

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* Linn)

#### 1. Deskripsi Tanaman

Jika dilihat dari taksonominya, maka tanaman manggis dapat, diklasifikasikan ke dalam:

Divisi : Spermatophyta  
Klas : Angiospremae  
Sub-klas : Dicotyledonae  
Ordo : Thalamiflora  
Famili : Guttiferales  
Genus : Guttiferae  
Spesies : *Garcinia mangostana* (Bahri *et al.*, 2012)

Setelah diteliti kulit buah manggis ternyata mengandung sumber melimpah dari kelas polifenol yakni xanthone. Senyawa xanthone yang telah teridentifikasi adalah mangostin, trapezifolixanthone, tovophyllin B,  $\alpha$  dan  $\gamma$ -mangostins, garcinone B, mangostinone, mangostanol, flavonoid epicatechin, antosianin, asam folat dan tanin. Beberapa senyawa memiliki

aktivitas farmakologi misalnya antiinflamasi, antihistamin dan antioksidan (Hendra *et al.*, 2011).

## **2. Kajian Farmakologi Kulit Buah Manggis**

Penelitian melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan (Moongkarndi *et al.*, 2004). Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein dan lemak (Waji R.A & Sugrani A., 2009). Kelas polifenol yang terdapat pada xanthone memiliki kemampuan memberi atom hidrogen dengan mekanisme memutus rantai pembentuk radikal dan mengikat ion logam transisi sehingga menghambat pembentukan radikal bebas (Michael, 2013).

Senyawa xanthone, mangostin, garsinon, flavonoid dan tanin yang terkandung dalam kulit buah manggis merupakan senyawa-senyawa bioaktif fenolik. Senyawa-senyawa ini diduga berperan dalam menentukan aktivitas antioksidan pada kulit buah manggis. Kulit buah manggis yang mengandung senyawa xanthone memiliki fungsi antioksidan tinggi yang dapat dimanfaatkan untuk melindungi dan mengurangi kerusakan sel terutama yang diakibatkan oleh radikal bebas (Soedibyo, 2008).

Penelitian lain menduga bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas antiinflamasi adalah  $\alpha$ -mangostin dan  $\gamma$ -mangostin dapat berperan dalam

menghambat produksi enzim siklooksigenase (COX) yang merupakan penyebab radang (Jung *et al.*, 2006). Penelitian terhadap aktivitas antiinflamasi *in vitro* dari  $\gamma$ -mangostin terhadap sintesa prostaglandin-ekstradiol<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dan siklooksigenase (COX) dalam sel glioma tikus. Kedua senyawa dan enzim tersebut merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi.  $\gamma$ -mangostin menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE<sub>2</sub> dalam mikrosomal, ada kemungkinan menghambatan pada jalur COX. Pada percobaan enzimatik *in vitro*, senyawa ini mampu menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2.  $\gamma$ -mangostin menghambat ekspresi protein dan mRNA COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, namun tidak berefek terhadap ekspresi protein COX-1 (Nakatani *et al.*, 2004).

Dalam reaksi alergi, komponen utama yang mengambil peran penting adalah sel mast, beserta mediator-mediator yang dilepaskannya yaitu histamin dan serotonin. Alergi disebabkan oleh respon imunitas terhadap suatu antigen ataupun alergen yang berinteraksi dengan limfosit B yang dapat memproduksi imunoglobulin E (IgE). IgE yang diproduksi kemudian menempel pada reseptor Fc pada permukaan membran sel mast. Setelah adanya interaksi kembali antara antigen-antibodi, akan merangsang sel mast untuk melepaskan histamin (Sudoyo, 2009). Senyawa aktif yang berperan adalah  $\alpha$ -mangostin didapatkan bahwa senyawa tersebut sebagai pemblok reseptor histaminergik khususnya H<sub>1</sub>, sedangkan  $\gamma$ -mangostin sebagai pengeblok reseptor serotoninergik khususnya 5-hidroksitriptamin 2A atau 5HT<sub>2A</sub> (Mongkardi *et al.*, 2004).

### 3. Radikal Bebas dan Aktivitas Antioksidan

Radikal merupakan suatu molekul yang memiliki satu elektron tidak berpasangan di orbital terluar atau senyawa yang sangat tidak stabil karena struktur atom atau molekulnya tersebut. Akibatnya, radikal bebas menjadi sangat reaktif dikarenakan berusaha mencoba untuk berpasangan dengan atom atau molekul lain, atau bahkan elektron tunggal, untuk menciptakan senyawa yang stabil (Wu & Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005). Salah satu yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas adalah oksigen ( $O_2$ ). Oksigen sangat penting bagi kehidupan manusia namun juga dapat bersifat toksik. Atom  $O_2$  adalah biradikal, yang berarti atom  $O_2$  mempunyai 2 elektron tunggal dalam orbital yang berbeda. Kedua elektron ini tidak dapat melintasi orbital yang sama karena memiliki putaran paralel, yakni berputar dengan arah yang sama (Wu dan Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005).

