

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Gagal ginjal merupakan penyakit gagalnya ginjal membuang metabolit yang terkumpul dari darah. Menurut Brunner and Suddarth (2002), gagal ginjal merupakan penyakit sistemik dan merupakan jalur akhir yang umum dari berbagai penyakit traktus dan ginjal. Penderita mengalami disregulasi sistem kekebalan tubuh dan memperlihatkan generasi spesies oksigen reaktif (ROS = *reactive oxygen species* yang berlebihan) sehingga mengakibatkan gangguan keseimbangan elektrolit, asam basa dan air. Febrian (2009). menyatakan bahwa stres oksidatif ibarat ‘pedang bermata dua’: secara alami pada manusia sebagai bagian penting dari mekanisme pertahanan tubuh, tetapi aktivasi yang berlebihan pada kondisi patologis menyebabkan kerusakan jaringan. Pada pasien gagal ginjal, meningkatnya produksi ROS terutama disebabkan oleh peradangan, kekurangan gizi, infeksi, kehadiran oksidan endogen stabil dalam plasma uremik. Gagal ginjal diklasifikasikan menjadi gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronis. Prevalensinya telah mengalami peningkatan pada awal tahun 1900-an, Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan, bahwa 155 juta penduduk dunia pada tahun 2002 mengidap gagal ginjal. Jumlah ini akan meningkat hingga melebihi 200 juta pada tahun 2025. Penyakit ini merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan dengan obat meskipun ada alternatif lain yaitu dengan cangkok ginjal dan penderita harus melakukan cuci darah seumur hidupnya. Gagal ginjal memiliki berbagai macam variasi dari tingkatan yang rendah sampai berat dan disertai kegagalan fungsi organ lain (Roesli, 2007). Parameter kerusakan fungsi ginjal dapat diketahui salah satunya dengan pemeriksaan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN), konsentrasi urea plasma yang meningkat menggambarkan penurunan filtrasi glomerulus (Gheorghide, *et al*, 2005).

Sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) merupakan anggota famili Rubiaceae (Subroto & Saputro, 2006). Secara empiris masyarakat menggunakannya dengan cara merebus daging umbi yang sudah dikeringkan. Sarang semut banyak

digunakan antara lain sebagai obat herbal, kanker/tumor, jantung, wasir, migraen, TBC, reumatik, stroke, maag, gangguan fungsi ginjal, prostat, melancarkan dan meningkatkan ASI. Tanaman sarang semut mengandung senyawa flavonoid, tannin dan polifenol. Flavonoid yang merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam tanaman sarang semut (Simanjuntak, *et al*, 2010) mempunyai berbagai macam aktifitas biologis (Tringali, 2001) dan farmakologi, antara lain sebagai antioksidan dan antiproliferasi terhadap kanker, gangguan jantung dan inflamasi (Middleton, 2001). Pemberian antioksidan merupakan salah satu pengobatan gagal ginjal yang bertujuan memperlambat perkembangan ROS yang berlebih dan bertindak sebagai pencegahan atau memperbaiki penyakit. Pada penelitian sebelumnya dengan fraksi *n*-butanol tumbuhan sarang semut konsentrasi 0,62 bpj (bagian per-juta), melihat adanya penghambatan *xanthine oxidase* yang berkhasiat menurunkan asam urat dan memperbaiki fungsi ginjal (Simanjuntak *et al*, 2010). Bahan penginduksi yang digunakan yaitu gentamisin-piroksikam, Sukandar *et al* (2011) membuktikan bahwa penggunaan gentamisin-piroksikam sebagai agen penginduksi dapat meningkatkan kadar BUN sebanyak 10 kalinya.

Dari uraian di atas membuat peneliti merasa tertarik untuk mengetahui dan melakukan penelitian terhadap pengaruh pemberian infusa sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) terhadap BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dalam serum darah tikus yang diberikan secara bersamaan dengan obat nefrotoksik (gentamisin-piroksikam).

B. Perumusan Masalah

Apakah infusa sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) memiliki kemampuan menurunkan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dalam serum darah tikus yang diinduksi gentamisin-piroksikam?

