2 Struktur kimia senyawa andrografolida (Harjotaruno *et al.*, 2007).

Andrografolida memodulasi berbagai jalur biokimia sel-sel kanker, sehingga dapat menghambat pertumbuhan tumor. Senyawa ini

memiliki efek sitotoksik terhadap berbagai sel kanker yang sifatnya tergantung dosis dan waktu. Andrografolida menghambat faktor-faktor, seperti siklin A, D, Cdk2, Cdk4, NF- κ B, VEGF, E-selectin, VCAM, Akt, TNF, dan Bcl2 yang dibutuhkan untuk pertumbuhan, nutrisi, dan metastasis tumor. Sementara itu, andrografolida dapat meningkatkan *tumor suppressor elements* seperti p53, *caspases*, protein penghambat p21, p16, p27 seperti yang diamati pada berbagai penelitian potensi anti kanker andrografolida. Peningkatan *death reseptor 4* (DR-4) memfasilitasi *Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand* (TRAIL) dalam induksi apoptosis secara signifikan. Efek kumulatif dari semua kejadian faktorial ini menyebabkan inhibisi pertumbuhan sel kanker (Varma *et al.*, 2009).

Efek protektif andrografolida telah dikaji terhadap toksisitas yang diinduksi oleh nikotin yang menyebabkan stres oksidatif pada berbagai organ seperti hati, ginjal, jantung, paru, dan limpa. Pemberian andrografolida secara signifikan dapat menurunkan peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan menaikkan status enzim anti oksidan pada berbagai organ (Neogy *et al.*, 2007). Andrografolida juga memiliki efek protektif terhadap organ hati dan ginjal yang mengalami toksisitas hasil induksi etanol. Pemberian andrografolida sebelum induksi etanol dapat menurunkan peroksidasi lemak pada hati dan ginjal (Singha *et al.*, 2006). Efek protektif andrografolida terhadap sel otot jantung juga dibuktikan pada penelitian Woo *et al.*, 2008.

Efek samping yang dapat di timbulkan oleh andrografolida tergolong ringan dan jarang terjadi seperti alergi, kelelahan, sakit kepala, nyeri kelenjar getah bening, mual, diare. Tetapi untuk penggunaan Sambiloto sebagai terapi jangka panjang penggunaannya harus hati-hati. (Jarukamjorn dan Nemoto, 2008)

2.2.2. Kegunaan Tanaman

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati tifus, demam, gatal-gatal, gigitan serangga dan ular berbisa dan kencing manis (Heyne, 1987). pengobatan hepatitis, infeksi saluran empedu, disentri basiler, tifoid, diare, influenza, radang amandel (tonsilitis), abses paru, malaria, radang paru (pneumonia), radang saluran nafas (bronkhitis), radang ginjal akut, radang telinga tengah, radang usus buntu, sakit gigi, demam, *gonorrhoea*, diabetes, TB paru, skrofuloderma, pertusis, asma, leptospirosis, kusta, keracunan karena jamur, singkong, tempe bongkrek, dan makanan laut, kanker, penyakit trofoblas, kehamilan anggur, trofoblas ganas, tumor paru (Depkes RI, 1979).

2.3 Tinjauan tentang Doksorubisin

Doksorubisin merupakan antibiotika antrasiklin yang diisolasi dari *Streptomyces peuceutiis* var. *Caesius*. Meskipun merupakan antibiotika namun doksorubisin tidak digunakan sebagai antimikroba. Senyawa ini telah digunakan untuk mengobati kanker sejak akhir tahun 1960-an dan menunjukkan potensi yang kuat dalam melawan kanker (Baguley dan Kerr, 2002).

Doksorubisin spesifik untuk fase S dan G₂/M dalam siklus sel, yaitu sebagai inhibitor topoisomerase II, yang menyebabkan pemecahan *double-strand* DNA (Anderson *et al.*, 2002; Airley, 2009). Mekanisme antineoplastiknya melibatkan ikatan dengan DNA melalui interkalasi diantara pasangan basa serta menghambat sintesis DNA dan RNA melalui pengacauan *template* dan halangan sterik. Kemungkinan mekanisme lain dari doksorubisin adalah melibatkan ikatan dengan lipid membran sel. Hal ini akan mengubah berbagai fungsi seluler dan berinteraksi dengan

topoisomerase II membentuk kompleks pemotong DNA (Baguley dan Kerr, 2002).