Oksigen mampu menerima 4 elektron, yang akan direduksi menjadi 2 molekul air. Ketika  $O_2$  menerima 1 elektron, superoksida terbentuk. Superoksida masih menjadi radikal karena masih mempunyai 1 elektron yang tidak berpasangan. Ketika superoksida menerima 1 elektron, superoksida tereduksi menjadi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida kemudian tereduksi menjadi radikal hidroksil. Produk akhir dari proses ini adalah  $H_2O$ . Superoksida, peroksida, dan radikal hidroksil dikategorikan sebagai ROS (*Reactive Oxygen Species*). Sumber utama produksi ROS dalam sel adalah mitokondria karena sekitar 80%–90%  $O_2$  yang masuk

digunakan oleh mitokondria untuk membentuk ROS (Wu & Cederbaum, 2003; Smith dkk., 2005). Maka kerusakan pada ginjal khususnya tubulus ginjal dapat terjadi karena didalam tubulus banyak terdapat mitokondria (Guyton & Hall, 2007)

Radikal hidroksil mungkin adalah ROS yang paling poten. ROS mencetuskan ikatan silang protein diperantarai sulfhidril, menyebabkan peningkatan kecepatan degradasi atau hilangnya aktivitas enzimatik. Reaksi ROS juga dapat secara langsung menyebabkan fragmentasi polipeptida. ROS yang berlebihan dapat merusak lipid, protein, atau DNA, dan menginhibisi fungsi normal sel (Smith dkk., 2005). ROS juga dapat memodulasi ekspresi gen, adhesi sel, metabolisme sel, siklus sel, dan kematian sel. Kejadian-kejadian tersebut dapat menginduksi kerusakan oksidatif DNA yang nanti dapat meningkatkan kerusakan kromosom yang berhubungan dengan transformasi sel. ROS juga mengaktifasi jalur sinyal seluler, dengan terbentuknya *Reactive Oxygen Intermediates* (ROI) (Nathan & Ding, 2010).

Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan serta dapat menunda dan mencegah proses oksidasi lipid yang dapat menyebabkan keseimbangan antara prooksidan dan antioksidan. Antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis dan antioksidan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis bekerja menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutuskan reaksi berantai (polimerisasi), kemudian mengubahnya menjadi produk yang

lebih stabil, sehingga antioksidan kelompok ini disebut juga *chain-breaking-antioxidant* (Winarsi, 2007). Enzim katalase dan glutathion peroksidase bekerja dengan cara mengubah  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$  dan  $O_2$  sedangkan enzim superoksida dismutase (SOD) bekerja dengan cara mengkatalisis reaksi dismutasi dari radikal anion superoksida menjadi  $H_2O_2$  (Winarsi, 2007).

Antioksidan non-enzimatis bekerja secara preventif, dimana terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara dirusak pembentukannya (Winarsi, 2007). Mekanisme kerja antioksidan memiliki dua fungsi. Fungsi pertama merupakan fungsi utama dari antioksidan yaitu sebagai pemberi atom hidrogen disebut sebagai antioksidan primer. Senyawa ini dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipid atau mengubahnya ke dalam bentuk lebih stabil dibandingkan dengan radikal lipid.

