

[ARTIKEL REVIEW]

## POTENCY OF CITRUS (*Citrus aurantium*) WATER AS INHIBITOR CALCIUM LITHOGENESIS ON URINARY TRACT

Tiara Anggraini

Faculty of Medicine, Universitas Lampung

### Abstract

According to result from Riset Kesehatan Dasar on 2013, urolithiasis is often found in Indonesian. There are some variant of urolithiasis, calcium stones are most commonly found in civilization. Citrus (*Citrus aurantium*) has contain active substances such as citrate, magnesium, and calium which can inhibit lithogenesis in urinary tract. Many studies has been researched on in vivo and in vitro using urine synthetic which adding citrus water and it profen can inhibiting lithogenesis significantly, consuming citrus water showed increase of oxalate excretion and also in experimental animals which treated with etylen glycol, ammonium chloride after that adding administration of citrus water showed that deposits of calcium oxalate crystal were not present in the rat kidney cortex and parenchyma. The main mechanism of active substances are binding to another substance which binded with calcium so it made water-soluble salt and there is no calcium precipitation as lithogenesis precursor.

**Keyword:** *Citrus aurantium* Water, Inhibitor Lithogenesis

### Abstrak

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, batu saluran kemih atau urolitiasis merupakan penyakit yang cukup sering dijumpai di Indonesia. Terdapat beberapa jenis batu saluran kemih, salah satu nya adalah batu kalsium yang paling sering di temukan. Jeruk nipis (*Citrus aurantium*) mengandung zat aktif antara lain sitrat, magnesium, dan kalium yang secara aktif dapat menghambat pembentukan batu kalsium pada saluran kemih. Berbagai penelitian yang telah dilakukan secara in vivo dan in vitro dengan menggunakan urin sintesis yang diberi air jeruk nipis terbukti dapat menghambat pembentukan batu kalsium secara bermakna, dengan mengkonsumsi air jeruk nipis menunjukkan peningkatan ekskresi oksalat serta pada penelitian pada hewan coba yang diinduksi etilen glikol, amonium klorida lalu diberi air jeruk nipis menunjukkan tidak adanya deposit dari kristal kalsium oksalat pada korteks dan parenkim ginjal secara histologis. Mekanisme dari zat aktif tersebut adalah dengan berikatan dengan zat lain yang terikat pada kalsium sehingga membentuk garam yang larut air dan tidak terbentuk endapan kalsium sebagai pembentuk batu.

**Kata Kunci:** Air *Citrus aurantium*, Inhibitor Litogenesis

...

Korespondensi : Tiara Anggraini | tiaraagr@yahoo.com

### Pendahuluan

Penyakit ginjal adalah kelainan yang mengenai organ ginjal yang timbul akibat berbagai faktor misalnya infeksi, tumor, kelainan bawaan, penyakit metabolik atau degeneratif, dan lain-lain. Hasil survei Departemen Kesehatan menyatakan bahwa di Indonesia penyakit ginjal yang cukup sering dijumpai antara lain adalah penyakit gagal ginjal dan batu ginjal.<sup>1</sup>

Prevalensi kejadian penyakit batu diperkirakan sekitar 13% terjadi pada

laki-laki dewasa dan 7% terjadi pada perempuan dewasa. Berdasarkan data yang dikumpulkan dari rumah sakit di seluruh Indonesia pada tahun 2002 adalah sebesar 37.636 kasus baru, dengan jumlah kunjungan sebesar 58.959 orang. Sedangkan jumlah pasien yang dirawat adalah sebesar 19.018 orang, dengan jumlah kematian adalah sebesar 378 orang.<sup>2</sup>

Berdasarkan komposisinya, batu ginjal dapat terbentuk dari beberapa



zat, tersering yaitu kalsium oksalat yang terbentuk ketika urin dalam keadaan asam atau pH rendah, selain itu juga dapat terbentuk dari kalsium posfat yang terbentuk ketika urin dalam keadaan basa atau pH tinggi, lalu batu juga dapat terbentuk dari kalsium oksalat yang bercampur dengan kalsium fosfat dalam bentuk hidroksiapatit, kalsium fosfat monohidrat, magnesium amonium fosfat, asam urat yang menjadi batu ketika urin pada keadaan asam yang persisten dan adanya diet tinggi purin, sistin yang membentuk batu karena ada nya pengaruh dari faktor genetik, dan batu dengan komposisi lain misalnya santin dan silikat. Walaupun batu kalsium fosfat monohidrat sangat jarang ditemukan, batu-batu lain yang mengandung kalsium merupakan penyebab (66%) dari keseluruhan kasus batu ginjal.<sup>3</sup>