Doksorubisin menghambat faktor transkripsi HIF-1 melalui ikatannya dengan DNA sel yang mengalami hipoksia, sehingga dapat menurunkan ekspresi VEGF, SDF1 dan SCF dikarenakan mobilisasi CAC yang kemudian dapat menghambat vaskularisasi tumor. Selain itu, doksorubisin juga menghambat pertumbuhan sel melalui mekanisme pengaktifan faktor antiangiogenesis pada sel tumor EF43.fgf-4 dan menekan faktor proangiogenik pada sel tumor MCF-7 (Devy *et al.*, 2004).

Doksorubisin memberikan efek toksisitas pada kardiovaskular dengan mengubah tingkat protein mitokondria dalam otot jantung. Dengan mengubah tingkat protein mitokondria siklus redoks doksorubisin dan NADH dehidrogenase diintensifkan. Jika diberikan doksorubisin, tingkat ROS disesuaikan dengan reseptor 4(TLR4) yang meningkatkan tingkat dari faktor tumor nekrosis. Jika akumulasi doksorubisin seumur hidup mendekati 500 mg/m^2 , dapat meningkatkan resiko *cardiomyopathy* dan sering mengakibatkan gagal jantung kongestif pada 20% pasien. Toksisitas pada ginjal terjadi ketika diketahui doksorubisin menyebabkan nefropati dan proteinuria dengan melukai glomerular (Oktay Tacar *et al.* 2012).

2.4. Tinjauan tentang Benzo(a)pirena

Benzo(a)pirena adalah karsinogen kimia yang menyebabkan peristiwa perubahan dari sel normal menjadi sel-sel kanker. Benzo(a)pirena merupakan senyawa karsinogenik kimia yang termasuk golongan hidrokarbon polisiklik aromatik (HPA) dan berada dalam bentuk *procarcinogen* atau *activating dependent*, dimana agar dapat menjadi karsinogen yang aktif harus melalui perubahan metabolis atau tahapan aktivasi.

Prokarsinogen bukan jenis senyawa yang secara kimia bersifat reaktif, sedangkan karsinogen ultimat acapkali sangat reaktif. Karsinogen ultimat biasanya merupakan unsur elektrofilik (molekul-molekulnya kurang mengandung elektron) yang mudah menyerang gugus nukleofilik (molekulnya kaya akan elektron) dalam DNA, RNA, dan protein (Murray, 1999).

Enzim-enzim yang bertanggung jawab terhadap aktivasi metabolik untuk zat-zat prokarsinogen pada prinsipnya merupakan aktivasi enzim sitokrom P-450 yang terdapat dalam retikulum endoplasma (Murray, 1999).

Diduga benzo(a)pirena dimetabolisir menjadi senyawa antara bentuk epoksidanya, yaitu 4,5-oksida benzo(a)pirena. Bentuk epoksida tersebut dapat dideteksi dan diidentifikasi sebagai metabolit dalam preparat mikrosom hati tikus yang diinkubasi bersama-sama dengan benzo(a)pirena dengan NADPH₂. Di sini terjadi epoksida pada ikatan rangkap yang disebut sebagai daerah K, yang merupakan daerah dengan kerapatan elektron paling tinggi dan merupakan ikatan rangkap yang paling reaktif sehingga mudah dioksidasi menjadi epoksida. Senyawa 4,5-oksida benzo(a)pirena tersebut, diduga akan diubah menjadi bentuk aril karbonium yang reaktif, yang membentuk ikatan kovalen dengan basa dari DNA. Pendapat lain menduga bahwa benzo(a)pirena dimetabolisir menjadi bentuk epoksidanya, tetapi bentuk 7,8-dihidroksida, 9,10-epoksida, 7,8,9,10-tetrahidro benzo(a)pirena. Senyawa ini diketemukan dalam kultur jaringan bronkial mukosa yang diinkubasi dengan benzo(a)pirena. Sama halnya dengan epoksida di atas, metabolit ini dapat membentuk ikatan kovalen dengan basa dari DNA.



Gambar 2.3 Reaksi aktivasi dari benzo(a)pirena (Pitot dan Yvone, 1991).

Pemakaian benzo(a)pirena yang diikuti atau diberikan bersama dengan oleum olivarum akan memperbanyak kanker yang akan tumbuh. Pemakaian oleum olivarum tanpa terlebih dahulu memakai senyawa benzo(a)pirena tidak mengakibatkan timbulnya kanker. Stadium karsinogenesis yang disebabkan oleh pemakaian benzo(a)pirena dinamakan stadium inisiasi, dimana stadium ini berlangsung cepat dan ireversibel, dan benzo(a)pirena disebut sebagai zat pemicu (inisiator). Stadium karsinogenesis yang terjadi akibat pemakaian oleum olivarum dinamakan proses penggalakan (promosi), dimana stadium ini berlangsung jauh lebih lambat (beberapa bulan atau beberapa tahun), dan oleum olivarum disebut sebagai promoter. Zat promoter tidak mampu menghasilkan inisiasi (mengawali atau mencetus proses tumbuhnya kanker) (Murray, 1999).