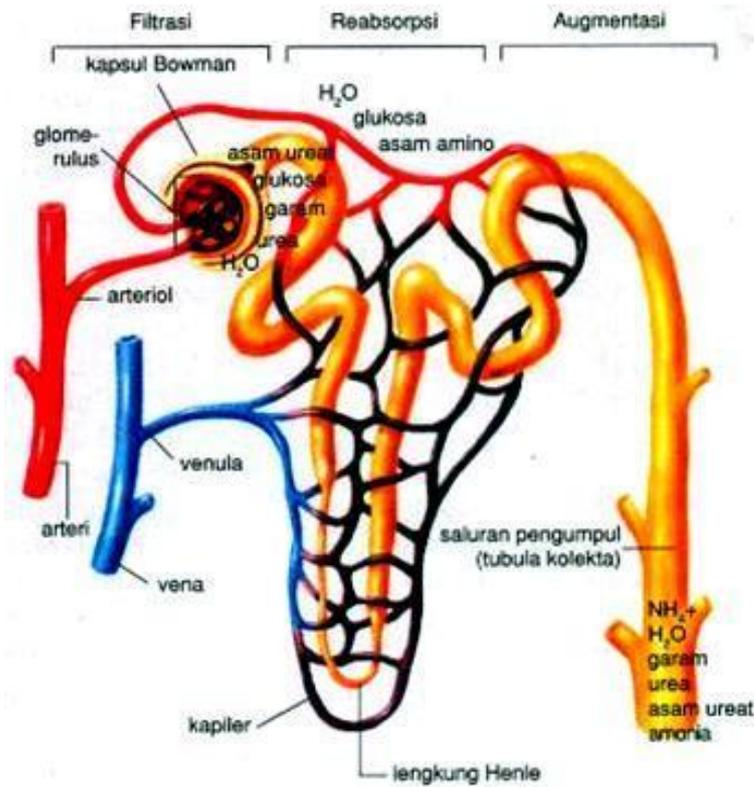
Fungsi kedua yaitu memperlambat laju autooksidasi yaitu dengan mengubah radikal lipid ke bentuk lebih stabil. Penambahan antioksidan primer dengan konsentrasi rendah pada lipid dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lipid dan protein. Penelitian tentang aktivitas antioksidan dari semua senyawa kandungan kulit buah manggis dan menunjukkan aktivitas poten adalah: 8-hidroksikudraxanton, gartanin,  $\alpha$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin dan smeachxanton A (Jung *et al.*, 2006).

Penelitian juga telah dilakukan oleh Nakatani *et al* (2004) terhadap mekanisme ekstrak kulit buah manggis dengan etanol 100%, 70%, 40% dan air, diuji terhadap sintesa prostaglandin E<sub>2</sub>, pelepasan histamin serta peroksidase lipid. Ekstrak etanol 40% menunjukkan efek paling poten dalam menghambat peroksidase lipid, pelepasan histamin dan sintesa PGE<sub>2</sub>-sikloosigenase (COX).

## **B. Ginjal**

### **1. Struktur Ginjal**

Ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing terdapat di kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra torakal 12 sampai vertebra lumbal 3. Ginjal diperdarahi oleh arteri renalis yang letaknya setinggi diskus intervertebralis vertebra lumbal 1 dan vertebra lumbal 2. Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilum dan kemudian bercabang-cabang membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis dan arteriol aferen yang menuju ke kapiler glomerulus. Bila ginjal dibagi dua dari atas ke bawah, dua daerah utama yang dapat digambarkan yaitu korteks dibagian luar dan medulla di bagian dalam (Guyton & Hall, 2007). Setiap ginjal terdiri atas 1-4 juta nefron yang merupakan satuan fungsional ginjal, nefron terdiri atas korpuskulum renal, tubulus kontortus proksimal, ansa henle dan tubulus kontortus distal seperti yang terlihat pada Gambar 1 (Junqueira *et al*, 2007).



**Gambar 1.** Nefron Renal (tubulus ginjal) (Junqueira *et al*, 2007).

## 2. Fisiologi Ginjal

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi utama ginjal ada dua, yaitu fungsi ekskresi dan fungsi non ekskresi (Price SA, 2006). Komposisi dan volume cairan ekstraseluler ini dikontrol oleh filtrasi glomerulus, reabsorpsi dan sekresi tubulus (Guyton & Hall, 2007).

### 3. Mekanisme Filtrasi

Glomerulus adalah bagian kecil dari ginjal yang melalui fungsi sebagai saringan yang setiap menit kira-kira 1 liter darah yang mengandung 500ml plasma, mengalir melalui semua glomeruli dan sekitar 100 ml (10 %) disaring keluar (Guyton & Hall, 2007). Cairan yang disaring yaitu filtrasi glomerulus, kemudian mengalir melalui tubulus renalis dan sel-selnya menyerap semua bahan yang diperlukan tubuh dan meninggalkan yang tidak diperlukan. Keadaan normal semua glukosa diabsorpsi kembali, kebanyakan produk sisa buangan dikeluarkan melalui urine, diantaranya kreatinin dan ureum. Kreatinin sama sekali tidak direabsorpsi di dalam tubulus, akan tetapi sejumlah kecil kreatinin benar-benar disekresikan ke dalam tubulus oleh tubulus proksimalis sehingga jumlah total kreatinin meningkat kira-kira 20 % (Guyton & Hall, 2007)

Jumlah filtrasi glomerulus yang dibentuk setiap menit pada orang normal rata-rata 125 ml per menit, tetapi dalam berbagai keadaan fungsional ginjal normal dapat berubah dari beberapa mililiter sampai 200 ml per menit, jumlah total filtrat glomerulus yang terbentuk setiap hari rata-rata sekitar 180 liter, atau lebih dari pada dua kali berat badan total, 90 persen filtrat tersebut biasanya direabsorpsi di dalam tubulus, sisanya keluar sebagai urin (Guyton & Hall, 2007).

