

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1.6 Tinjauan Pustaka**

##### **1.6.1 Ginjal**

Ginjal adalah sebuah organ yang terletak di daerah retroperitoneal dinding abdomen di kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra T12 hingga L3. Ginjal kanan terletak lebih rendah dari yang kiri karena adanya lobus hepar yang besar. Ginjal dibungkus oleh 3 lapis jaringan. Jaringan lapisan pertama adalah kapsula renalis, jaringan pada lapisan kedua adalah adiposa, dan lapisan ketiga adalah fascia renal. Ketiga lapis jaringan ini berfungsi sebagai pelindung dari trauma dan memfiksasi ginjal.

Ginjal mempunyai korteks di bagian luar yang berwarna coklat terang dan medula ginjal yang berwarna coklat gelap. Korteks ginjal mengandung jutaan nefron yang berfungsi untuk menyaring darah. Setiap nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus. Medula ginjal terdiri dari beberapa disebut piramida ginjal dengan basis menghadap korteks dan bagian apeks yang menonjol ke medial. Piramida ginjal berfungsi untuk mengumpulkan hasil ekskresi yang kemudian disalurkan ke tubulus kolektivus menuju pelvis ginjal.

Ginjal rawan terhadap efek toksik obat-obatan dan bahan-bahankimia karena:

- a. Ginjal menerima 25% dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar.
- b. Interstitium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskuler.
- c. Ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk kebanyakan obat sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan peningkatan konsentrasi dalam cairan tubulus (Price & Wilson, 1994).

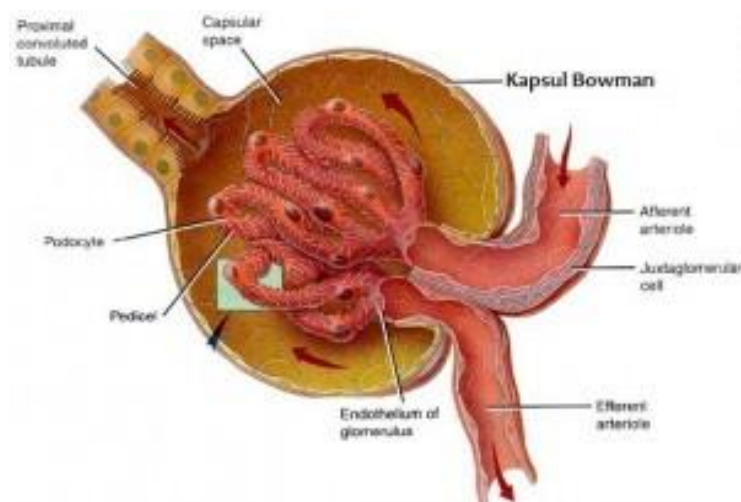
### **1.6.2 Histologi Ginjal**

Korteks ginjal terdiri dari pars konvoluta dan pars radiata. Pars konvoluta/kontorta tersusun dari korpuskuli ginjal dan tubuli yang membentuk labirin kortikal. Pars radiata tersusun dari bagian-bagian lurus (segmen lurus tubulus proksimal dan segmen lurus tubulus distal) dari nefron dan duktus koligens. Massa jaringan korteks yang mengelilingi setiap piramid medula membentuk sebuah lobus renis, dan setiap berkas medula merupakan pusat dari lobulus renis. Jaringan korteks juga terdapat di antara piramid medula, yang disebut kolumna Bertin (Gartner & Hiatt, 2007).

Medula ginjal terdiri atas 10-18 struktur berbentuk kerucut atau piramidal, yaitu piramid medula. Dari dasar setiap piramid medula terjulur berkas-berkas tubulus paralel, berkas medula, yang menyusup ke dalam korteks. Setiap berkas

medula terdiri atas satu atau lebih duktus koligens bersama bagian lurus beberapa nefron (Junqueira, Carneiro, & Kelley, 2005).