2.5. Tinjauan tentang Simplisia dan Ekstrak

2.5.1. Definisi simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan (Depkes RI, 1977) simplisia tumbuhan obat merupakan bahan

baku proses pembuatan ekstrak, baik sebagai bahan obat atau produk (Depkes RI, 2000).

2.5.2. Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995).

2.5.3. Proses pembuatan Ekstrak

1. Pembuatan serbuk simplisia
 2. Pemilihan cairan pelarut
 3. Separasi dan pemurnian
 4. Pemekatan/penguapan (vaporasi dan evaporasi)
 5. Pengeringan ekstrak
 6. Rendemen
- (Depkes RI, 2000)

2.6. Tinjauan Tentang Sifat Fisika Kimia dan Farmakokinetika Ekstrak Sambiloto

Kandungan utama dari ekstrak sambiloto adalah andrografolida. Andrografolida memiliki titik leleh 230-239°C (Mishra et al., 2007). Andrografolida diabsorpsi dengan cepat dan hampir seluruhnya diabsorpsi dalam darah setelah pemberian per oral dengan dosis 20 mg/kg BB tikus. Bioavailibilitasnya akan menurun empat kali lipat apabila dosis yang diberikn sepuluh kali lebih tinggi. Meskipun sebagian besar andrografolida

(55%) terikat protein plasma dan hanya sedikit yang dapat masuk ke dalam sel, namun sifat farmakokinetik andrografolida yang utama bukan melalui ekskresi ginjal. Metabolisme andrografolida juga sangat tergantung dari dosisnya (Pannossian et al., 2000).

Kadar maksimal andrografolida (22,4 µg/mL) dari ekstrak air sambiloto dalam darah kelinci dicapai dua jam setelah pemberian peroral (Wang et al., 1995).

2.7. Tinjauan Tentang Hati

2.7.1. Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati merupakan organ terbesar kedua setelah kulit dan fungsi utamanya adalah detoksifikasi zat kimia asing (Ruch, 1997) dengan Berat 1200-1500 gram. Pada orang dewasa, berat hati \pm 1/50 berat badan, sedangkan pada bayi sedikit lebih besar yaitu 1/18 berat badan. Hati terbagi menjadi dua lobus kanan dan lobus kiri. Kedua lobus tersebut dipisahkan oleh ligamentus fasiforme. Pada bagian inferior terdapat fisura untuk ligamentus ters dan pada bagian posterior terdapat fisura untuk ligamentus venosum (Hadi,2002).

Dasar unit fungsional hati adalah lobulus hati yang merupakan struktural silindris dengan panjang beberapa milimeter dan garis tengah 0.8-2 mm. Hati manusia mengandung 50-100 ribu lobulus (Guyton dan Hall, 1997).

Lobulus hati terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang bermuara kedalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava. Lobulus sendiri dibentuk terutama dari banyak lempeng sel hati yang memancar secara sentrifugal dari vena sentralis sepertijeruji roda. Masing-masing lempeng hati tebalnya satu sampai dua sel, dan diantara sel-sel yang berdekatan terdapat kanikuli biliaris kecil yang mengalir ke

duktus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati yang berdekatan (Guyton dan Hall, 1997).

Dalam septa juga terdapat vena porta kecil yang menerima darah terutama dari vena saluran pencernaan melalui vena porta. Dari vena ini darah mengalir ke sinusoid hati gepeng dan bercabang yang terletak diantara lempeng-lempeng hati dan kemudian masuk vena sentralis. Dengan demikian, sela hati terus menerus terpapar dengan darah vena porta (Guyton dan Hall, 1997).

Selain vena porta, juga ditentukan arteriol hati di dalam septum interlobularis. Arteriol ini menyalurkan darah arteri ke jaringan seotum di antara lobulus yang berdekatan, dan banyak arteriol kecil juga mengalir langsung ke sinusoid hati, paling sering pada sepertiga jarak ke septum interlobularis (Guyton dan Hall, 1997).