#### 4. Mekanisme Reabsorpsi Tubulus

Reabsorpsi tubulus merupakan proses penyerapan zat-zat yang diperlukan tubuh dari lumen tubulus ke kapiler peritubulus. Proses ini merupakan transport transepitel aktif dan pasif karena sel-sel tubulus yang berdekatan dihubungkan oleh *tight junction*. Glukosa dan asam amino direabsorpsi seluruhnya di sepanjang tubulus proksimal melalui transport aktif. Kalium dan asam urat hampir seluruhnya direabsorpsi secara aktif dan disekresi ke dalam tubulus distal. Reabsorpsi natrium terjadi secara aktif disepanjang tubulus kecuali pada ansa henle pars desenden. H<sub>2</sub>O, Cl<sup>-</sup>, dan ureum direabsorpsi dalam tubulus proksimal melalui transport pasif (Guyton & Hall, 2007).

#### 5. Mekanisme Sekresi Tubulus

Sekresi adalah proses perpindahan zat dari kapiler peritubulus kembali ke lumen tubulus. Proses sekresi yang terpenting adalah sekresi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> dan ion-ion organik. Proses sekresi ini melibatkan transportasi transepitel. Di sepanjang tubulus distal, ion H<sup>+</sup> akan disekresi ke dalam cairan tubulus sehingga dapat tercapai keseimbangan asam basa. Asam urat dan K<sup>+</sup> disekresi ke dalam tubulus distal. Sekitar 5 % dari kalium yang terfiltrasi akan dieksresikan dalam urine dan kontrol sekresi ion K<sup>+</sup> tersebut diatur oleh hormon antidiuretik (ADH) (Guyton & Hall, 2007).

## 6. Ureum

Ureum disintesis dalam hati sebagai produk sampingan metabolisme makanan dan protein endogen (Saraswati 2011). Reaksi dimulai dengan derivat asam amino oritin yang bergabung dengan satu molekul karbondioksida dan satu molekul amonia untuk membentuk zat kedua, yaitu sitrulin. Sitrulin kemudian bergabung dengan molekul amonia lain untuk membentuk arginin, yang kemudian dipecah menjadi oritin dan ureum. Ureum berdifusi dari sel hati ke cairan tubuh dan di keluarkan melalui ginjal. Oritin dipakai kembali dalam siklus berulang-ulang (Guyton & Hall, 2007).

Ureum dihidrolisis di dalam air dengan bantuan urease sehingga dihasilkan amonia dan karbondioksida. Kadar ureum dalam darah bergantung pada katabolisme (pemecahan) protin dalam hati yang diekskresikan ke dalam urin melalui ginjal. Ketika air direabsorpsi dari tubulus, konsentrasi ureum dalam lumen tubulus meningkat sehingga muncul gradient konsentrasi yang menyebabkan reabsorpsi ureum (Fuadi, 2009). Ureum tidak bisa memasuki tubulus sebanyak air, sehingga ureum direabsorpsi secara pasif dari tubulus. Kadar ureum yang tinggi dalam tubuh akan bersifat toksik karena sifatnya yang mendenaturasikan protein (Price, 2005).

Pada tikus putih jantan ureum diekskresikan rata-rata 30 gr/hari dan dalam darah yang normal adalah 15–30 mg/dL, tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan

ureum (Fuadi, 2009; Kee, 2008). Ureum dalam darah atau biasa disebut *blood urea nitrogen* (BUN). Nilai BUN mungkin akan meningkat jika seseorang secara berkepanjangan memakan makanan yang mengandung banyak protein. Jarang sekali ada kondisi yang menyebabkan kadar BUN dibawah normal. Membesarnya volume plasma yang paling sering menjadi penyebab. Kerusakan hati harus berat sekali sebelum terjadi BUN karena sintesis melemah (Lab Technologist, 2010).