Korpuskulum ginjal berdiameter  $\pm 200-250 \mu\text{m}$  dan terdiri dari glomerulus, dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula Bowman. Terdapat ruang Bowman (ruang urinarius) yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan visceral. Glomerulus berhubungan dengan kapsula Bowman di bagian dalam melalui lapisan visceral yang tersusun oleh modifikasi sel-sel epitel yang disebut podosit. Dinding luar yang mengelilingi ruang Bowman tersusun atas sel-sel epitel squamous simpleks yang membentuk lapisan parietal (Gartner & Hiatt, 2007).

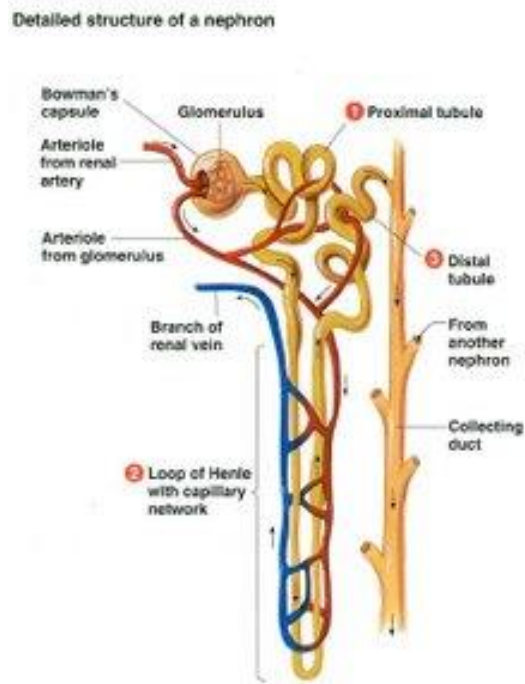


Gambar 1 Glomerulus

Tubulus kontortus proksimal paling banyak pada korteks ginjal yang berdiameter  $\pm 60 \mu\text{m}$  dengan panjang  $\pm 14 \text{ mm}$ . Tubulus kontortus proksimal terdiri atas pars konvoluta yang ada di dekat korpuskulum ginjal dan pars rekta yang berjalan turun di medula dan korteks, kemudian berlanjut menjadi lengkung Henle di medulla (Gartner & Hiatt, 2007).

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. Apeks sel memiliki banyak mikrovili dengan panjang sekitar 1  $\mu\text{m}$ , yang membentuk suatu brush border (Guyton & Hall, 2007; Junqueira, Carneiro, & Kelley, 2005).

Ansa Henle adalah struktur berbentuk U yang tersusun dari *thick descenden*, dengan struktur yang mirip tubulus kontortus proksimal; sedangkan *thin descenden*, *thin ascenden*, dan *thick ascenden*, memiliki struktur yang mirip dengan tubulus kontortus distal. Pada bagian luar medula, *thick descenden* menipis hingga  $\pm 12 \mu\text{m}$  dan berlanjut sebagai *thin descenden*. Lumen nefron ini lebar karena dindingnya tersusun oleh sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam lumen. Bila *thick ascenden* Ansa Henle menerobos korteks, struktur histologisnya tetap terpelihara tetapi menjadi berkelok-kelok disebut tubulus kontortus distal, yaitu bagian terakhir nefron yang dilapisi oleh sel-sel epitel selapis kuboid (Junqueira, Carneiro, & Kelley, 2005).



Gambar 2 Nefron Ginjal

### 1.6.3 Parasetamol

Parasetamol merupakan obat analgesik non narkotik yang mekanisme kerjanya menghambat sintesis prostaglandin. Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara baik dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgetik-antipiretik maupun kombinasi dengan obat lain dalam sediaan obat flu, melalui resep dokter atau yang dijual bebas (Darsono, 2010).

Keracunan yang diakibatkan oleh parasetamol terjadi pada penggunaan dosis tunggal sebanyak 10 sampai 15 gram atau 150 sampai 250 mg/KgBB. Pada dosis 20 sampai 25 gram atau lebih maka dapat menyebabkan kematian (Goodman & Gilman, 2008).

