

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Alkohol (Etanol)**

Secara umum tuak dikenal oleh masyarakat di Indonesia adalah jenis minuman yang disebut arak. Bagi masyarakat Batak Toba tuak merupakan minuman sehari-hari (Ikegami, 1997). Tuak merupakan minuman beralkohol yang bahan dasarnya nira aren (*Arenga pinnata*) mengandung alkohol dengan kadar 4% (Sunanto, 1993). Menurut Keputusan Menteri Kesehatan No.151/A/SK/V/81 bahwa minuman atau obat tradisional yang tergolong dalam minuman keras mengandung alkohol >1%. Pengolahan nira aren menjadi etanol sudah umum dilakukan petani aren, antara lain di daerah Minahasa Sulawesi Utara, dengan cara menampung nira hasil sadapan dalam tangki selama 2-3 hari tanpa menggunakan starter atau ragi, nira hasil fermentasi kemudian disuling dengan alat penyulingan sederhana, akan menghasilkan bioetanol berkadar 25-35% (Lay *et al.*, 2004).

Alkohol terutama dalam bentuk etil alkohol (etanol), telah mengambil tempat dalam sejarah umat manusia paling sedikit selama 8.000 tahun. Saat ini, alkohol dikonsumsi secara luas. Sama seperti obat-obat sedatif-hipnotik lainnya, alkohol dalam jumlah rendah sampai sedang dapat menghilangkan kecemasan dan membantu menimbulkan rasa tenang atau bahkan euforia. Akan tetapi, alkohol juga dikenal sebagai obat yang paling banyak disalahgunakan di dunia, suatu alasan yang tepat atas kerugian besar yang mesti ditanggung masyarakat dan dunia medis (Masters, 2002).

Kandungan alkohol minuman berkisar dari 4-6% (volume/volume) untuk bir, 10-15% untuk anggur, dan 40% dan lebih tinggi untuk spiritus hasil destilasi. *Proof* (kekuatan alkohol) minuman mengandung alkohol adalah dua kali persen alkoholnya (sebagai contoh: alkohol 40% adalah 80 *proof*) (Fleming *et al.*, 2007).

Di Amerika Serikat, sekitar 75% dari populasi dewasa mengonsumsi minuman beralkohol secara teratur. Mayoritas dari populasi peminum ini bisa menikmati efek memuaskan yang diberikan alkohol tanpa menjadikannya sebagai resiko terhadap kesehatan. Bahkan fakta baru menunjukkan bahwa konsumsi etanol secukupnya dapat melindungi beberapa organ terhadap penyakit kardiovaskuler. Akan tetapi, sekitar 10% dari populasi umum di Amerika Serikat tidak mampu membatasi konsumsi etanol mereka, suatu kondisi yang dikenal dengan penyalahgunaan alkohol. Individu-individu yang terus menerus meminum alkohol tanpa memperdulikan adanya konsekuensi yang merugikan secara medis dan sosial yang berkaitan langsung dengan konsumsi alkohol mereka tersebut menderita alkoholisme, suatu gangguan kompleks yang tampaknya ditentukan oleh faktor genetik dan lingkungan (Masters, 2002).

Alkoholisme sulit untuk menentukan jumlah alkohol yang dikonsumsi tetapi dapat diketahui jika kebiasaan tersebut dalam beberapa cara mempengaruhi kehidupan seseorang secara bertolak belakang. Alkoholisme menyebabkan gangguan fungsi sosial dan pekerjaan, meningkatkan toleransi terhadap efek alkohol dan ketergantungan fisiologik (Chandrasoma dan Taylor, 2005).

### 2.1.1. Farmakokinetika Alkohol

Setelah pemberian oral, etanol diabsorpsi dengan cepat dari lambung dan usus halus ke dalam aliran darah dan terdistribusi ke dalam cairan tubuh total (Fleming *et al.*, 2007). Tingkat absorpsi paling tinggi pada saat lambung kosong. Adanya lemak di dalam lambung menurunkan tingkat absorpsi alkohol (Chandrasoma dan Taylor, 2005). Setelah minum alkohol dalam keadaan puasa, kadar puncak alkohol di dalam darah dicapai dalam waktu 30 menit. Distribusinya berjalan cepat, dengan kadar obat dalam jaringan mendekati kadar di dalam darah. Volume distribusi dari etanol mendekati volume cairan tubuh total (0,5-0,7 L/Kg) (Masters, 2002). Alkohol didistribusikan di dalam tubuh (terutama dalam jaringan adiposa), menyebabkan efek dilusi. Hal ini berkaitan dengan berat badan dan menerangkan mengapa orang dengan obesitas memiliki kadar alkohol yang lebih rendah dari pada orang yang kurus untuk jumlah alkohol yang sama (Chandrasoma dan Taylor, 2005).