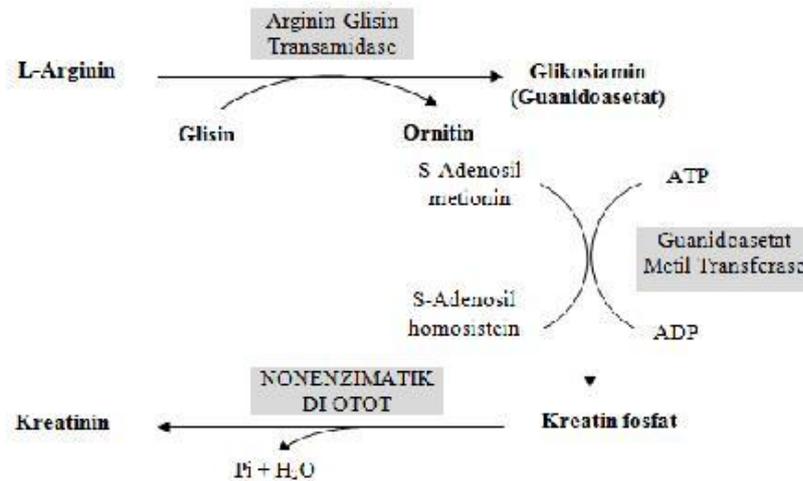
Konsentrasi BUN juga dapat digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi glomerulus (LFG). Ureum dalam darah cepat meninggi daripada kreatinin bila fungsi ginjal menurun. Jika kerusakan ginjal berat dan permanen, kadar ureum terus-menerus meningkat, sedangkan kadar kreatinin cenderung mendatar (LabTechnologist, 2010).

## **7. Kreatinin**

Kreatinin adalah produk akhir dari metabolisme kreatin fosfat otot yang merupakan produk sampingan katabolisme otot dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan difiltrasi oleh glomerulus diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama disana terikat secara reversibel dengan fosfat dalam bentuk fosfokreatin, yakni senyawa penyimpan energi (Kee J.L., 2008). Kreatin disintesis di dalam hati dari metionin, glisn dan arginin. Dalam otot rangka, kreatin difosforilasi membentuk fosforil kreatin, merupakan simpanan tenaga penting bagi sintesis ATP. ATP yang dibentuk oleh glikolisis dan fosforlasi oksidatif

bereaksi dengan kreatinin membentuk ADP dan fosfokreatin yang mengandung ikatan fosfat energi tinggi, lebih tinggi dari ATP. Fosfokreatin dapat saling memindahkan energi dalam ATP. Bila ATP banyak dalam sel, sebagian besar energinya digunakan untuk mensintesis fosfokreatin, sehingga terbentuk cadangan energi. Jika ATP mulai habis, energi dalam fosfokreatin ditransfer kembali menjadi ATP (Fuadi, 2009). Hasil buangan kreatin adalah kreatinin yang sangat bergantung pada filtrasi glomerulus yang akan di eksresikan seluruhnya di dalam urin (Guyton & Hall, 2007). Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan massa otot. Kenaikan kadar kreatinin tidak dipengaruhi oleh asupan makanan atau minuman (Saraswati, 2011).

Kadar normal kreatinin pada tikus putih, yaitu 0,2–0,8 mg/dL. Kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Corwin J.E, 2009). Berkurang aliran darah dan urin tidak banyak mengubah ekskresi kreatinin, karena perubahan singkat dalam pengaliran darah dan fungsi glomerulus dapat diimbangi oleh meningkatnya sekresi kreatinin oleh tubulus. Jika pengurangan fungsi ginjal terjadi secara lambat dan disamping itu massa otot juga menyusun secara perlahan, maka ada kemungkinan kadar kreatinin dalam serum tetap sama, meskipun ekskresi per 24 jam kurang dari normal biasanya ini menjadi petunjuk ke arah sebab ureumnya tidak normal (LabTechnologist, 2010). Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah dan kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal dapat mempengaruhi kadar kreatinin (Guyton & Hall, 2007).



**Gambar 2.** Tahapan biosintesis dan metabolisme kreatinin (Murray *et al.*, 2006)

Kadar kreatinin merupakan indeks LFG yang lebih cermat dibandingkan BUN. Hal ini terutama karena BUN dipengaruhi oleh jumlah protein dan katabolisme protein tubuh (Lab. Technologist, 2010). Usaha untuk mencegah terjadinya nefrotoksik adalah dengan menurunkan kadar ureum dan kreatinin serum (Michael, 2013).

### C. Rifampisin

Rifampisin adalah bakterisidal spektrum luas terhadap mikroorganisme termasuk *Mycobacteria tuberculosis*. Rifampisin merupakan serbuk kristal merah-coklat dan sangat sedikit larut dalam air dan sedikit larut dalam alkohol. Dalam perdagangan sediaan oral rifampin tersedia sebagai obat tunggal, dalam bentuk kombinasi tetap dengan isoniazid dan pirazinamid.