#### 1.6.4 Farmakokinetik Parasetamol

Parasetamol paling cepat diabsorpsi di saluran pencernaan, dengan kadar serum puncak dicapai dalam 30-60 menit dengan waktu paruh parasetamol  $\pm 2$  jam. Parasetamol dimetabolisme di hati, sekitar 3% diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui urin dan 80-90% dikonjugasi dengan asam glukoronik atau asam sulfurik kemudian diekskresi melalui urin; sebagian dihidroksilasi menjadi *N* asetil benzokuinon imine yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya. Pada dosis normal bereaksi dengan gugus sulfhidril dari glutathion menjadi substansi nontoksik. Pada dosis besar akan berikatan dengan sulfhidril dari protein hati (Maranata, 2010).

*N*-asetil-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) merupakan metabolit minor dari parasetamol yang sangat aktif dan bersifat toksik bagi hati dan ginjal. Metabolit ini akan bereaksi dengan gugusan nukleofilik yang terdapat pada makromolekul sel seperti protein, DNA, dan mitokondria sehingga menyebabkan hepatotoksisitas (Wilmana, 2001; Katzung, 1998). Selain itu, NAPQI dapat menimbulkan stres oksidatif, yang berarti bahwa NAPQI dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid merupakan bagian dari proses atau rantai reaksi terbentuknya radikal bebas (Rubinet *al.*, 2005).

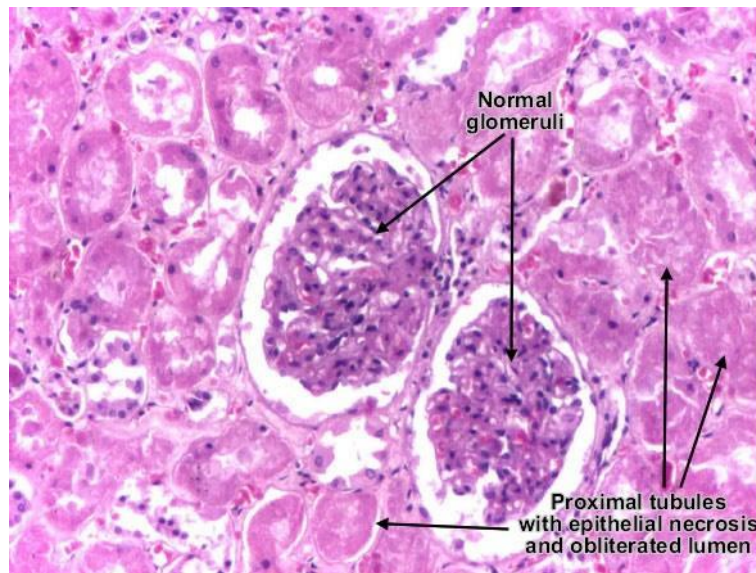
### **1.6.5 Farmakodinamik Parasetamol**

Parasetamol (asetaminofen) adalah metabolit fenasetin. Parasetamol memiliki efek analgesik ringan hingga sedang, antipiretik kuat, dan antiinflamasi lemah. Efek antiinflamasi parasetamol lemah karena hanya menghambat prostaglandin secara lemah di jaringan perifer dan menghambat siklooksigenase secara lemah pada lesi radang. Parasetamol berguna untuk nyeri ringan sampai sedang, seperti nyeri kepala, sakit kepala ringan, dan keadaan lain (Septyaningtyas, 2016).

### **1.6.6 Kerusakan Ginjal Akibat Parasetamol**

Salah satu efek merugikan overdosis parasetamol adalah nekrosis tubulus ginjal (Goodman & Gilman, 2008). Nekrosis Tubular Akut yang bersifat reversibel terjadi karena sel-sel epitel tubulus proksimal mempunyai kemampuan daya regenerasi yang baik. Secara morfologi ditandai dengan destruksi sel epitel tubulus proksimal namun membrana basalis tubuli masih baik (Robbins & Cotran, 2005; Wijaya & Miranti, 2005). Kejadian yang merusak ginjal ini diduga adalah jejas tubular. Sel epitel tubulus mudah hancur karena kontak dengan bahan toksik yang diekskresi melalui ginjal.

Pada NTA nefrotoksik terlihat gambaran korteks ginjal pucat, ginjal membesar dan edem, kongesti piramid, vakuolisasi sitoplasma sel epitel tubulus dan terbanyak di tubulus proksimal (Sarjadi, 1999).