Pada dosis oral ekuivalen dari alkohol, kaum wanita mempunyai konsentrasi puncak lebih tinggi dibandingkan kaum pria, sebagian disebabkan karena wanita mempunyai kandungan cairan tubuh total lebih rendah. Di dalam sistem saraf pusat, konsentrasi etanol meningkat dengan cepat karena otak menampung sebagian besar aliran darah dan etanol melewati membran biologi dengan cepat. Lebih dari 90% alkohol yang digunakan dioksidasi di dalam hati, sebagian besar sisanya di keluarkan lewat paru-paru dan urin (Masters, 2002).

Ekskresi alkohol di urin dan udara yang dihembuskan biasanya sedikit, tetapi jumlahnya yang konstan berhubungan dengan konsentrasi alkohol dalam darah

(*Blood Alcohol Concentration/BAC*). Hal ini merupakan prinsip yang mendasari penggunaan pemeriksaan urin dan pernafasan pada forensik selain pemeriksaan dengan menggunakan darah (Chandrasoma dan Taylor, 2005), juga sebagai prinsip yang mendasari definisi legal dari “mengemudi di bawah pengaruh” (*driving under influence*) di berbagai negara. Pada umumnya orang dewasa dapat memetabolisme alkohol per-jam sebanyak 7-10 g (150-220 mmol), ini ekuivalen dengan bir sekitar 10 oz, anggur 3,5 oz, atau minuman keras 1 oz yang disuling dengan kadar murni 80 (Masters, 2002).

### **2.1.2. Nira Aren (*Arenga pinnata*)**

Nira aren (*Arenga pinnata* (Wurmb.) Merr.) Sinonim: *Arenga sacchrifera* Labill (nama lama). Familia : *Arecaceae* (Palmae). Pada umumnya semua bagian aren ini dapat dipergunakan, tongkol bunga jantan yang disadap mengandung gula, kemudian dibuat gula (gula Jawa), bila dikhamirkan dapat menghasilkan air sagu, arak atau cuka; bijinya dapat dibuat makanan berupa manisan (kolang-kaling). Tuak/legen adalah hasil peragian air nira dari tongkol bunga jantan dan akar.

Aren mempunyai berbagai istilah tergantung daerahnya, misalnya Aceh: Bak juk, Bak jok; Batak: Pola, Paula, Bagot, Agaton, Bargot; Minangkabau: Anau, Biluluk; Sunda: Kawung, Taren; Jawa: Aren, Lirang, Nanggung; Bali: Jaka, Hano; Flores: Moke, Huwat; Sawu: Akel, Akere, Koito, Akol, Ketan; Bugis: Inru; Roti: Bole; Ternate: Seho.

Komponen utama dari nira berupa air, karbohidrat dalam bentuk sukrosa, protein, lemak, vitamin, dan mineral. Kerusakan nira dapat disebabkan oleh

aktifitas bakteri (*Acetobacter* sp.) dan khamir (*Saccharomyces* sp.) yang dapat menfermentasi sukrosa menjadi alkohol maupun asetat. Sadapan dari tandan bungan aren jantan dapat dilakukan setelah tanaman berumur 5-12 tahun. Setiap pohon tanaman aren ini dapat disadap selama 3 tahun, dan setiap tahun dapat dilakukan sadap 3-4 tangkai bunga, dan dalam seharinya aren dapat menghasilkan 3-10 liter nira (Halim, 2008).

Komposisi beberapa nira dari berbagai tanaman palmae seperti pada Tabel 2.1. di bawah ini:

Tabel 2.1. Komposisi Nira dari Berbagai Tanaman Palmae (%) (Halim, 2008).