Salah satu tumbuhan yang diduga mampu mencegah kekambuhan pada pasien pasca operasi batu ginjal dan menghambat pembentukan batu ginjal khususnya jenis batu kalsium adalah jeruk nipis. Beberapa zat yang terkandung dalam air buah tersebut diduga mampu mempunyai efek urolitikum.<sup>4,5</sup>

Tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantium*) tersebar hampir diseluruh provinsi di Indonesia. Pada tahun 1998-2004, luas panen dan produksi buah jeruk di Indonesia mengalami peningkatan yang cukup pesat yaitu masing-masing 17,9% dan 22,4%. Pada tahun 2004, luas panen jeruk telah mencapai 70.000 ha dengan total produksi sebesar 1.600.000 ton, sekaligus menempatkan posisi Indonesia sebagai negara penghasil utama jeruk dunia ke-13 setelah

Vietnam. Dengan produksi yang besar ini perlu penanganan dengan baik agar buah dapat dimanfaatkan dengan baik.<sup>6</sup>

Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui potensi air buah jeruk nipis dalam menghambat pembentukan batu ginjal serta mengetahui mekanisme zat yang terdapat pada air buah jeruk nipis dalam menghambat pembentukan batu ginjal khususnya batu kalsium.

## DISKUSI

### Kandungan Jeruk Nipis

Jeruk nipis mengandung 87,6% air yang terdiri dari karbohidrat, protein, lemak, mineral dan asam sitrat yang kadarnya sepuluh kali lebih besar dibandingkan dengan jenis jeruk lainnya (Tabel 1).<sup>7</sup> Diantara zat-zat tersebut dipercaya mampu menghambat pembentukan batu ginjal khususnya batu kalsium (Tabel 2).<sup>8,9</sup>

**Tabel 1.** Kandungan Zat dalam 100 gram jeruk nipis.<sup>7</sup>

| Komponen    | Kadar     |
|-------------|-----------|
| Air         | 86 gram   |
| Karbohidrat | 12,4 gram |
| Protein     | 0,8 gram  |
| Lemak       | 0,1 gram  |
| Asam sitrat | 7-7,6%    |
| Asam folat  | 11µg      |
| Vitamin A   | 22 IU     |
| Vitamin B1  | 0,04 mg   |
| Vitamin C   | 27 mg     |
| Vitamin E   | 0,15mg    |
| Fe          | 0,6 mg    |
| Fosfor      | 22 mg     |
| Kalium      | 138 mg    |
| Natrium     | 2mg       |
| Magnesium   | 8 mg      |
| Mangan      | 0,03 mg   |
| Zink        | 0,06 mg   |



**Tabel 2.** Zat yang dapat menghambat pembentukan batu kalsium.<sup>8,9</sup>

| Kandungan aktif | Fungsi                                                      |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| Asam sitrat     | Mengikat kalsium yang berikatan dengan oksalat atau fosfat  |
| Magnesium       | Menghancurkan ikatan antara kalsium dan oksalat atau fosfat |
| Kalium          | Menghancurkan ikatan antara kalsium dan oksalat atau fosfat |

### Jeruk Nipis dalam Menghambat Pembentukan Batu Kalsium

Lebih dari 66% kasus batu ginjal disebabkan oleh batu jenis kalsium. Batu tersebut terbentuk dari endapan kalsium yang disebabkan oleh keadaan hiperkalsiuria atau kelebihan kadar kalsium dalam urin. Hiperkalsiuria berdasarkan penyebab dibagi menjadi hiperkalsiuria absorptif terjadi karena adanya peningkatan absorpsi kalsium melalui usus, hiperkalsiuria renal karena adanya gangguan reabsorpsi kalsium melalui tubulus ginjal, dan hiperkalsiuria resorptif karena adanya peningkatan resorpsi kalsium tulang. Keadaan tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain faktor intrinsik yang terdiri dari hereditas, umur dan jenis kelamin serta faktor ekstrinsik yang terdiri dari geografi, iklim dan temperatur, pekerjaan, asupan air dan diet tinggi kalsium meningkatkan insiden terjadinya batu kalsium.<sup>10,11</sup>