Gambar 3 Nekrosis Tubular Akut karena obat-obatan nefrotoksik

### 1.6.7 Histopatologi Ginjal

Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang diminum secara peroral. Dalam melakukan fungsinya, ginjal juga mempunyai batas dalam mengeliminasi obat. Apabila dosisnya melebihi batas maka obat tersebut akan menumpuk di ginjal dan menyebabkan kerusakan ginjal yang dapat diamati terutama pada daerah tubulus proksimal. Perubahan tersebut berupa perubahan struktur ginjal berupa reaksi inflamasi, degenerasi, nekrosis, hingga fibrosis (Sari P. M., 2007).

Nekrosis pada ginjal yang ditandai oleh perubahan yang terjadi pada inti sel di tubulus proksimal ginjal, yang perubahannya dapat berupa gambaran kromatin yang menghilang, inti menjadi tidak vesikuler, inti mengalami piknosis atau inti mengalami pepadatan dan tampak gelap, inti mengalami karioreksis atau inti menjadi bentuk



fragmen-fragmen, dan inti mengalami kariolisis atau inti sudah tidak tampak lagi karena sudah lisis (Damjanov & Linder, 1996).

### **1.6.8 Epidemiologi Gagal Ginjal**

*National Institute of Health* menyebutkan bahwa angka kejadian gagal ginjal kronik di Amerika Serikat mencapai 20 juta jiwa dengan prevalensi yang meningkat dari 18.4% menjadi 24.5% sejak tahun 2000—008. Di Indonesia, angka kejadian gagal ginjal kronik mencapai 40.000 jiwa, menurut *4<sup>th</sup> Report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2011 menyebutkan jumlah pasien baru dan yang aktif melakukan hemodialisis terus meningkat dari tahun 2007 sampai tahun 2011 dari 4.977, 5.329, 8.193, 9.649, dan 15.353 jiwa. Pasien gagal ginjal di Jawa Barat tercatat sebagai yang tertinggi nomor dua setelah DKI Jakarta dengan jumlah penderita 3.968 jiwa. Menurut *Indonesian Renal Registry* menunjukkan laki-laki memiliki insidensi lebih tinggi disbanding dengan perempuan dan terus meningkat setiap tahunnya, yaitu sebanyak 1.113, 1.157, 2.864, 3.154, dan 4.180. Bandingkan dengan angka insidensi perempuan sebanyak 772, 779, 2.864, 2.030, dan 2.771 yang dicatat pada tahun 2007-2011 (Saniyaty, 2015).

### **1.6.9 Virgin Coconut Oil (VCO)**

*Virgin Coconut Oil (VCO)* diekstrak secara langsung dari buah kelapa segar dengan suhu 50<sup>0</sup>C yang telah diuji manfaatnya yang

mengandung enzim antioksidan dan tingkat lipid peroksidasi pada tikus Sprague-Dawley jantan (Nevin & Rajamohan, 2006).

*Virgin Coconut Oil (VCO)* juga berfungsi sebagai antioksidan yang kuat, karena *Virgin Coconut Oil (VCO)* memiliki kandungan vitamin E dan polifenol. Tinggi rendahnya kandungan Vitamin E dan polifenol dalam *Virgin Coconut Oil (VCO)* sangat ditentukan oleh kualitas bahan bakunya (kelapa) dan proses produksi yang digunakan. Secara umum, proses produksi yang menerapkan penggunaan panas dapat menurunkan kadar Vitamin E dan polifenol sekitar 25%. Bahkan dapat hilang sama sekali dengan pemanasan yang berlebihan (Sari N. , 2009).

Secara umum, polifenol terbagi atas dua bagian besar, yaitu flavonoid dan asam fenolat. Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa polifenol. Senyawa flavonoid dapat mencegah penyakit kardiovaskuler dengan cara menurunkan laju oksidasi lemak. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa flavonoid dapat menurunkan hiperlipidemia pada manusia. Pada penyakit jantung, penghambatan oksidasi LDL oleh flavonoid dapat mencegah oksidasi partikel lipid dan menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis (Astawan & Kasih, 2008). Selain itu, efek yang dihasilkan dari senyawa fenol adalah efek kardioprotektif, yaitu antioksidan yang sangat kuat. Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (electron donor) atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu

menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi, dengan cara mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan juga merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi, dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif. Akibatnya, kerusakan sel akan dihambat (Winarsi, 2007).