C. Tujuan Penelitian

Membandingkan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) antara kelompok yang diberi infusa sarang semut dengan kelompok yang tidak diberi sarang semut pada tikus yang diinduksi gentamicin-piroksikam.

D. Tinjauan Pustaka

1. Gagal Ginjal

a. Definisi

Gagal ginjal merupakan suatu penyakit dimana fungsi organ ginjal mengalami penurunan sehingga tidak mampu bekerja sama sekali dalam hal penyaringan pembuangan elektrolit tubuh, menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh di dalam darah atau produksi urin (Bogard and Sue, 2003). Laju filtrasi glomerulus akan menurun dengan cepat yang menyebabkan kadar kreatinin serum meningkat sebanyak 0,5 mg/dL/hari dan kadar nitrogen urea darah sebanyak 10 mg/dL/hari (Rubenstein, *et.al* 2008). Ginjal mempunyai peran vital dalam mempertahankan homeostatis, maka gagal ginjal menyebabkan efek sistemik multipel dan harus diobati secara agresif (Wilson, 2007).

b. Klasifikasi

Gagal ginjal diklasifikasikan menjadi dua yaitu kronik dan akut. Gagal ginjal akut merupakan sindrom klinik akibat kerusakan metabolik atau patologik pada ginjal yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang nyata dan cepat serta terjadi azotemia, berkembang dalam beberapa hari atau beberapa minggu. Sedangkan gagal ginjal kronik merupakan perkembangan gagal ginjal progresif dan lambat, berlangsung beberapa tahun. Pada kedua kasus gagal ginjal tersebut, ginjal kehilangan kemampuan untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dalam keadaan asupan diet normal, dan hilangnya kemampuan fungsional ginjal (Wilson, 2007). Gagal ginjal akut juga dapat dipengaruhi oleh obat-obatan seperti siklosporin, NSAID, aminoglikosida (Mueller, 2005).

c. Diagnosis Penyakit Gagal Ginjal

Pemeriksaan diagnosis laboratorium menunjukkan:

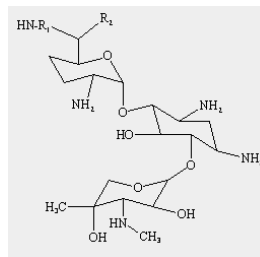
1) Urine

- a) Volume : biasanya berkurang dari 400 ml/24 jam (oliguria) atau tidak ada urine (anuria, yaitu kurang dari 100 ml)
- b) Warna : secara abnormal urine keruh mungkin disebabkan oleh pus (nanah), bakteri.

- c) Berat jenis : kurang dari 1.015 (menetap pada satu titik menunjukkan kerusakan ginjal berat)
 - d) Osmolalitas : kurang dari 350 mOsm/kg menunjukkan kerusakan tubular
 - e) Protein : derajat tinggi proteinuria (3+ s/d 4+)
- 2) Darah
- a) BUN/ Kreatinin : meningkat (10 mg/dL)
 - b) Hemoglobin (Hb) : menurun atau anemia, biasanya Hb kurang dari 7-8 g/dL
 - c) Kalium : peningkatan sehubungan dengan retensi sesuai dengan perpindahan selular atau asidosis/ pengeluaran jaringan. Kadar kalium 6,5 mEq atau lebih besar
 - d) Natrium : hipernatremia/ hiponatremia
 - e) Magnesium/fosfat : meningkat
 - f) Kalsium : menurun (Marilyn E. Doenges dkk, 2000)

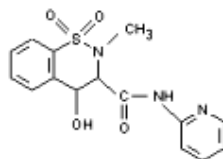
2. Induksi Gentamisin dan Piroksikam

Penurunan fungsi ginjal dapat dipengaruhi oleh obat-obatan seperti antibiotik golongan aminoglikosida dan obat golongan NSAID (Mueller, 2005). Gentamisin adalah suatu golongan antibiotik aminoglikosida yang digunakan untuk terapi infeksi bakteri (Poormoosavi *et al.*, 2010) yang bersifat bakterisida terutama bakteri Gram negatif (Walker and Shah, 1988). Pemusnahan bakteri dan durasi efek tergantung dari konsentrasi obatnya. Salah satu efek samping dari aminoglikosida adalah nefrotoksik (Upaganlawar, *et al.*, 2006) jika dikonsumsi secara oral maupun rektal pada jangka panjang (Goodman dan Gilman, 2007).