Terdapat beberapa teori yang menjelaskan proses terbentuknya batu kalsium antara lain teori inti matriks yang menyebutkan bahwa pembentukan batu memerlukan substansi organik terutama mukopolisakarida dan mukoprotein A

yang bertindak sebagai inti sehingga mempermudah proses kristalisasi dan agregasi. Teori supersaturasi menyebutkan bahwa kenaikan substansi pembentuk batu dalam tubulus renal akan mengubah zona saturasi stabil menjadi supersaturasi, hal ini dipengaruhi oleh pH urin dan suhu urin, dengan kata lain semakin tinggi tingkat kejenuhan maka semakin mudah terbentuknya batu pada saluran kemih. Teori ketiga yaitu teori presipitasi kristalisasi atau teori nukleasi atau teori matriks yang menyebutkan bahwa perubahan pada pH urin akan mempengaruhi solubilitas dalam urin, pada kondisi asam substansi pembentuk batu seperti kalsium oksalat maupun kalsium fosfat yang kemudian akan membentuk inti dan menarik partikel lainnya sehingga ukuran batu menjadi lebih besar. Teori ke empat yaitu teori berkurangnya faktor penghambat seperti peptid fosfat, pirofosfat, poliposfat, sitrat, magnesium, kalium dan asam mukopolisakarida dapat mempermudah terbentuknya batu kalsium.<sup>12,13</sup>

Selain upaya pengobatan atau terapi pada batu ginjal khususnya batu kalsium, perlu dilakukan juga pencegahan terhadap keadaan hiperkalsiuria agar tidak terjadi pembentukan batu kalsium. Pencegahan terhadap kadar kalsium yang tinggi pada urin dapat dilakukan dengan diet rendah kalsium, konsumsi 8 gelas air perhari, aktivitas fisik yang memadai dan konsumsi buah serta sayuran yang gizinya seimbang sehingga eksplorasi terhadap bahan-bahan alam sebagai agen penurun dan penghambat pembentukan batu kalsium giat dilakukan. Salah satu jenis



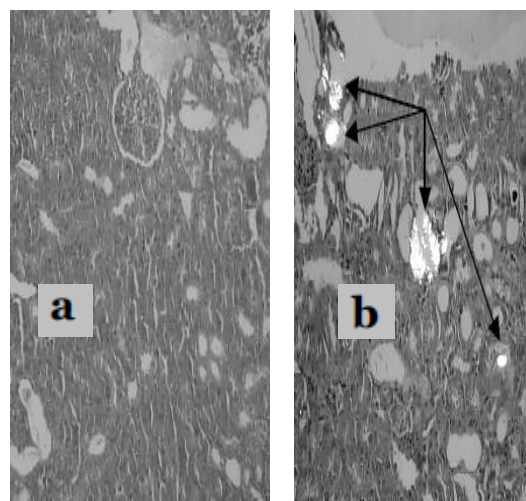
buah yang diduga dapat menghambat pembentukan batu kalsium adalah jeruk nipis.<sup>14</sup>

Banyak buah yang mengandung sitrat terutama jeruk yang penting sekali untuk mencegah timbulnya batu saluran kemih, karena sitrat merupakan inhibitor yang paling kuat. Dari penelitian diketahui kadar sitrat dalam jeruk nipis sepuluh kali lebih tinggi yaitu sekitar 7-7,6% dan dapat mencapai 8% pada bobot kering atau 677 mg/10 ml air perasan jeruk nipis dibandingkan dengan air perasan jeruk lemon yang hanya memiliki kadar sitrat sebesar 494mg/10ml. Berdasarkan penelitian diketahui bahwa sitrat merupakan inhibitor kuat yang bekerja menghambat proses pembentukan batu kalsium melalui proses nukleasi dengan mengikat kalsium bebas dalam urin. Sitrat jika berikatan dengan ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) membentuk garam kalsium sitrat atau kalsium posfat. Hal ini menyebabkan kristal kalsium jumlahnya berkurang.<sup>15,16,17</sup>