Asam laurat dalam prosentase tinggi yang terkandung dalam *Virgin Coconut Oil (VCO)* merupakan lemak jenuh rantai sedang yang akan sampai ke dalam saluran pencernaan dan dapat diabsorpsi secara mudah tanpa proses enzimatis. Selanjutnya, dari aliran darah dibawa ke hepar dan jaringan yang lain langsung masuk ke dalam mitokondria tanpa memerlukan karnitin, untuk diubah menjadi ATP, sehingga tidak akan diakumulasi sebagai lemak yang dapat menimbulkan masalah di pembuluh darah, dan sebagainya. Asam Laurat merupakan asam lemak terpenting dalam *Virgin Coconut Oil (VCO)* yang berpotensi membangun dan memelihara sistem imun. Minyak kelapa memperbaiki system imun tubuh antara lain dengan meningkatkan jumlah CD4 tanpa efek samping yang diketahui dari berbagai uji klinis antara lain jumlah sel-sel darah, uji fungsi hati (ALT dan AST), uji fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), lipid darah (kolesterol, trigliserid, HDL) dan berat badan (Handajani & Dharmawan, 2009).

#### **1.6.10 Manfaat *Virgin Coconut Oil (VCO)***

*Virgin Coconut Oil (VCO)* mengandung asam laurat yang memiliki manfaat berupa antivirus, antijamur, dan antibakteri yang asam laurat

tersebut diubah menjadi monolaurin sehingga memiliki manfaat yang telah disebutkan. Selain itu, menurut Bruce Fife dalam bukunya yang berjudul *The Healing Miracle of Coconut Oil*, asam laurat memiliki manfaat yaitu mengurangi resiko aterosklerosis dan penyakit serupa, menurunkan resiko kanker dan penyakit degeneratif lain, membantu mencegah infeksi virus, mendukung sistem kekebalan tubuh, membantu mencegah osteoporosis, membantu mengendalikan diabetes, menjaga berat badan, menyediakan sumber energi yang cepat, memiliki sedikit kalori dibandingkan dengan lemak lain, menyediakan nutrisi penting untuk kesehatan, memperbaiki sistem pencernaan dan penyerapan nutrisi, membuat kulit tetap lembut dan halus, membantu mencegah kanker kulit, tidak mengandung kolestrol, tidak menaikkan kolestrol darah, dan tidak menyebabkan kegemukan (Karouw & Santoso, 2013).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fitria Puspita dan rekannya Irma Yuliani tentang khasiat *Virgin Coconut Oil (VCO)* untuk penyembuhan luka bakar, *Virgin Coconut Oil (VCO)* melalui asam laurat dan asam kaprik mampu mengatasi infeksi virus, bakteri, dan protozoa dan mempercepat metabolisme sel di kulit untuk mempercepat penyembuhan luka (Puspita & Yuliani, 2010).