<b>Jenis Tanaman</b>	<b>Kadar Air</b>	<b>Kadar Gula</b>	<b>Kadar Protein</b>	<b>Kadar Lemak</b>	<b>Kadar Abu</b>
<i>Arenga</i>					
<i>pinnata</i>	88,85	10,02	0,23	0,02	0,03
<i>Borassus</i>					
<i>flabellifer</i>	87,66	12,04	0,36	0,02	0,21
Cocos					
<i>nucifera</i>	87,78	10,96	0,28	0,02	0,10
Nipah	86,30	12,23	0,21	0,02	0,43
Kelapa 1	87,78	10,88	0,21	0,17	0,37
Kelapa 2	88,40	10,27	0,41	0,17	0,38

## 2.2. Radikal Bebas dan Antioksidan

### 2.2.1. Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan spesies yang terdiri dari satu electron atau lebih yang tidak berpasangan. Radikal bebas ini dapat bereaksi dengan berbagai cara.

Salah satunya apabila dua radikal bebas bertemu maka elektron yang tidak berpasangan tadi akan bergabung membentuk ikatan kovalen (Haliwell, 1994).

Radikal bebas sangat berbahaya jika menjadi sangat reaktif untuk mendapatkan pasangan elektronnya, sehingga dapat bereaksi dengan berbagai biomolekuler penting seperti enzim, DNA dan juga merusak sel lain yang akhirnya dapat menimbulkan penyakit. Hal ini dapat dihambat dengan menggunakan antioksidan. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan menimbulkan stress oksidatif.

Tubuh manusia mempunyai beberapa mekanisme untuk bertahan terhadap radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS) lainnya. Pertahanan yang bervariasi saling melengkapi satu dengan yang lain karena pada oksidan yang berbeda atau dalam bagian seluler yang berbeda (Tuminah, 2000).

### **2.2.2. Antioksidan**

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam efek negatif oksidan dalam tubuh, bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktifitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat (Winarsih, 2007).

Antioksidan dikelompokkan menjadi dua yaitu antioksidan enzimatis dan antioksidan non-enzimatis. **Antioksidan enzimatis**: merupakan antioksidan endogenus, yang termasuk di dalamnya adalah enzim superoksida dismutase (SOD), katalase, glutathion peroksidase (GSH-PX), serta glutathion reduktase (GSH-R) (Mates J.M, 1999; Tuminah, 2000). Sebagai antioksidan, enzim-enzim ini

bekerja menghambat pembentukan radikal bebas, dengan cara memutuskan reaksi berantai (polimerisasi), kemudian mengubahnya menjadi produk lain yang stabil, sehingga antioksidan kelompok ini disebut juga *chain-breaking-antioxidant* (Winarsih, 2007). Enzim katalase dan glutathion peroksidase bekerja dengan cara mengubah  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$  dan  $O_2$ , sedangkan SOD bekerja dengan cara mengkatalisis reaksi dismutasi dari radikal anion superoksida menjadi  $H_2O_2$  (Langseth, 1995; Winarsih, 2007). **Antioksidan Non-Enzimatis:** disebut juga antioksidan eksogenus, antioksidan ini bekerja secara preventif. Terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya (Winarsih, 2007). Antioksidan non-enzimatis bisa didapatkan dari komponen nutrisi sayuran, buah dan rempah-rempah. Komponen yang bersifat antioksidan dalam sayuran, buah dan rempah-rempah meliputi vitamin C, vitamin E,  $\beta$ -karoten, flavonoid, isoflavon, flavon, antosianin, katekin dan isokatekin (Kahkonen *et al.*, 1999). Senyawa-senyawa fitokimia ini membantu melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas.

### 2.2.3. Vitamin E

Vitamin E merupakan salah satu vitamin yang larut dalam lemak. Nama lain dari vitamin E adalah tokoferol. Keaktifan vitamin E dalam beberapa senyawa tokoferol berbeda. Bentuk  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  dan  $\delta$ -tokoferol menunjukkan keaktifan vitamin E yang paling tinggi. Struktur kimia tokoferol adalah sebagai berikut,  $\alpha$ -tokoferol alam memutar bidang polarisasi ke kanan, sedangkan  $\alpha$ -tokoferol buatan adalah resemitik (DL). Tokoferol lainnya (beta, gama dan delta) kurang penting karena potensi hayatinya rendah (Sudjadi dan Rohman, 2008).