Sinusoid vena dibatasi oleh dua jenis sel yaitu sel endotel dan sel kupfer besar yang merupakan makrofag jaringan (sel retikuloendotel), yang mampu menjaga fagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah sinus hepatikus. Lapisan endotel sinusoid vena mempunyai pori yang sangat besar, beberapa diantaranya berdiameter hampir 1 mikrometer. Dibawah lapisan ini, terletak diantara sel endotel dan sel hepar, terdapat ruang jaringan yang sangat sempit yang disebut ruang disse. Jutaan ruang disse kemudian menghubungkan pembuluh limfe di dalam septum interlobularis. Kelebihan cairan di dalam ruang ini dikeluarkan melalui cairan limfatik (Guyton dan Hall, 1997).

2.7.2. Tes Gangguan Fungsi Hati

Untuk mengetahui gangguan fungsi organ tubuh dapat ditentukan melalui test laboratorium atau diagnosa dengan pemeriksaan jaringan. Tes laboratorium untuk evaluasi penyakit hati pada umumnya dapat dikelompokkan menjadi:

1. Diagnosis terhadap hasil eksresi dan sekresi dari hati

Dapat dilakukan dengan pemeriksaan bilirubin dalam serum dan urin. Penimbunan pigmen empedu dalam tubuh menyebabkan warna jaringan menjadi kuning dan disebut sebagai ikterus. Ikterus biasanya dapat dideteksi pada sklera, kulit, atau urin yang menjadi gelap bila serum mencapai 2 sampai 3 mg/dl (bilirubin normal adalah 0,3 sampai 1,0 mg/dl). Jaringan permukaan yang kaya elastin, seperti sklera dan permukaan bawah lidah biasanya menjadi kuning pertama kali (Price dan Wilson, 2005)

2. Diagnosis terhadap fungsi biokimia yang spesifik

Beberapa enzim yang dapat digunakan untuk membantu diagnosis adanya kerusakan parenkim hati adalah:

- a. Glutamat Piruvat Transminase (GPT), Glutamat Oxaloacetat Transminase (GOT), Laktat Dehidrogenase (LDH) adalah enzim intrasel yang terutama berada di jantung, hati dan jaringan skolet, yang dilepaskan dari jaringan yang rusak (seperti nekrosis), meningkat pada kerusakansel hati pada keadaan lain terutama infark miokard.
- b. Alkali fosfatase adalah enzim yang dibentuk dalam tulang hati, ginjal, usus halus dan dieksresikan ke dalam empedu. Kadarnya meningkat pada obstruksibiliaris, penyakit tulang dan metastasis hati. Dari enzim-enzim tersebut GPT dan GOT lebih sering digunakan untuk menilai adanya kerusan parenkim hati (Price dan Wilson, 2005).

2.7.3 Tinjauan Parameter kerusakan Hati

Apabila jaringan hati normal diamati secara mikroskopik, maka akan terlihat penampang jaringan organ yang kompak. Penggunaan pewarnaan Hematoxylin Eosin metode Harris, maka akan tampak sel-sel tersusun teratur radial, inti sel berwarna biru dan sitoplasma berwarna merah. Sitoplasma sel terlihat penuh dan tidak berlubang-lubang. Tanda-tanda kerusakan hati yang dapat diamati secara mikroskopis adalah degenerasi. Degenerasi merupakan perubahan morfologi sel akibat dari luka yang tidak mematikan (non letal injury) yang bersifat reversibel. Dikatakan reversibel karena apabila rangsangan yang menimbulkan cedera dapat dihentikan, maka sel akan kembali seperti semula. Tetapi apabila berjalan terus menerus dan dosis berlebihan, maka akan mengakibatkan nekrosis atau kematian sel yang tidak dapat pulih kembali (Price dan Wilson, 2005 ; Himawan, 1994).

Degenerasi bengkak keruh atau dapat juga disebut *cloudy swelling* merupakan degenerasi yang paling ringan dan merupakan degenerasi yang terdeteksi paling dini dari suatu keadaan patologik. Apabila diamati dibawah mikroskop, maka akan terlihat perubahan-perubahan berupa pembengkakan mitokondria, sitoplasma tampak keruh karena kadar protein atau asam amino bertambah, inhibisi sel oleh protein serum dan hidrasi ion natrium akibat permeabilitas dinding sel hati yang terganggu. Bengkaknya sel hati dengan sitoplasma berbutir keruh disebabkan oleh pengendapan protein yang disebut juga albuminous degeneration. Pada kelainan ini, sitoplasma akan tampak sedikit bervakuola dan lebih gelap daripada biasanya akibat dari kadar glikogen yang berkurang (Himawan, 1994).