### 1.6.11 Manfaat *Virgin Coconut Oil (VCO)* terhadap Ginjal

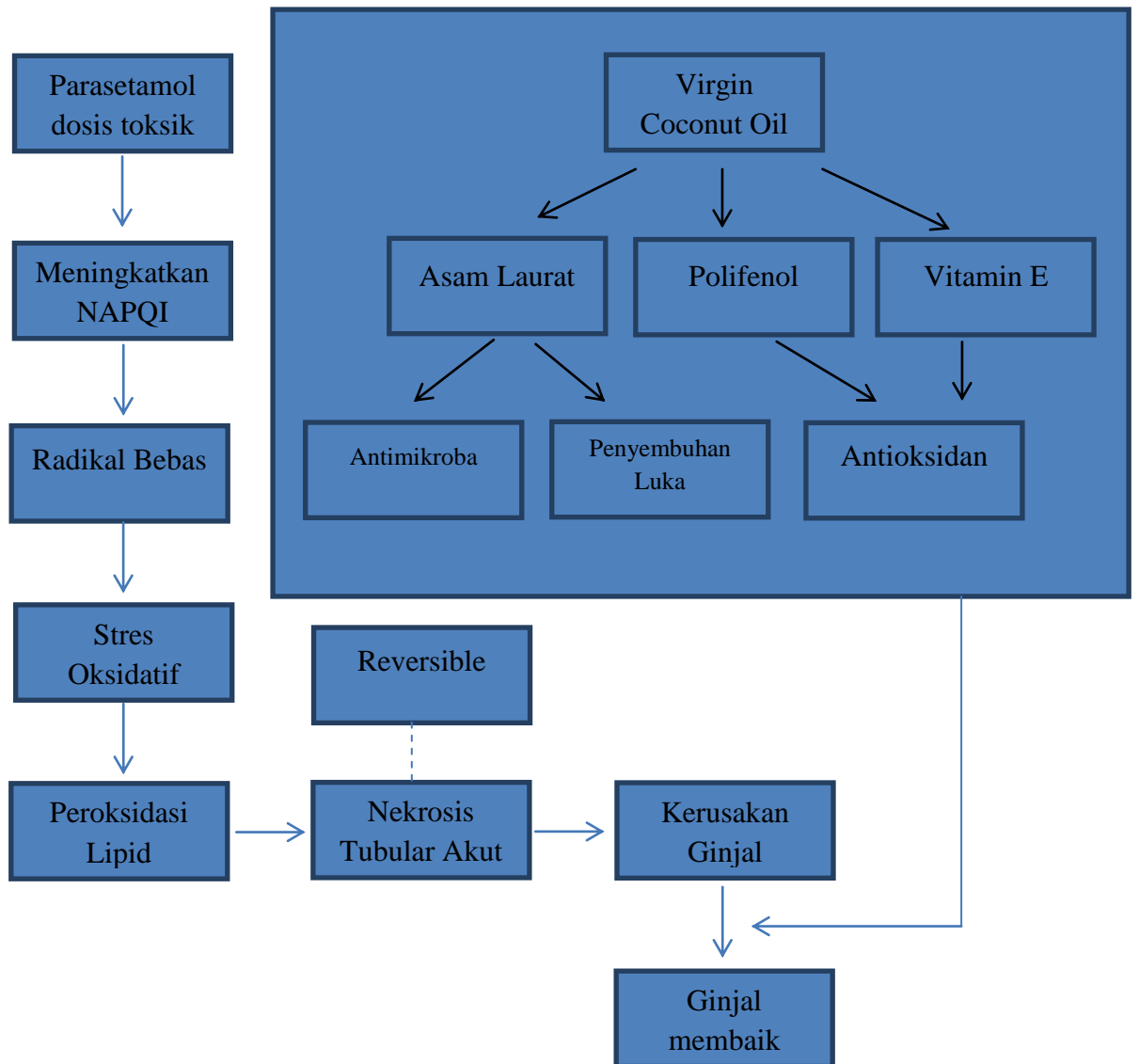
*Virgin Coconut Oil (VCO)* diketahui mempunyai banyak manfaat, terutama karena *Virgin Coconut Oil (VCO)* mengandung *medium chain triglyceride (MCT)*. *Medium chain triglyceride (MCT)* yang terdapat pada *Virgin Coconut Oil (VCO)* mirip dengan lemak yang terdapat pada air susu ibu (ASI) dan mempunyai efek nutrisi yang sama. *Virgin Coconut Oil (VCO)* juga dikenal karena komponen anti-bakteri dan anti-mikrobanya (Anjas, 2009).

Dari beberapa testimoni menyatakan *Virgin Coconut Oil (VCO)* berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit gagal ginjal, beberapa testimoni tersebut adalah