Rifampisin adalah turunan semisintetik dari Rifamisin B, suatu antibiotika yang diturunkan dari *Streptomyces mediterranei* (Mandelldan, 2006).

### **1. Farmakodinamik**

Menghambat transkripsi dengan cara berinteraksi dengan subunit beta RNA polimerase bakterial tergantung DNA, sehingga menghambat sintesis RNA dengan menekan langkah permulaan. Rifampisin berikatan kuat dengan RNA polimerase yang bergantung pada DNA serta menghambat sintesis RNA bakteri dan klamidia. Polimerase manusia tidak dipengaruhi (Katzung, 2011).

### **2. Farmakokinetik**

Absorpsi: Oral diabsorpsi dengan baik, makanan dapat mengakibatkan penundaan absorpsi (*delay*) atau sedikit menurunkan kadar puncak. Rifampisin dieliminasi berkisar 1-6 jam (rata-rata 3-4 jam). Jalur metabolisme rifampisin adalah deasetilasi menjadi 3-formilrifampisin dan hidrolisis menjadi 25-O-desasetilrifampisin metabolisme dihati 85-90% (hepatik). Deasetilrifampisin dilaporkan dipengaruhi oleh  $\beta$ -esterase. Senyawa inhibitor atau induktor enzim pemetabolisme rifampisin dapat mempengaruhi metabolisme rifampisin (Mandelldan, 2006). Distribusi: sangat lipofilik (larut lemak), dapat menembus sawar darah otak (blood-brain barrier) dengan baik. Difusi relatif dari darah ke dalam cairan

serebrospinal: adekuat dengan atau tanpa inflamasi. Ikatan protein : 80%.  $T_{1/2}$  eliminasi: 3-4 jam; waktu tersebut akan memanjang pada gagal hepar; gagal ginjal terminal: 1,8-11 jam. Waktu untuk mencapai kadar puncak: 2-4 jam. Ekskresi: Feses (60- 65%) dan urin ( $\pm$  30%) sebagai obat yang tidak berubah (Mandelldan, 2006).

### **3. Interaksi**

Meningkatkan efek/toksisitas: Rifampisin dapat meningkatkan efek terapeutik clopidogrel, penggunaan bersama dengan isoniazid pyrazinamide atau protease inhibitor (amprenavir saquinavir/ritonavir) dapat meningkatkan resiko hepatotoksisitas; antibiotika makrolida dapat meningkatkan kadar/toksisitas rifampin. Makanan menurunkan absorpsi: konsentrasi rifampin dapat diturunkan jika digunakan bersama dengan makanan. Hindari ethanol (dapat meningkatkan resiko hepatotoksisitas) St. John's wort dapat menurunkan kadar rifampisin (Katzung, 2011).

### **4. Efek samping**

Rifampisin menimbulkan warna oranye yang tidak berbahaya pada urin, keringat, air mata dan lensa mata. Efek samping yang sering terjadi termasuk kulit kemerahan, trombositopenia, nefritis dan gangguan fungsi hati. Rifampisin biasanya menyebabkan proteinuria rantai ringan dan mungkin mengganggu respon antibodi. Bila obat ini diberikan kurang dari 2x seminggu, rifampisin dapat menyebabkan "sindrom flu" dan anemia.

Rifampisin menginduksi enzim mikrosomal (misalnya, sitokrom P450). Jadi obat ini dapat meningkatkan eliminasi antikoagulan dan kontrasepsi. Tambahan lagi, pemberian rifampisin dengan ketokonazol, siklosporin atau kloramfenikol menimbulkan menurunnya kadar serum dari obat tersebut secara bermakna. Rifampisin meningkatkan ekskresi metadon dalam urin, menurunkan konsentrasi metadon dalam plasma, dan dapat menimbulkan gejala putus obat dari metadon (Katzung, 20011).

Penggunaan rifampisin dalam waktu tertentu dapat menyebabkan jejas sel pada ginjal manusia. Mekanisme terjadinya gangguan fungsi ginjal akibat penggunaan antibiotik rifampisin antara lain dengan cara penurunan ekskresi natrium dan air, perubahan aliran darah, obstruksi pada saluran air kemih serta karena perubahan umur seseorang menjadi tua (Chasani, 2008).

Proses nefrotoksisitas rifampisin pada ginjal bermula pada terjadinya stres oksidatif yang berakibat pada disfungsi glomerulus dan tubulus ginjal berupa atrofi dan fibrosis pada glomerulus serta atrofi, degenerasi hidropik, degenerasi lemak, nekrosis, dan kalsifikasi tubulus. Manifestasi klinis dari kerusakan ginjal tersebut adalah gangguan ginjal akut, *acute tubular necrosis*, *acute tubulointerstitial nephritis* serta gangguan ginjal kronis (Singh dkk., 2003).