#### 2.2.4. Fungsi Fisiologi dan Farmakokinetik Vitamin E

Vitamin E berperan sebagai antioksidan dan dapat melindungi aksi kerusakan membran biologis akibat radikal bebas. Vitamin E melindungi asam lemak tidak jenuh pada membran fosfolipid. Radikal peroksi bereaksi 1.000 kali lebih cepat dengan vitamin E dari pada asam lemak tidak jenuh, dan membentuk radikal tokoferoksil (Gunawan, 2007). Selanjutnya radikal tokoferoksil berinteraksi dengan antioksidan lain seperti vitamin C, yang akan membentuk kembali tokoferol. Vitamin E misalnya, paling penting untuk melindungi membran sel darah merah yang kaya akan asam lemak tidak jenuh ganda dari kerusakan akibat oksidan.

Selain itu vitamin E melindungi lipoprotein dalam sirkulasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) teroksidasi yang ternyata memegang peranan penting dalam menyebabkan arterosklerosis. LDL teroksidasi lebih mudah diambil oleh makrofag dibanding dengan LDL yang tidak teroksidasi, selanjutnya membentuk sel makrofag dengan sitoplasma yang berbusa (*foam cell*) yang berpengaruh buruk pada sel endotel, dan mungkin dapat menyebabkan vasokonstriksi. Vitamin E dosis tinggi (1.600 mg/hari) dapat mencegah terjadinya oksidasi pada LDL.

Di samping efek antioksidannya, efek langsung terhadap sel endotel pembuluh darah, sel otot polos atau pembekuan darah diduga ikut berperan. Vitamin E mengatur proliferasi sel otot polos pembuluh darah, menyebabkan vasodilatasi dan menghambat baik aktivasi trombosit maupun adhesi leukosit. Vitamin E juga melindungi  $\beta$ -karoten dari oksidasi. Beberapa zat yang terdapat dalam makanan



misalnya selenium, asam amino yang mengandung sulfur, koenzim Q dapat menggantikan vitamin E (Gunawan, 2007).

#### **2.2.5. Efek Kimia Vitamin E Terhadap Ginjal**

Pada penelitian yang dilakukan kepada manusia yang merokok dengan tujuan untuk menentukan efek vitamin E baik secara sendiri-sendiri maupun kombinasi terhadap kadar lipid peroksidasi secara *in vivo*, ditemukan bahwa pemberian vitamin E secara sendiri-sendiri dapat mereduksi lipid peroksidasi dengan kadar yang sama. Sedangkan pemberian vitamin C dan vitamin E dengan cara kombinasi juga memberikan efek yang sama tidak lebih dari pada pemberian secara sendiri-sendiri (Huang *et al.*, 2002).

Secara klinis, vitamin E juga bermanfaat melindungi membran dasar glomerulus ginjal dan menghambat proses pengentalan darah (agregasi platelet) (Saran *et al.*, 2003). Jika kekurangan vitamin E dapat terjadi nefritis, dimana tubulus tidak dapat dilewati urin yang ditandai dengan degenerasi basal yang progresif. Jika keadaan ini berkepanjangan maka tubulus akan mengalami kerusakan/hancur, namun pemberian vitamin E akan memperbaiki keadaan ini. Vitamin E dapat membantu sel dalam mempertahankan kehidupan dengan cara menurunkan kebutuhan terhadap oksigen, mencegah jaringan parut dan kerusakan ginjal oleh karena bahan kimia beracun serta meningkatkan aliran urin (Crawford, 2010).