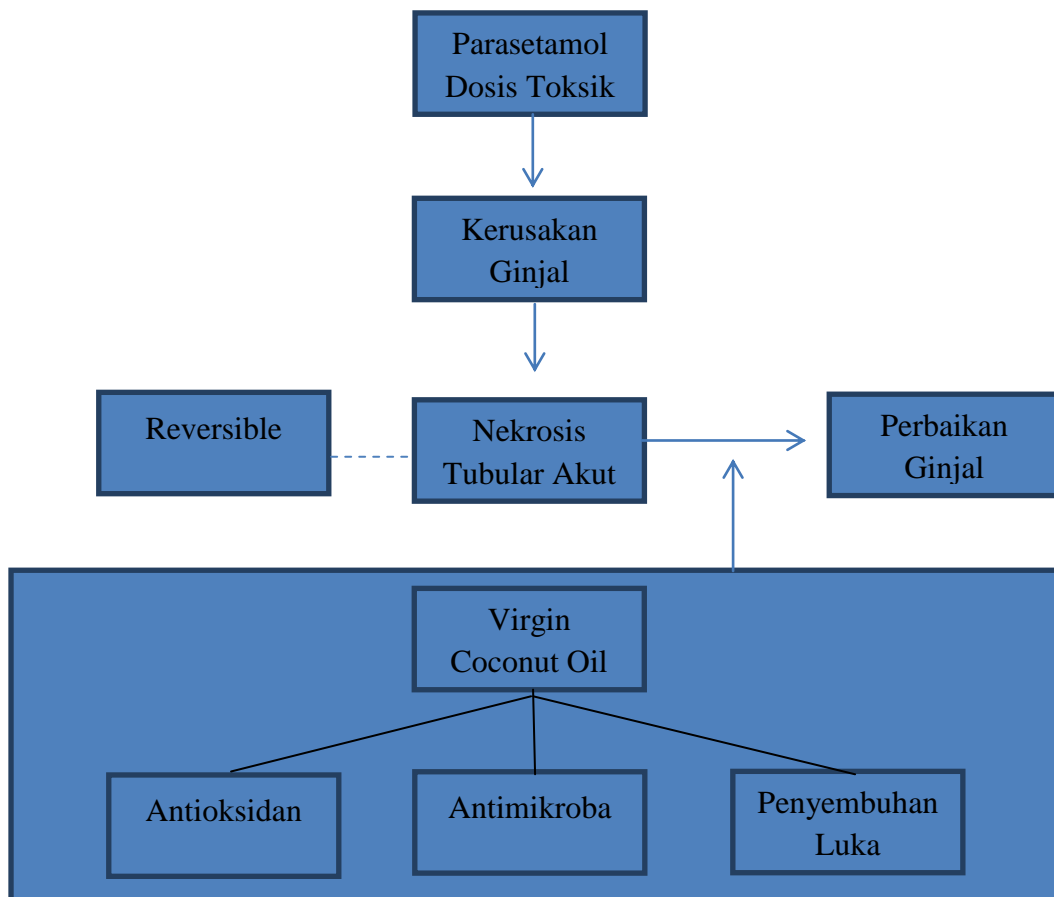
- Di buku 'VCO Dosis Tepat' karya Dr. Ir.M Ahkam Subroto dapat dibaca penuturan seorang penderita gagal ginjal yang telah 2-3 kali dalam seminggu melakukan cuci darah, berkat *Virgin Coconut Oil (VCO)*, saat ini yang bersangkutan tidak lagi menjalani cuci darah. Bila minum obat dokter, dianjurkan minum *Virgin Coconut Oil (VCO)* 1 jam jaraknya dengan minum obat dokter (Anjas, 2009).
- Di Indonesia *Virgin Coconut Oil (VCO)* telah diperkenalkan awal tahun 2004, popularitas *Virgin Coconut Oil (VCO)* terus melambung. Meningkatnya tren *Virgin Coconut Oil (VCO)* juga melanda Filipina dan India. Secara empiris *Virgin Coconut Oil (VCO)* itu menyembuhkan beragam penyakit. Siti Zaitin Nur yang

mengidap diabetes militus, asam urat, darah tinggi, gangguan ginjal dan kolesterol membuktikannya. Sembilan tahun lamanya perempuan pengacara itu mencari kesembuhan ke Australia, Amerika Serikat, dan Singapura. Namun kesembuhan yang diharapkan bagai menjauh. VCO-lah yang akhirnya menuntaskan rombongan penyakit itu (Xanny, 2012).

## 1.7 Kerangka Teori



## 1.8 Kerangka Konsep





## **1.9 Hipotesis**

*Virgin Coconut Oil (VCO)* berpengaruh terhadap perbaikan kerusakan histologis ginjal yang diinduksi oleh paracetamol dosis toksik.