Akut tubulointerstitial nephritis adalah hasil dari interaksi sel ginjal dan sel-sel inflamasi. Cedera atau mematikan sel-sel ginjal subletal menyebabkan ekspresi antigen lokal baru, infiltrasi sel inflamasi dan

aktivasi sitokin proinflamasi. Sitokin ini diproduksi oleh sel inflamasi (makrofag dan limfosit) dan juga oleh sel-sel ginjal (tubulus proksimal, sel-sel endotel vaskular, sel interstitial, fibroblas). Sejauh ini merupakan bentuk paling umum dari peradangan tubulointerstitial adalah reaksi hipersensitivitas terhadap obat disebut interstitial nephritis . Baru ini diakui penyebab penyakit ginjal interstisial adalah imunoglobulin G (IgG). Walaupun berbagai cedera tubulointerstitial disebabkan oleh proses toksik obat, atau infeksi, namun sebagian proses inflamasi bersifat imunogenik (Widiana, 2009).

#### **D. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley**

##### **1. Klasifikasi Tikus Putih**

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Odontoceti</i>
Familia	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Animal Care, 2011).

## 2. Deskripsi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley

Dibandingkan dengan tikus liar, tikus putih lebih cepat menjadi dewasa dan lebih mudah berkembangbiak. Berat badan tikus putih lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar dan mencit membuat tikus putih (*Rattus norvegicus*) lebih disukai untuk penelitian. Pada umur 2 bulan berat badan dapat mencapai 200-300 gram. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) tergolong hewan yang mudah dipegang (FKH UGM, 2006).

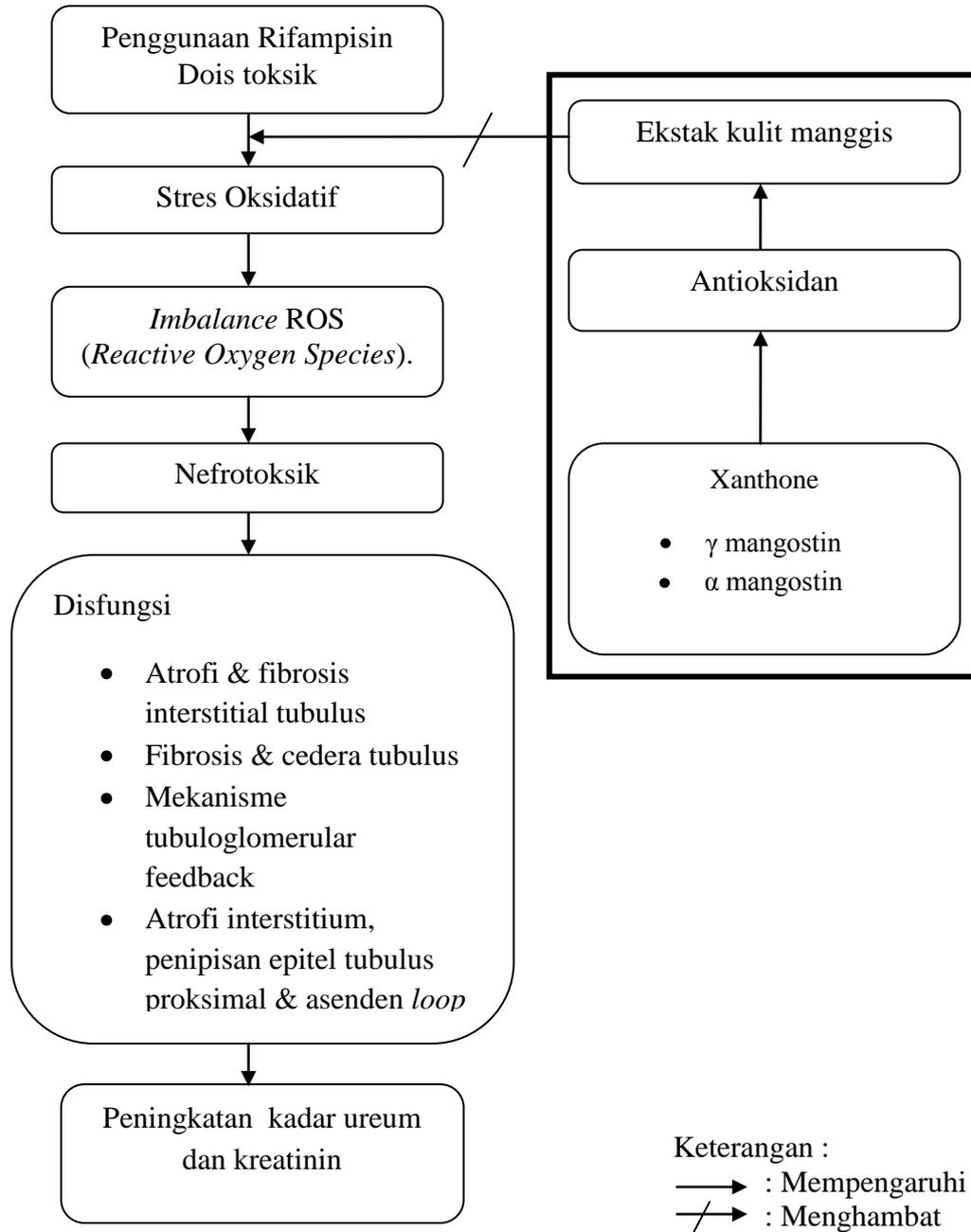
Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan karena tikus merupakan hewan yang mewakili kelas mamalia sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, serta ekskresinya menyerupai manusia (Isroi, 2010). Tikus juga dapat secara alami menderita suatu penyakit seperti hipertensi dan diabetes, dan juga sering dipakai dalam studi nutrisi, tingkah laku, kerja obat, dan toksikologi (Animal Care Program, 2011).