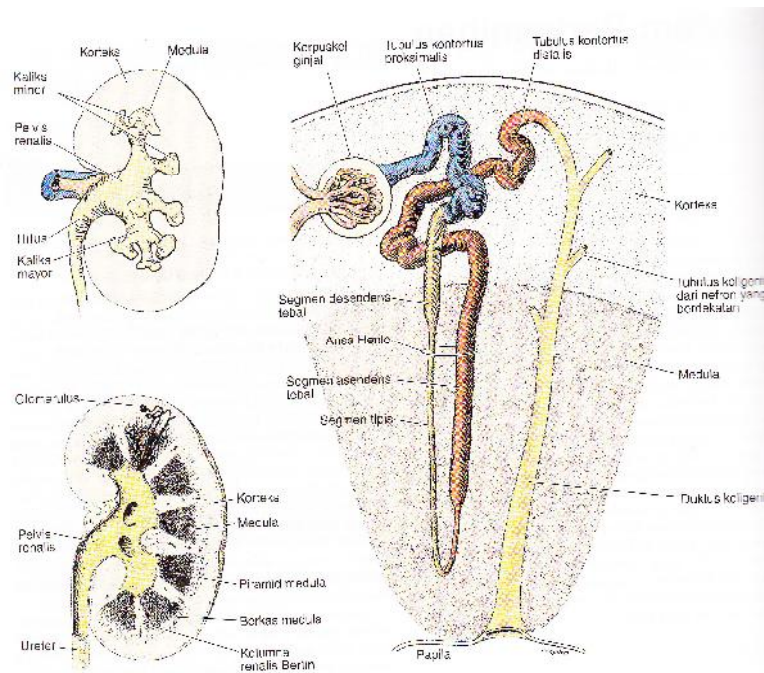
## **2.3. Ginjal**

### **2.3.1. Anatomi dan Fisiologi Ginjal**

Ginjal adalah organ vital yang berperan sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan lingkungan dalam tubuh. Ginjal mengatur keseimbangan cairan tubuh dan elektrolit dan asam basa dengan cara menyaring darah yang melalui ginjal, reabsorpsi selektif air, elektrolit dan non-elektrolit serta mengekskresi kelebihannya sebagai kemih. Ginjal juga mengeluarkan sampah metabolisme (seperti urea, kreatinin dan asam urat) dan zat kimia asing. Selain fungsi regulasi dan ekskresi, ginjal juga mensekresi renin (yang penting untuk pengaturan tekanan darah), juga bentuk aktif vitamin D (untuk pengaturan kalsium) serta eritropoietin (untuk sintesis darah) (Price, 1995).

Ginjal merupakan organ yang berbentuk kacang, terletak di kedua sisi kolumna vertebralis. Ginjal sebelah kanan sedikit lebih rendah dibanding ginjal sebelah kiri karena tertekan ke bawah oleh hati. Katup atasnya ginjal kanan terletak setinggi kostal ke-12 dan ginjal kiri setinggi kostal ke-11.

Ginjal terletak di bagian belakang rongga abdomen, di belakang peritoneum, di depan dua kosta terakhir dan tiga otot-otot besar (tranversus abdominis, kuadratus lumborum dan psoas mayor). Kelenjar adrenal terletak di atas katup masing-masing ginjal. Pada orang dewasa panjang ginjal antara 12-13 cm, lebarnya  $\pm$  6 cm dan beratnya antara 120-150 gram.



Gambar 2.1. Gambaran Makroskopis Ginjal (Junqueira, 2007).

Potongan logitudinal ginjal memperlihatkan dua daerah yang berbeda yaitu korteks (bagian luar) dan medula (bagian dalam). Medula terbagi-bagi menjadi baji segitiga yang disebut piramid. Piramid-piramid tersebut diselingi oleh bagian korteks yang disebut dengan kolom *Bertini*. Piramid ini tampak bercorak karena tersusun dari segmen-segmen tubulus dan duktus pengumpul nefron. Papila (apeks) dari tiap piramid akan membentuk duktus papilaris belini yang terbentuk dari persatuan bagian terminal dari banyak duktus pengumpul. Setiap duktus papilaris masuk ke dalam suatu perluasan ujung pelpis ginjal berbentuk seperti cawan yang disebut dengan kaliks minor. Beberapa kaliks minor bersatu yang akan membentuk kaliks mayor, yang selanjutnya bersatu sehingga membentuk

pelvis ginjal. Pelvis ginjal merupakan reservoir utama pada sistem pengumpul ginjal. Ureter menghubungkan pelvis ginjal dengan kandung kemih (Price, 1995).

Nefron merupakan satu kesatuan unit fungsional dari ginjal, masing-masing ginjal manusia terdiri dari kurang lebih 1 juta nefron, setiap nefron mempunyai dua komponen utama, yaitu: *glomerulus* (kapiler gromelurus) dan *tubulus* (Guyton, 2007). Nefron terdiri atas bagian yang melebar, korpuskulus renal; tubulus kontortus proksimal, segmen tipis dan tebal ansa Henle; dan tubulus kontortus distal. Pada kutub urinarius pada korpuskulus renal, epitel gepeng dari lapisan parietal kapsul Bowman, berhubungan langsung dengan epitel silindris dari tubulus kontortus proksimal. Tubulus ini lebih panjang dari tubulus kontortus distal dan karenanya tampak lebih banyak dekat korpuskulus renalis dalam labirin korteks. Tubulus ini juga memiliki lumen lebar dan dikelilingi oleh kapiler peritubuler (Junqueira, 1995).