Degenerasi hidropik atau *hydropic degeneration* adalah degenerasi yang ditandai dengan penumpukan air dalam sel. Pada

prinsipnya sama dengan bengkak keruh, tetapi tingkat kerusakan jaringan yang ditimbulkan lebih berat dengan jangka waktu yang lebih lama. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan yang merupakan kelanjutan dari degenerasi sel yang sifatnya irreversibel sebab nekrosis pada sel hati adalah rusaknya susunan enzim dari sel. Tampak atau tidaknya kerusakan pada sel hati tergantung pada lama dan jenis nekrosis. Tahap-tahap nekrosis meliputi piknosis, karioeksis, dan kariolisis. Piknosis ditandai dengan terjadinya penggumpalan kromatin dan inti (nukleus) tidak dikenali lagi, inti tampak lebih padat dan berwarna gelap hitam. Karioeksis ditandai dengan terjadinya kerusakan pada inti yaitu inti pecah berkeping-keping sehingga bentuknya menjadi tidak teratur. Sitoplasma mulai memanjang dan menyerap zat warna lebih banyak sehingga warna menjadi lebih gelap setelah dilakukan pewarnaan. Kariolisis ditandai dengan inti yang mulai hilang hingga sulit dikenali secara mikroskopik, bentuk sel lebih memanjang dan warnanya menjadi tidak jelas setelah dilakukan pewarnaan (Himawan, 1994). Gambaran histopatologi hati hewan coba ditunjukkan pada gambar 2.3, 2.4 dan 2.5 (Donald dan Zachary, 2007).

2.8 Tinjauan tentang Ginjal

2.8.1 Anatomi Fisiologi Ginjal

Dua ginjal terletak pada dinding posterior abdomen, di luar rongga peritonium. Sisi medial setiap ginjal merupakan daerah lekukan yang disebut hilum tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, suplai darah, dan ureter yang membawa urin akhir dari ginjal ke kandung kemih. Jika ginjal dibagi dua dari atas ke bawah, dua daerah utama yang dapat digambarkan yaitu korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. Medula ginjal terbagi menjadi beberapa massa jaringan

berbentuk kerucut yang disebut piramida ginjal (Guyton and Hall, 1997).

Masing-masing ginjal terdiri dari kurang lebih satu juta nefron. Setiap nefron mempunyai dua komponen utama: (1) Glomeulus (kapiler glomerulus), yang dilalui sejumlah besar cairan yang difiltrasi dari darah. (2) Tubulus yang panjang di mana cairan hasil filtrasi diubah menjadi urin dalam perjalanannya menuju pelvis ginjal. Glomerulus tersusun dari suatu jaringan kapiler glomerulus bercabang dan beranastomosa. Kapiler glomerulus dilapisi oleh sel-sel epitel, dan seluruh glomerulus dibungkus dalam kapsula Bowman. Cairan yang difiltrasi dari kapiler glomerulus mengalir ke dalam kapsula Bowman dan kemudian masuk ke tubulus proksimal, yang terletak pada korteks ginjal. Dari tubulus proksimal, cairan mengalir ke *ansa Henle* yang masuk ke dalam medula renal. Setiap lengkung terdiri atas cabang desenden dan asenden. Ujung cabang asenden tebal merupakan bagian yang pendek, yang sebenarnya merupakan plak pada dindingnya, dan dikenal sebagai makula densa. Setelah makula densa, cairan memasuki tubulus distal, yang terletak pada korteks renal, seperti tubulus proksimal. Tubulus ini kemudian dilanjutkan dengan tubulus rektus dan tubulus koligenes kortikal, yang menuju ke duktus koligenes kortikal. Bagian awal dari 8 sampai 10 duktus koligenes kortikal bergabung membentuk duktus koligenes tunggal besar yang turun ke medula dan menjadi duktus koligenes medular. Duktus koligenes bergabung membentuk duktus yang lebih besar secara progresif yang akhirnya mengalir menuju pelvis renal melalui ujung papila renal (Guyton and Hall, 1997).

2.8.2 Fungsi Ginjal

Ginjal memiliki beberapa fungsi penting, antara lain :

1. Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit.

Asupan air dan banyak elektrolit terutama ditentukan oleh kebiasaan makan dan minum seseorang, sehingga mengharuskan ginjal untuk menentukan kecepatan ekskresinya sesuai dengan asupan berbagai macam zat.