**Tabel 1.** Data Biologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley

<b>DATA BIOLOGI</b>	<b>KETERANGAN</b>
Lama hidup	2,5-3,5 tahun
	<b>Berat Badan</b>
<i>Newborn</i>	5-6g
Pubertas	150-200g
Dewasa jantan	300-800g
Dewasa betina	200-400g
	<b>Reproduksi</b>
Kematangan seksual	65-110 hari
Siklus estrus	4-5 hari
Gestasi	20-22 hari
Penyapihan	21 hari
	<b>Fisiologi</b>
Suhu tubuh	35,9 <sup>0</sup> -37,5 <sup>0</sup> C
Denyut Jantung	250-600 kali/menit
Laju nafas	66-144 kali/menit
Tekanan darah diastolik	60-90 mmHg
Tekanan darah sistolik	75-120 mmHg
Feses	Padat, berwarna coklat tua, bentuk memanjang dengan ujung membulat
Urin	Jernih dan berwarna kuning
	<b>Konsumsi makan dan air</b>
Konsumsi makanan	15-30 g/hari atau 5-6 g/100gBB
Konsumsi air	24-60 ml/hari atau 10-12

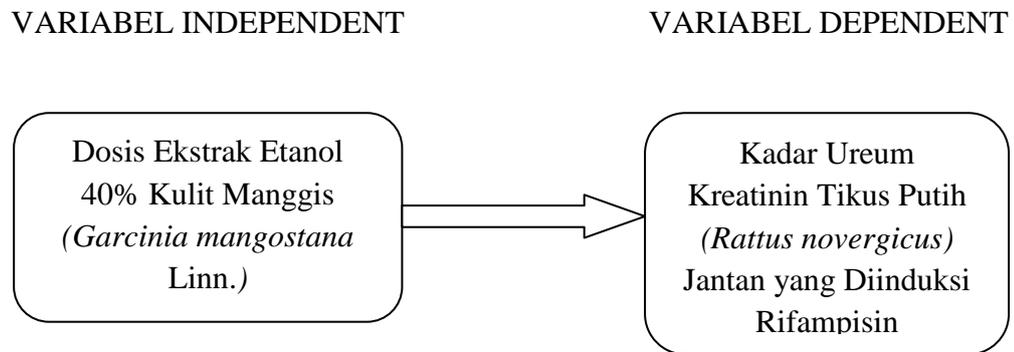
Sumber : Isroi, 2010.

### E. Kerangka Teori



**Gambar 3.** Diagram kerangka teori tentang pengaruh kulit manggis (*Gracinia mangostana*) terhadap ginjal akibat penggunaan rifampisin.

## F. Kerangka Konsep



**Gambar 4.** Kerangka konsep

## G. Hipotesis

Berdasarkan pendapat diatas peneliti merumuskan hipotesis.

1. Ada perbedaan antara pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis (*Gracinia mangostana* Linn.) terhadap tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi rifampisin dengan tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan yang hanya diinduksi rifampisin saja terhadap kadar ureum dan kreatinin
2. Peningkatan ekstrak etanol kulit manggis dapat mencegah peningkatan kadar ureum kreatinin tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Spargue Dawley* yang diinduksi rifampisin.
3. Ekstrak etanol kulit manggis memiliki efek antioksidan.