Pembentukan urin (kemih) dimulai dengan proses filtrasi plasma pada glomerulus. Aliran darah ginjal (RBF: renal blood flow) adalah sekitar 25% dari curah jantung atau sekitar 1.200 ml/menit. Bila hematokrit normal dianggap 45%, maka aliran plasma ginjal (RPF: renal plasma flow) sama dengan 660 ml/menit ( $0,55 \times 1.200 = 660$ ). Sekitar seperlima dari plasma atau 125 ml/menit dialirkan melalui glomerulus ke kapsula Bowman. Ini dikenal dengan istilah laju filtrasi glomerulus (GFR: glomerular filtration rate).

Tekanan-tekanan yang berperan dalam proses laju filtrasi glomerulus yang cepat ini seluruhnya bersifat pasif, dan tidak membutuhkan energi metabolik untuk proses tersebut. Tekanan filtrasi yang berasal dari perbedaan tekanan yang terdapat

antara kapiler glomerulus dan kapsula Bowman. Tekanan hidrostatik darah dalam kapiler glomerulus mempermudah filtrasi dan kekuatan ini dilawan oleh tekanan hidrostatik filtrasi dalam kapsula Bowman serta tekanan osmotik koloid darah. Tekanan koloid osmotik kapiler pada hakekatnya adalah nol.

Zat-zat yang difiltrasi ginjal dibagi dalam 3 kelas yaitu: elektrolit, nonelektrolit dan air. Beberapa jenis elektrolit yang paling penting adalah natrium ( $\text{Na}^+$ ), kalium ( $\text{K}^+$ ), kalsium ( $\text{Ca}^{++}$ ), magnesium ( $\text{Mg}^{++}$ ), bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ), klorida ( $\text{Cl}^-$ ) dan fosfat ( $\text{HPO}_4^-$ ). Sedangkan non-elektrolit yang penting adalah glukosa, asam amino dan metabolit yang merupakan hasil akhir dari proses metabolisme protein seperti: urea, asam urat dan kreatinin.

Setelah filtrasi, langkah kedua dalam proses pembentukan kemih adalah reabsorpsi selektif zat-zat yang sudah difiltrasi. Kebanyakan dari zat yang difiltrasi akan direabsorpsi melalui poro-pori kecil yang terdapat dalam tubulus sehingga akhirnya zat-zat tersebut kembali lagi ke dalam kapiler peritubular yang mengelilingi tubulus. Disamping itu beberapa zat disekresikan pula dari pembuluh darah peritubular ke dalam tubulus (Price, 1995).

### **2.3.2. Fungsi Ginjal**

Ginjal menjalankan fungsi yang multipel, antara lain:

#### **1. Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit**

Untuk mempertahankan homeostasis, ekskresi air dan elektrolit seharusnya sesuai dengan asupan. Jika asupan melebihi ekskresi, jumlah zat dalam tubuh akan meningkat dan sebaliknya. Kapasitas ginjal untuk mengubah ekskresi

natriumnya sebagai respon terhadap perubahan asupan natrium, jumlahnya sangat besar.

## 2. Sekresi hasil buangan metabolik dan bahan kimia asing

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

## 3. Pengaturan tekanan arteri

Ginjal berperan penting dalam pengaturan tekanan arteri jangka panjang dengan mengekskresikan sejumlah natrium dan air sedangkan jangka pendek dengan mengekskresikan faktor atau zat vasoaktif, seperti renin yang menyebabkan pembentukan produk vasoaktif (angiotensi II).

## 4. Pengaturan keseimbangan asam dan basa

Ginjal turut mengatur keseimbangan asam basa bersama dengan sistem dapar paru dan cairan tubuh, dengan mengekskresikan 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 fosfat atau sulfat.

## 5. Pengaturan produk eritrosit

Ginjal menyekresikan eritropoetin, yang merangsang pembentukan sel darah merah, salah satu rangsangan yang penting adalah hipoksia.

#### 6. Pengaturan produksi 1,25-dihidroksi vitamin D-3

Ginjal menghasilkan bentuk aktif vitamin D, yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>. Dengan menghidroksi vitamin ini posisi nomor “1”, vitamin ini penting dalam pengaturan kalsium dan fosfat.