2. Ekskresi hasil buangan metabolik dan bahan kimia asing.

Ginjal merupakan organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea (dari metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatinin otot), asam urat (dari asam nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin (seperti bilirubin), dan metabolit dari berbagai hormon. Seperti elektrolit, produk-produk sisa ini harus dibersihkan dari tubuh secepat produksinya. Ginjal juga membuang banyak toksin dan zat asing lainnya yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan, seperti pestisida, obat-obatan, dan makanan tambahan.

3. Pengaturan tekanan arteri.

Ginjal berperan penting dalam mengatur tekanan arteri jangka panjang dengan mengekskresi sejumlah natrium dan air. Selain itu, ginjal ikut mengatur tekanan arteri jangka pendek dengan menyekresi faktor atau zat vasoaktif, seperti renin, yang menyebabkan pembentukan produk vasoaktif (misalnya angiotensin II).

4. Pengaturan keseimbangan asam basa.

Ginjal turut mengatur asam basa, bersama dengan sistem dapar paru dan cairan tubuh, dengan mengekskresi asam dan mengatur penyimpanan dapar cairan tubuh. Ginjal merupakan satu-satunya organ untuk membuang tipe-tipe asam tertentu dari tubuh yang dihasilkan oleh metabolisme protein, seperti asam sulfat atau fosfat.

5. Pengaturan produksi eritrosit (sekresi eritropoietin).

Ginjal menyekresikan eritropoietin, yang merangsang pembentukan sel darah merah. Salah satu rangsangan yang penting untuk sekresi eritropoietin oleh ginjal ialah hipoksia. Pada manusia normal, ginjal menghasilkan hampir semua eritropoietin yang disekresi ke dalam sirkulasi. Pada orang dengan penyakit ginjal berat atau yang ginjalnya telah diangkat dan dilakukan hemodialisis, timbul anemia berat sebagai hasil dari penurunan produksi eritropoietin.

6. Pengaturan produksi 1,25-dihidroksi vitamin D3.

Ginjal menghasilkan bentuk aktif vitamin D, yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D3. Vitamin D memegang peranan penting dalam pengaturan kalsium dan fosfat. Sintesis glukosa (glukoneogenesis). Ginjal mensintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya selama masa puasa yang panjang, proses ini disebut glukoneogenesis. (Guyton and Hall, 1997).

2.8.3 Deteksi Kerusakan Ginjal

Pemeriksaan fungsi ginjal dapat dilakukan dalam melalui beberapa cara :

1. Analisis Urin
 - Proteinuria.
 - Glikosuria
 - Volume Urin dan Osmolaritas
 - Kapasitas Pengasaman
 - Enzim

2. Analisis Darah
 - Nitrogen Urea Darah (BUN)

Nitrogen urea darah diperoleh dari metabolisme protein normal dan diekskresi melalui urin. Biasanya BUN yang meningkat menunjukkan kerusakan glomerulus. Namun kadar BUN juga dapat dipengaruhi oleh kurangnya zat makanan dan hepatotoksitas yang merupakan efek umum beberapa toksikan.

- Kreatinin

Kreatinin adalah suatu metabolit kreatin dan diekskresi seluruhnya dalam urin melalui filtrasi glomerulus. Dengan demikian, meningkatnya kadar kreatinin dalam darah merupakan indikasi rusaknya fungsi ginjal. Selain itu, data kadar kreatinin dalam darah dan jumlahnya dalam urin dapat digunakan untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus. Kekurangan prosedur ini adalah kenyataan bahwa sebagian kreatinin disekresi oleh tubulus.

3. Uji Khusus

- Laju Filtrasi Glomerulus (GFR)
- Bersihan Ginjal
- Uji Ekskresi PSP

4. Pemeriksaan Morfologi

- Pemeriksaan Makroskopik

Perubahan berat organ ginjal sering menunjukkan lesi pada ginjal. Beberapa lesi patologik lain juga dapat dideteksi pada pemeriksaan makroskopik.

- Mikroskop Cahaya

Pemeriksaan histopatologik dapat mengungkapkan tempat, luas, dan sifat morfologik lesi ginjal.

- Mikroskop Elektron

Prosedur ini berguna untuk menilai perubahan ultrastruktural dalam sel, misalnya mitokondria serta organel lain.

(Lu, 1995).

2.9 Tinjauan tentang Jantung

Jantung adalah organ otot yang berongga dan berbentuk kerucut, berada diantara paru-paru dan tertutup dalam rongga perikardium (Gray, 2004). Ukuran jantung pada orang dewasa mempunyai panjang 5 inci, lebar 3,5 inci, dan tebal 2,5 inci. Berat umum jantung pada pria bervariasi 10-12 ons, dan pada wanita 8-10 ons. Berat, panjang, lebar, dan ketebalan jantung meningkat terus menerus selama hidup, kenaikan terlihat jelas pada pria dibandingkan pada wanita (Gray, 2004).