Gambar 1. Struktur gentamisin (Goodman dan Gilman, 2008)

Aminoglikosida merupakan kation yang sangat polar sehingga diabsorpsi sangat buruk pada saluran gastrointestinal (Katzung, 2004). Antibiotik jenis ini diekskresikan melalui filtrasi glomerulus dan sebagian direabsorpsi kembali oleh tubulus proksimal. Golongan obat ini dapat menghambat berbagai fosfolipase, sfingomielinase, dan ATPase serta mengubah fungsi mitokondria dan ribosom. Karena, aminoglikosida merupakan kationik yang mampu bereaksi dengan fosfolipid anionik obat-obatan ini dapat mengganggu pembentukan autakoid asal membran dan *second messenger* intraselular seperti prostaglandin, fosfat-fosfat inositol, dan diasilgliserol. Kekacauan metabolisme prostaglandin dapat menggambarkan hubungan antara kerusakan tubulus dan berkurangnya filtrasi glomerulus (Goodman dan Gilman, 2008).



Gambar 2. Struktur piroksikam (Goodman dan Gilman, 2008)

Piroksikam merupakan salah satu obat golongan NSAIDs (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*), pemberian peroral akan meningkatkan absorpsinya (Knoshnegah *et al.*, 2009). Obat ini bekerja pada *Proximal convoluted tubule*. Mekanismenya dengan cara menghambat COX-2 secara tidak selektif, sehingga akan menghambat COX-1 yang merupakan enzim yang mensintesis prostaglandin dari asam arakidonat, sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan kerusakan ginjal yang reversibel (Ejaz *et al.*, 2004).

Keparahan kerusakan ginjal juga dapat disebabkan karena lamanya frekwensi pemberian antara kombinasi obat golongan NSAID dengan aminoglikosida (Hosaka *et al.*, 2004). Suatu penelitian membuktikan bahwa indikator biokimia ginjal seperti serum kreatinin dan urea dapat berubah karena pemberian gentamisin. Selain itu stres oksidatif atau ketidakseimbangan antioksidan dan oksidan juga memiliki keterlibatan dalam konformasi kerusakan ginjal (Upaganlawar *et al.*, 2006). Senyawa radikal bebas dihasilkan karena denaturasi protein lipid dan kerusakan DNA, luka seluler dan nekrosis melalui beberapa mekanisme termasuk peroksidasi membran (Poormoosavi *et al.*, 2010). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sukandar *et al.* (2011), gentamisin dan piroksikam digunakan untuk menginduksi gagal ginjal pada tikus.

3. Sarang Semut

a. Sarang Semut

Sarang semut merupakan anggota famili Rubiaceae, dan dapat berasosiasi dengan semut. Tumbuhan ini tersebar dari hutan dan pohon–pohon pinggir pantai pada ketinggian 2400 m di atas permukaan laut. Taksonomi tumbuhan sarang semut dapat dijelaskan sebagai berikut: (Subroto & Saputro, 2006)

Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Lamiidae</i>
Ordo	: <i>Rubiales</i>
Famili	: <i>Rubiaceae</i>
Genus	: <i>Myrmecodia</i>
Species	: <i>Myrmecodia tuberosa</i> (non Jack) Bl
Nama daerah	: Sarang semut (Indonesia timur). Urek-urek Polo (pulau Jawa) (Alam dan Waluyo, 2006).

b. Kandungan

Sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) mengandung senyawa-senyawa kimia golongan flavonoid dan tanin. Flavonoid merupakan golongan senyawa bahan alam dari senyawa fenolik yang banyak merupakan pigmen tumbuhan. Fungsi flavonoid dalam tubuh manusia adalah sebagai antioksidan. Bila jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih maka dibutuhkan antioksidan yang berasal dari luar tubuh seperti flavonoid, vitamin A, vitamin C dan E (Praptiwi *et al.*, 2006).