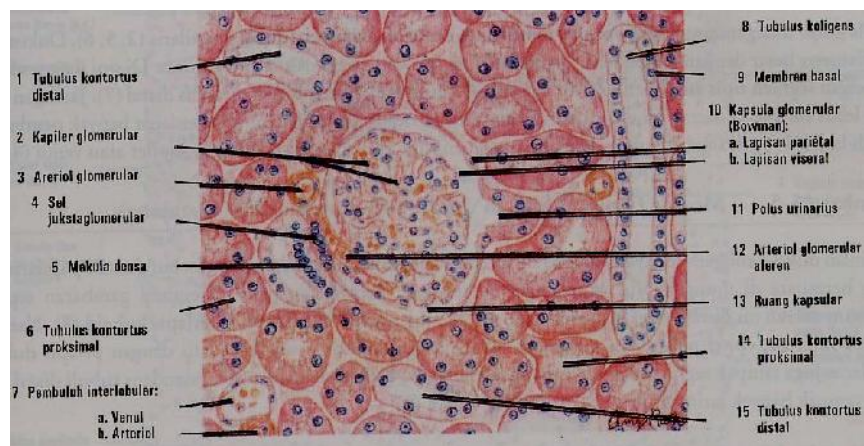
#### 7. Sistem glukosa

Ginjal mensintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya selama masa puasa yang panjang, proses ini disebut *glukoneogenesis* (Guyton, 2007).

### 2.3.3. Tubulus Proksimal

#### Histologi dan Fisiologi

Tubulus proksimal berjalan berkelok-kelok dan berakhir sebagai saluran yang lurus di medula ginjal (*pars descendens Ansa Henle*). Tubulus kontortus proksimal terdapat banyak pada korteks ginjal dengan diameter sekitar 60  $\mu\text{m}$  dan panjang sekitar 14 mm. Tubulus kontortus proksimal terdiri dari *pars konvoluta* yang berada di dekat korpus kulus ginjal dan *pars rekta* yang berjalan turun di medula dan korteks, kemudian berlanjut menjadi lengkung Henle di medula (Gartner dan Hiatt, 2007). Fungsi tubulus kontortus proksimal adalah mengurangi isi filtrat glomerulus 80-85% dengan cara reabsorpsi melalui transport dan pompa natrium. Glukosa, asam amino dan protein seperti bikarbonat akan diresorpsi. Epitel yang melapisi tubulus ini adalah selapis kuboid atau silindris yang menunjang dalam mekanisme absorpsi dan ekskresi. Sel-sel epitel ini memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya mitokondria panjang dalam jumlah besar. Apex sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang sekitar 1  $\mu\text{m}$ , yang membentuk suatu *brush border* (Guyton dan Hall, 2007; Junqueira *et al.*, 2005).



Gambar 2.2. Histologi Tubulus Proksimal Nornal (Eroschenko, 2003)

Pada medula bagian luar, ruas tebal desenden, dengan garis tengah luar sekitar 60  $\mu\text{m}$ , secara mendadak menipis sampai sekitar 12  $\mu\text{m}$  dan berlanjut sebagai ruas tipis desenden. Lumen ruas nefron ini lebar karena dindingnya terdiri atas sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam lumen. Bila ruas tebal asenden lengkung Henle menerobos korteks, struktur histologisnya tetap terpelihara tetapi menjadi berkelok-kelok disebut tubulus kontortus distal, yaitu bagian terakhir nefron. Tubulus ini dilapisi oleh sel-sel epitel selapis kuboid (Junqueira *et al.*, 2005). Sel epitel tubulus sangat peka terhadap anoksia dan rentan terhadap toksin. Beberapa faktor memudahkan tubulus mengalami toksik, termasuk permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif untuk ion dan asam organik, dan kemampuan melakukan pemekatan secara efektif, selain itu kadar sitokrom P450 yang tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksikan (Cotran *et al.*, 2007).