Anatomi jantung terdiri dari empat ruang yaitu atrium kanan dan kiri, serta ventrikel kanan dan kiri yang dipisahkan oleh septum. Jantung

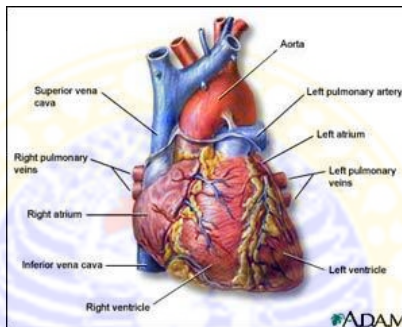
dibungkus oleh suatu lapisan jaringan ikat yang disebut perikardium. Perikardium terdiri dari 2 lapisan yaitu *visceral perikardium* yang merupakan lapisan yang berhubungan dengan dinding jantung paling luar dan *parietal pericardium* yang merupakan lapisan paling luar pericardium. Diantar kedua lapisan ini, terdapat rongga yang mengandung cairan perikardial. Cairan ini berfungsi untuk mengurangi friksi pada jantung saat melakukan kontraksi. (Martini, 2001 ; Guyton dan Hall, 2008).

Darah vena mengalir ke dalam jantung melalui vena cava superior dan inferior kemudian masuk ke dalam atrium kanan, yang tertampung selama fase sistol ventrikel. Ventrikel kanan berbentuk bulan sabit atau setengah bulatan. Secara fungsional ventrikel kanan dapat dibagi dalam alur masuk dan alur keluar. Ruang alur masuk ventrikel kanan (*right ventricular inflow tract*) dibatasi oleh katup trikuspidalis, trabekular anterior dan dinding inferior ventrikel kanan. Sedangkan alur keluar ventrikel kanan (*right ventricular outflow tract*) berbentuk tabung atau corong, berdinding licin terletak di bagian superior ventrikel kanan yang disebut infundibulum atau conus arteriosus. Alur masuk dan alur keluar dipisahkan oleh krista supraventrikular yang terletak tepat di atas daun katup trikuspidalis. Katup trikuspidalis yang memisahkan atrium kanan dengan ventrikel kanan, katup mitral atau bikuspidalis yang memisahkan antara atrium kiri dengan ventrikel kiri, serta dua katup semilunar yaitu katup pulmonal dan katup aorta, sedangkan katup pulmonal adalah katup yang memisahkan ventrikel kanan dengan arteri pulmonalis. Katup aorta adalah katup yang memisahkan ventrikel kiri dengan aorta (Sherwood, 2001 ; Guyton dan Hall, 2008).

Atrium kiri menerima darah dari empat vena pulmonal yang bermuara pada dinding *postero-superior* atau *postero-lateral*, masing-masing sepasang vena kanan dan kiri. Dinding atrium kiri sedikit lebih tebal daripada dinding atrium kanan. Ventrikel kiri berbentuk lonjong seperti

telur, dimana bagian ujungnya mengarah ke *antero-inferior* kiri menjadi *apex cordis*. Bagian dasar ventrikel tersebut adalah *annulus mitral*. Tebal dinding ventrikel kiri adalah 2-3 kali lipat dinding ventrikel kanan (Sherwood 2001 ; Guyton dan Hall, 2008).

Atrium dan ventrikel dipisahkan oleh suatu pita jaringan ikat fibrosa yang disebut anulus fibrosus, yang menyediakan kerangka untuk perlekatan otot dari insersi katup (Aronson dan Jeremy, 2010)



Gambar 2.4 Anatomi Jantung (anonim,2013)

2.10 Tinjauan Tentang Parameter Histopatologi

Pewarnaan jaringan histopatologi dengan zat warna Hematoxylin Eosin akan memberi warna biru pada inti sel dan warna merah pada sitoplasma. Tanda-tanda kerusakan organ secara mikroskopis dapat dilihat dengan beberapa parameter kerusakan, yaitu kongesti, degenerasi, dan nekrosis. Kongesti adalah peningkatan cairan pada suatu tempat yang terjadi karena proses pasif yang disebabkan kegagalan aliran cairan keluar dari jaringan, misalnya kerusakan pada vena. Jika dilihat secara visual maka daerah jaringan atau organ yang mengalami kongesti akan berwarna lebih merah (ungu) dan secara mikroskopi kapiler-kapiler dalam jaringan melebar penuh berisi darah. Terdapat dua mekanisme timbulnya kongesti, yaitu

kenaikan jumlah darah yang mengalir ke daerah tersebut dan penurunan jumlah darah yang mengalir dari daerah tersebut. Kongesti juga dapat terjadi pada daerah yang mengalami radang (Greaves, 2012).