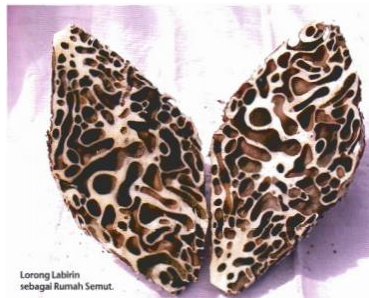
Tabel 1. Komposisi sarang semut per 100 g.

No	Parameter	Nilai
1.	Energi	350,52 kkal
2.	Kadar air	4,54 gram
3.	Kadar abu	11,13 gram
4.	Kadar lemak	2,64 gram
5.	Kadar protein	2,75 gram
6.	Kadar karbohidrat	78,94 gram
7.	Tokoferol	31,34 mg
8.	Total fenol	0,25 gram
9.	Kalsium	0,37 gram
10.	Natrium (Na)	68,58 mg
11.	Kalium (K)	3,61 gram
12.	Seng (Zn)	1,36 mg
13.	Besi (Fe)	29,24 mg
14.	Fosfor (P)	0,99 gram
15.	Magnesium (Mg)	1,50 gram

(Mangan, 2009)

c. Deskripsi

Tumbuhan sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) tersebar dari hutan dan pohon – pohon pinggir pantai pada ketinggian 2400 m di atas permukaan laut dan Paling banyak ditemukan di padang rumput. Tumbuhan sarang semut jarang ditemukan di hutan tropis dataran rendah tetapi banyak ditemukan di hutan dan daerah pertanian terbuka dengan ketinggian sekitar 600 m dpl (Subroto & Saputro, 2006). Tumbuhan ini bukan sarang yang dibuat oleh koloni semut-semut (Alam dan Waluyo, 2006). Sarang semut merupakan tumbuhan epifit dari familia Rubiaceae yang menempel pada pohon besar, batang bagian bawah menggelembung berisi rongga-rongga yang disediakan sebagai sarang semut tertentu (Simanjuntak *et al.*,2010). Rongga-rongga tersebut dapat menarik perhatian koloni semut dan terjadi simbiosis mutualisme yaitu tanaman memberikan rumah serta nutrisi bagi semut sebaliknya semut akan memberikan perlindungan ancaman dari herbivora. Secara umum morfologinya terdiri dari umbi, batang dan daun (Subroto dan Saputro, 2006).



Gambar 3. Tanaman sarang semut

4. Flavonoid

Flavonoid dapat ditemukan pada sayur-sayuran, buah-buahan kacang-kacangan, biji-bijian dan tanaman salah satunya sarang semut (Middleton, *et al.*, 2011). Pada penelitian Soeksmanto *et al* (2010) kandungan yang sarang semut dalam ekstrak etanol adalah senyawa flavonoid, saponin dan tannin. Selain itu, dikemukakan juga pada penelitian yang dilakukan oleh Hertiani (2010) bahwa kandungan yang terdapat pada sarang semut adalah flavonoid dan alkaloid dengan deteksi KLT (Kromatografi Lapis Tipis).

Senyawa flavonoid merupakan antioksidan yang sangat penting dalam menetralkan dan menghancurkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan juga merusak biomolekul di dalam tubuh yang akhirnya dapat memicu terjadinya penyakit degeneratif (Silalahi, 2002). Antioksidan secara endogenik terdapat dalam tubuh dan jumlahnya hanya sedikit. Bila jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih maka dibutuhkan antioksidan yang berasal dari luar tubuh seperti flavonoid, vitamin A, vitamin C dan E (Praptiwi *et al.*, 2006). Mekanisme kerja antioksidan adalah: 1. berinteraksi langsung dengan oksidan, radikal bebas; 2. mencegah pembentukan jenis oksigen reaktif; 3. Memperbaiki kerusakan yang timbul (Ong *et al*, 1995).

5. Ureum

Ureum adalah suatu molekul kecil yang mudah terdifusi ke dalam cairan ekstrasel, tetapi pada akhirnya dipekatkan dalam urin dan diekskresi. Keseimbangan nitrogen dalam keadaan mantap akan diekskresikan ureum kira-kira 25 mg per hari (Hines, 2013). Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme nitrogen yang penting pada manusia, yang disintesa dari amonia, karbon dioksida dan nitrogen amida aspartat. Konsentrasi urea dalam plasma darah terutama menggambarkan keseimbangan antara pembentukan urea dan katabolisme protein serta ekskresi urea oleh ginjal (Wahyono, dkk, 2007).