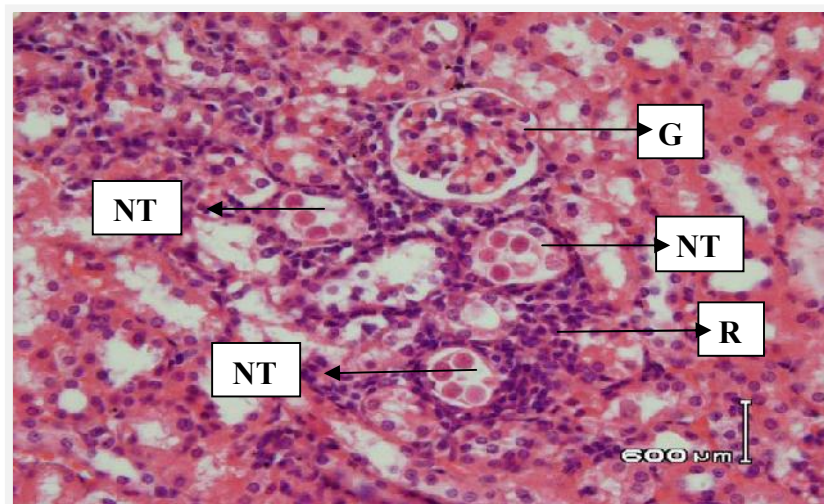


### **Patogenesis Nekrotik Tubulus Akut (NTA)**

Zat yang dikeluarkan oleh tubuh melalui organ ekskresi, dan ginjal merupakan organ yang paling penting (Guyton, 2007). Ekskresi ginjal dapat berefek samping, baik karena toksin maupun karena konsentrasi zat yang tinggi yang potensial merusak, dan dapat menyebabkan Nekrotik Tubulus Akut (NTA), nefritis intersisialis akibat obat dan membrano glomerulo nephritis (MGN) (Underwood JCE, 2004; Alpers, 2007). Beberapa obat atau zat kimia yang beredar dalam sirkulasi sistemik akan dibawa ke ginjal dalam kadar yang cukup tinggi, sebagai akibatnya terjadi proses reabsorpsi dan ekskresi dari zat-zat toksik tersebut. Salah satu manifestasi yang sering ditemukan akibat zat nefrotoksik dalam ginjal adalah gagal ginjal akut terutama dalam bentuk NTA. Adanya kerusakan dalam tubulus ginjal akibat zat nefrotoksik ini dilihat dengan adanya: penyempitan pada tubulus kontortus proksimal, nekrotik sel epitel tubulus kontortus proksimal, dan adanya hialin cast pada tubulus distal (Manggarwati dan Susilaningsih, 2010).

Nekrosis (jejas ireversibel) adalah perubahan morfologik yang mengikuti kematian sel pada jaringan atau organ hidup. Dua proses penyebab perubahan morfologik dasar nekrosis adalah denaturasi protein dan digesti enzimatik organel dan sitosol. Sel yang mengalami nekrotik berwarna eosinofilik, seperti kaca (glassy), membran sel pecah-pecah. Perubahan inti sel nekrotik adalah kariopiknosis (inti kecil, padat), kariolisis (inti pucat, larut) dan karioreksis (inti pecah menjadi beberapa gumpalan) (Stanley dan Robbins, 2007). NTA adalah kumpulan tanda dan gejala dari kegagalan ginjal tingkat kedua yang menghasilkan iskemik atau toksik. Gambaran histopatologi NTA terlihat tidak menetap. Ketika

gejala terlihat hanya pada sekitar tubulus interstisium dan sering mengakibatkan organ tidak berfungsi (Seymour, 2008). NTA ditandai dengan berkurangnya fungsi laju filtrasi glomerulus (glomerular filtrasi rate/GFR) secara tiba-tiba, penumpukan sampah-sampah yang bersifat nitrogen dan ketidak mampuan ginjal untuk meregulasi keseimbangan sodium, elektrolit-elektrolit, asam dan air (Matthew, 2002).



Gambar 2.3. Struktur mikroanatomi ginjal mencit, Perbesaran 400 x.  
Keterangan; G= Glomerulus; NT= Nekrosis Tubulus; R= Infiltrasi sel radang.  
Pewarnaan H-E (Suhenti, 2007).

Pada NTA nefrotoksik, ginjal bengkak, berwarna merah, dan sering ditemukan vakuolisasi sitoplasma sel epitel tubulus. Kerusakan terbanyak di tubulus proksimal, jarang di tubulus distal. Tampak adanya degenerasi tubulus proksimal yang mengandung debris, tetapi membran basalis utuh (Underwood JCE, 2004; Alpers CE, 2007). NTA merupakan penyebab terpenting dari gagal ginjal akut. Klinisnya adalah oliguria yang dilanjutkan diuresis. Peningkatan ketidakkebalan

terhadap infeksi sehingga kurang lebih 25% kematian akibat NTA terjadi selama fase diuretik (Underwood JCE, 2004).