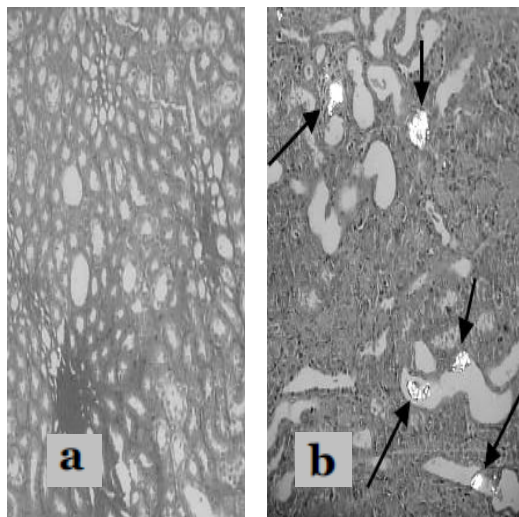
Pada penelitian yang dilakukan Oussama *et al* secara in vivo pada laki-laki berusia 28 tahun yang tidak memiliki riwayat batu ginjal, tidak mengkonsumsi obat ataupun suplemen. Diminta untuk mengkonsumsi air 300 ml setiap hari sebanyak 3 kali sehari selama 5 hari setelah itu di minta untuk meminum 300 ml air jeruk nipis dengan frekuensi yang sama, kemudian urin pagi di ambil dan penelitian secara in vitro dengan menggunakan urin sintesis dengan metode turbidimetri untuk melihat ada tidaknya kristalisasi kalsium oksalat. Dari penelitian tersebut didapatkan pada metode in vitro terjadi peningkatan laju hambat dari kristalisasi kalsium oksalat secara

bertahap seiring dengan peningkatan konsentrasi air jeruk nipis yang diberikan sedangkan pada metode in vivo efek semakin besar konsentrasi sitrat akan menyebabkan peningkatan ekskresi dari oksalat.<sup>18</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Touhami *et al* secara in vitro dengan menggunakan hewan coba yaitu tikus yang diinduksi dengan etilen glikol atau amonium klorida untuk meningkatkan kadar kalsium pada ginjal lalu dihambat dengan pemberian air jeruk nipis. Secara histologis, pada tikus yang diinduksi etilen glikol atau amonium klorida saja memperlihatkan deposit dari kristal kalsium oksalat pada semua bagian ginjal, tetapi deposit tersebut tidak terlihat pada tikus yang diberi perlakuan demikian dan juga di beri air jeruk nipis dengan konsentrasi 100%, 75% dan 50%.<sup>19</sup>



**Gambar 2.** Kristalisasi pada korteks ginjal tikus. a: jaringan ginjal tikus yang di induksi etilen glikol, amonium klorida dan diberi 100% air jeruk nipis. b: jaringan ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida. Pembentukan kristal pada korteks ginjal ditunjukkan dengan panah pada gambar b. Preparat dilihat dengan menggunakan mikroskop optikal BX41 pada perbesaran 100x.<sup>19</sup>



**Gambar 3.** Kristalisasi pada parenkim ginjal tikus. a: jaringan ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol, amonium klorida dan diberi 100% air jeruk nipis. b: jaringan ginjal tikus yang diinduksi etilen glikol dan amonium klorida. pembentukan kristal pada parenkim ginjal tikus ditunjukkan dengan panah pada gambar b. Dilihat dengan menggunakan mikroskop optikal BX41 pada perbesaran 100x.<sup>19</sup>

Selain itu air jeruk nipis juga mengandung magnesium sebesar 2,8 gram dan kalium sebesar 138 mg. Magnesium dan kalium berperan sebagai inhibitor pada proses pembentukan batu mulai dari teori inti matriks dengan cara mengikat kalsium bebas dalam urin. Ion magnesium ( $Mg^{2+}$ ) maupun ion kalium ( $K^+$ ) akan berikatan dengan oksalat, membentuk garam magnesium oksalat maupun kalium oksalat sehingga jumlah oksalat yang berikatan dengan kalsium ( $Ca^{2+}$ ) untuk membentuk kalsium oksalat akan menurun. Selain itu kalium memiliki mekanisme kerja yaitu membantu meningkatkan adsorpsi kalsium dalam tubuh sehingga kadar kalsium dalam urin berkurang. Daya melarutkan kalium terhadap kalsium oksalat maupun posfat disebabkan oleh letak magnesium dan kalium dalam deret

volta sebelum letak kalsium, sehingga kalium akan menyingkirkan kalsium untuk bergabung dengan karbonat, fosfat, oksalat, atau urat dan senyawa kalsium menjadi larut.<sup>20,21,22</sup>