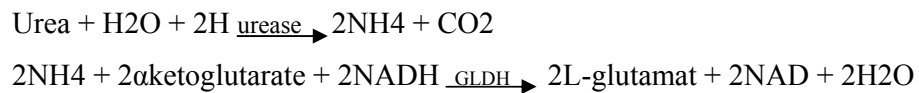
Gangguan fungsi ginjal menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun dan mengakibatkan ekskresi urea terganggu (Rubenstein *et al*, 2008). Urea difiltrasi oleh glomerulus dan akan diekskresi bersama urin (Bijanti, 2009). Menurut Guyton *and* Hall (1997), parameter kerusakan fungsi ginjal dapat diketahui dengan pemeriksaan kadar urea dalam darah atau serum (BUN), kadar kreatinin dalam serum, (*Glomerulus Filtration Rate* = GFR), *clearance* kreatinin, dan *clearance* urea. Pada penelitian ini digunakan pemeriksaan BUN dengan alasan karena kadar BUN menggambarkan keseimbangan antara pembentukan urea dan katabolisme protein serta ekskresi urea oleh ginjal. Ekskresi urea merupakan fungsi ginjal yang terpenting (Harper, 1983).

6. Metode Penetapan Ureum

Metode penetapannya adalah dengan mengukur kadar nitrogen. Di Amerika Serikat hasil penetapan disebut sebagai nitrogen ureum dalam darah (*Blood Urea Nitrogen*, BUN). Kadar ureum dalam serum/plasma mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Peningkatan BUN umumnya menunjukkan penurunan pada fungsi ginjal (Horne dan Swearingen, 2001). Dalam serum normal konsentrasi BUN adalah 8-25 mg/dl, dan kadar ureum dalam serum normal adalah 10-50 mg/dl (Gheorghide, *et al*, 2005).

Pemeriksaan kadar ureum dapat dilakukan dengan metode *enzymatic UV test*, colorimetri dan *UV Auto Fast Rate*. Pada penelitian digunakan metode enzimatik dengan menggunakan reagen kit untuk pemeriksaan urea. Kelebihan dari metode enzimatik yaitu mudah, murah, cepat, serta presisi dan akurasi tinggi (Isselbacher *et al.*, 1999).

Reaksi penetapan kadar urea:



E. Landasan Teori

Sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) merupakan tanaman yang memiliki banyak khasiat diantaranya sebagai obat herbal, kanker/tumor (Sumarno, 2010), jantung, wasir, migraen, TBC, reumatik, stroke, maag, gangguan fungsi ginjal, prostat, melancarkan dan meningkatkan ASI. Sarang semut mengandung flavonoid, tannin dan polifenol (Simanjuntak, 2010). Pada penelitian Soeksmanto *et al* (2010) kandungan yang sarang semut dalam ekstrak etanol adalah senyawa flavonoid, saponin dan tannin. Selain itu, dikemukakan juga pada penelitian yang dilakukan oleh Hertiani (2010) bahwa kandungan yang terdapat pada sarang semut adalah flavonoid dan alkaloid dengan deteksi KLT (Kromatografi Lapis Tipis). Flavonoid yang merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam tanaman sarang semut (Simanjuntak, 2010) mempunyai berbagai macam aktifitas biologis (Tringali, 2001) dan farmakologi, antara lain sebagai antioksidan dan antiproliferatif terhadap kanker, gangguan jantung dan inflamasi (Midleton *et al*,

2001). Senyawa antioksidan bekerja dengan cara mengikat radikal bebas didalam tubuh sehingga terjadi keseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang dapat memperbaiki sel-sel yang rusak akibat stres oksidatif dan menghasilkan radikal yang stabil (Miller, 1996). Pada tikus yang diinduksi gentamisin menggunakan tingkat stres oksidatif yang tinggi (Hosaka *et al.*, 2004).

F. Hipotesis

Infusa sarang semut (*Myrmecodia tuberosa*) dapat menurunkan kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) pada tikus putih jantan yang diberikan bersamaan dengan gentamisin-piroksikam.