Tanda kerusakan lain yang dapat diamati adalah degenerasi. Perubahan degeneratif bersifat reversibel dan cenderung melibatkan sitoplasma sel, sedangkan nukleus mempertahankan integritas selama sel tidak mengalami cedera letal. Bentuk perubahan degeneratif sel yang paling sering dijumpai adalah penimbunan air di dalam sel yang terkena. Apapun yang mengganggu metabolisme energi di dalam sel atau sedikit saja mencederai membran sel dapat menyebabkan sel tidak mampu memompa keluar ion natrium dalam jumlah cukup. Akibatnya terjadi osmosis alami dan air masuk ke dalam sel. Perubahan ini disebut pembengkakan keruh (*cloudy swelling*). Sel yang terkena bila diamati secara mikroskopis terlihat granular. Jika terdapat aliran air masuk yang hebat, sebagian organel sitoplasma, seperti retikulum endoplasma diubah menjadi kantong-kantong yang berisi air. Pada pemeriksaan mikroskopik, terlihat sitoplasma sel yang bervakuola. Keadaan ini disebut perubahan hidrofik atau perubahan vakuolar (Price dan Wilson, 2005).

Nekrosis merupakan kematian sel atau jaringan yang merupakan kelanjutan dari degenerasi sel yang bersifat irreversibel. Melalui pengamatan histopatologi, nekrosis atau kematian sel dapat dilihat dari perubahan inti sel yang berupa piknosis, karioeksis, kariolisis, dan hilangnya nukleus. Piknosis ditandai dengan mengkerutnya inti sel, tampak lebih gelap, bulat, dan padat. Karioeksis ditandai dengan fragmen nukleus gelap keluar ke sitoplasma karena pecahnya lapisan pembungkus inti sel. Kariolisis ditandai dengan inti sel yang sangat pucat karena disolusi kromatin yang disebabkan oleh aksi RNAase dan DNAase. Hilangnya

nukleus merupakan tahap akhir kariolisis dimana inti telah larut sempurna atau lisis (McGavin dan Zachary, 2006).

2.11 Tinjauan tentang SGOT dan SGPT

Enzim Serum Glutamat Oxaloasetat Transaminase (SGOT) terdapat dalam sel-sel organ tubuh, yang terbanyak pada otot jantung, kemudian sel-sel hati, otot ginjal dan pankreas. Bila jaringan tersebut mengalami kerusakan yang akut, kadarnya dalam serum meningkat. Kadar yang meningkat terdapat pada hepatoseluler nekrosis atau infark myokard (Hadi, 2002). Prinsip reaksi penentuan kadar enzim SGOT adalah Glutamat Oksaloasetat Transaminase mengkatalisis reaksi antara asam α -ketoglutarat dengan asam L-aspartat menghasilkan suatu asam oksaloasetat dan asam L-glutamat. Asam oksaloasetat yang terbentuk, dengan adanya MDH, akan direduksi menjadi asam malat, bersamaan dengan itu NADH menjadi NAD⁺. NADH diabsorpsi pada panjang gelombang 340 nm. Kecepatan penurunan absorpsi pada panjang gelombang tersebut sebanding dengan aktivitas SGOT.

Enzim Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) banyak terdapat dalam sel-sel jaringan tubuh dan sumber utama adalah sel-sel hati, sedang dalam jantung dan otot-otot skelet agak kurang jika dibandingkan dengan GOT. Kadar dalam serum meningkat terutama pada kerusakan dalam hati jika dibandingkan dengan GOT (Hadi, 2002).

Prinsip reaksi penentuan kadar enzim SGPT adalah Glutamat Piruvat Transaminase mengkatalisis reaksi antara α -ketoglutarat dengan L-alanin menghasilkan suatu asam piruvat dan asam L-glutamat. Asam piruvat yang terbentuk, dengan adanya LDH, akan direduksi menjadi asam laktat, bersamaan dengan itu NADH menjadi NAD⁺. NADH diabsorpsi pada

panjang gelombang 340 nm. Kecepatan penurunan absorpsi pada panjang gelombang tersebut sebanding dengan aktivitas SGPT.