## SIMPULAN

Air jeruk nipis berpotensi sebagai penghambat pembentukan batu ginjal jenis batu kalsium berdasarkan penelitian sebelumnya secara in vivo dan in vitro. Mekanisme utama yaitu menghambat pembentukan batu kalsium melalui reaksi pemutusan ikatan antara kalsium oksalat maupun kalsium posfat oleh sitrat, kalium dan magnesium sehingga pada akhir reaksi akan terbentuk senyawa garam yang larut air, endapan kalsium tidak terbentuk dan tidak terbentuk batu saluran kemih jenis batu kalsium.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes. Laporan riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
2. HTAI. Penggunaan extracorporeal shockwave lithotripsy pada batu saluran kemih. Jakarta: Health Technology Assasement Indonesia; 2005.
3. Penniston K. Citric acid and kidney stone [internet]. 2014. [disitasi 2014 Sept 02]. Tersedia dari: [https://www.uwhealth.org/files/uwhealth/docs/pdf/kidney\\_citric\\_acid.pdf](https://www.uwhealth.org/files/uwhealth/docs/pdf/kidney_citric_acid.pdf)
4. NIDDK. Diet for kidney stone prevention. United State: National Institute Of Diabetes And Digestive And Kidney Disease; 2009.
5. Winston D. Herbal and nutritional treatment for renal disease. Journal of the American Herbalists Guild. 2013;10(2):62-73.
6. Sukarsa. Manfaat buah-buahan sebagai obat keluarga. Unsoed e-Repository [internet]. 2014. [disitasi 2014 Sept 02]. Tersedia dari: <http://bio.unsoed.ac.id/en/3773-manfaat-buah-buahan-sebagai-obat-keluarga>.
7. Deptan. Nilai gizi buah yang terkandung dalam jenis buah tertentu per 100 gram





- buah. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian; 2010.
8. Basavaraj DR, Biyani CS, Browning AJ, Cartledge JJ. The role of urinary kidney stones inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones. European Association of Urology. 2007;(5):126-36.
  9. Jawalekar S, Survey VT, Bhutay AK. Inhibition efficiency of urine towards stone forming minerals. International Journal of Pharma Sciences and Research. 2010;1(1):23-7.
  10. Lina N. Faktor-faktor risiko kejadian batu saluran kemih pada laki-laki (studi kasus di RS Dr. Kariadi, RS Roemani dan RSI Sultan Agung Semarang) [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
  11. Nordin BEC, Smith DA. Citric acid excretion in renal stones disease and in renal tubular acidosis. British Journal of Urology. 2008;35(4):438-44.
  12. Purnomo BB. Dasar-dasar urologi. Edisi Ke-3. Jakarta: Sagung Seto. hlm.89-93; 2012.
  13. Zuckerman JM, Assimos DG. Hipocitraturia: pathophysiology and medical management. Reviews In Urology. 2009;11(3):134-44.
  14. Joshi VS, Joshi MJ. Influence of inhibition of citric acid and lemon juice to the growth of calcium hydrogen phosphate dihydrate urinary crystals. Indian Journal of Pure and Applied Physics. 2003;41:183-92.
  15. Penniston KL, Nakada SY, Holmes RP, Assimos DG. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially available fruit juice product. J endourol. 2008;22(3):567-70.
  16. Resolu M, Arslan M, Resolu EB, Gulpinar MT, Adam G, Sancak EB, et al. Comparison of individuals consuming natural spring water and tap water in terms of urinary tract stone disease. Arhivio Italiano di Urologia e Andrologia. 2014;86(3):217-8.
  17. Malhotra KK. Medical aspect of renal stones. Journal Indian Academy Of Clinical Medicine. 2008;9(4):282-6.
  18. Oussama A, Touhami M, Mbarki M. In vitro and in vivo study of effect of lemon juice on urinary lithogenesis. Arch. Esp. Urol. 2005;58(10): 1.087-92.
  19. Touhami M, Laroubi A, Elhabazi K, Loubna F, Zrara I, Eljahiri Y et al. Lemon juice has protective activity in a rat urolithiasis model. BMC Urology. 2007;7(18):1-10.
  20. Zerwekh JE, Odvina CV, Wuermser LA, Pak CYC. Reduction of renal stone risk by potassium-magnesium citrate during 5 weeks of bed rest. The Journal Of Urology. 2007;177:2179-84.
  21. Joseph KC, Parekh BB, Joshi MJ. Inhibition of growth of urinary type calcium hydrogen phosphate dihydrate crystal by tartaric acid and tamarind. Current Science. 2005;88(8):1232-9.
  22. Finkeilstein VA, Goldfarb DS. Strategies for preventing calcium oxalate stones. CMAJ. 2006;174(10):1407-9.

