

## **II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Ginjal**

#### **2.1.1. Anatomi**

Ginjal terletak di bagian belakang abdomen atas, di belakang peritoneum, di depan dua iga terakhir dan tiga otot besar transversus abdominis, kuadratus lumborum dan psoas mayor. Ginjal dipertahankan dalam posisi tersebut oleh bantalan lemak yang tebal. Kelenjar adrenal terletak diatas kutub masing-masing ginjal. Ginjal terlindung dengan baik dari trauma langsung, di sebelah posterior dilindungi oleh kosta dan otot-otot yang meliputi kosta, sedangkan di anterior dilindungi oleh bantalan usus yang tebal. sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena besarnya lobus hepatis dekstra (Price & Wilson, 2006).

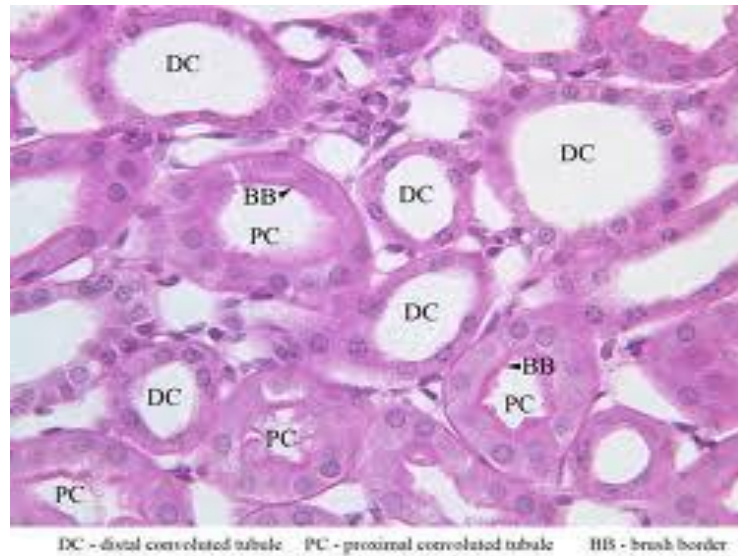
Pada orang dewasa, panjang ginjal adalah sekitar 12 cm sampai 13 cm (4,7 hingga 5,1 inci), lebarnya 6 cm (2,4 inci), tebalnya 2,5 cm (1 inci) dan beratnya sekitar 150 g. Ukurannya tidak berbeda menurut bentuk dan ukuran tubuh. Perbedaan panjang dari kutub ke kutub dari kedua ginjal (dibandingkan dengan pasangannya) yang lebih dari 1,5 cm (0,6 inci) atau perubahan bentuk merupakan tanda yang penting karena

sebagian besar manifestasi penyakit ginjal adalah perubahan struktur (Price & Wilson, 2006).

Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah *end arteries* yaitu arteri yang tidak mempunyai anastomosis dengan cabang-cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan salah satu cabang arteri ini, berakibat timbulnya iskemia/nekrosis pada daerah yang dilayaninya (Purnomo, 2012).

### **2.1.2. Histologi**

Unit kerja fungsional ginjal disebut sebagai nefron. Dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Dengan demikian, kerja ginjal dapat dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut (Price & Wilson, 2006). Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar yakni korpuskel renalis, tubulus kontortus proksimal, segmen tipis dan tebal ansa henle, tubulus kontortus distal dan duktus koligentes (Junquiera & Carneiro, 2007).



**Gambar 3.** Histologi ginjal normal manusia (Slomianka, 2009).

#### 2.1.2.1. Tubulus Kontortus Proksimal

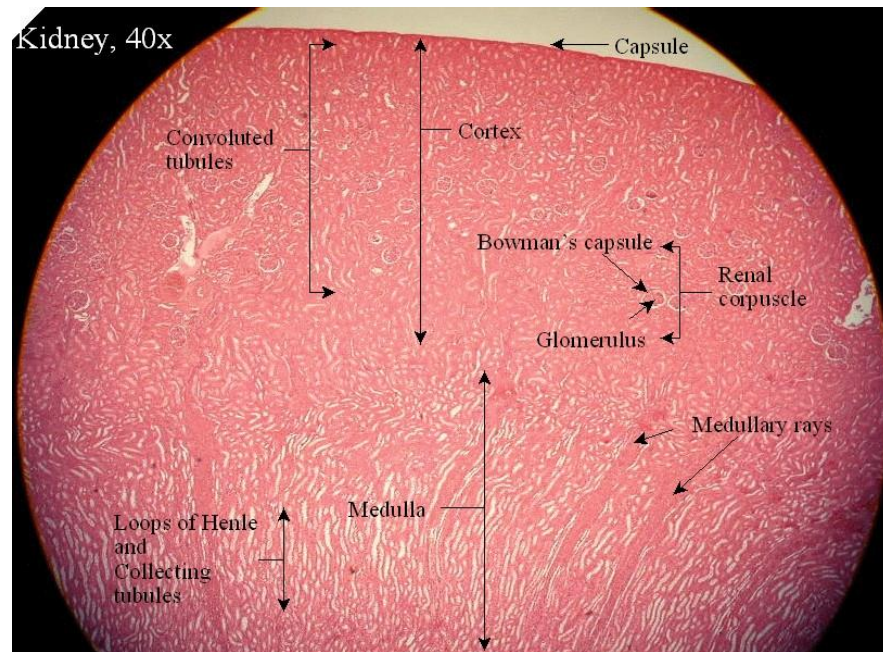
Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel gepeng di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah. Filtrat glomerulus yang terbentuk di dalam korpuskel renalis, masuk ke dalam tubulus kontortus proksimal yang merupakan tempat dimulainya proses absorpsi dan ekskresi. Selain aktivitas tersebut, tubulus kontortus proksimal menyekresikan kreatinin dan subsatansi asing bagi organisme, seperti asam para aminohippurat dan penisilin, dari plasma interstitial ke dalam filtrat (Junquiera & Carneiro, 2007).

### **2.I.2.2. Tubulus Kontortus Distal**

Segmen tebal asenden ansa henle menerobos korteks, setelah menempuh jarak tertentu, segmen ini menjadi berkelak–kelok dan disebut tubulus kontortus distal. Sel–sel tubulus kontortus distal memiliki banyak invaginasi membran basal dan mitokondria terkait yang menunjukkan fungsi transpor ionnya (Junquiera & Carneiro, 2007).

### **2.1.2.3. Tubulus Duktus Kollingentes**

Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel–sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel duktus koligentes responsif terhadap vasopresin arginin atau hormon antidiuretik, yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresikan dan epitel duktus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus (Junquiera & Carneiro, 2007).



**Gambar 4.** Penampang histologi normal ginjal (Eroschenko, 2010).

### 2.1.3. Fisiologi

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air di ekskresikan keluar tubuh dalam urin melalui sistem pengumpulan urin (Price & Wilson, 2006).

Price & Wilson (2006) menjelaskan secara singkat fungsi utama ginjal yaitu:

Fungsi Eksresi:

- a) Mempertahankan osmolalitas plasma sekitar 285 mili Osmol dengan mengubah-ubah ekresi air.
- b) Mempertahankan volume *ekstracellular fluid* dan tekanan darah dengan mengubah-ubah ekresi natrium.
- c) Mempertahankan konsentrasi plasma masing-masing elektrolit individu dalam rentang normal.
- d) Mempertahankan derajat keasaman/pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan hidrogen dan membentuk kembali karbonat.
- e) Mengeksresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein (terutama urea, asam urat dan kreatinin).
- f) Bekerja sebagai jalur ekskretori untuk sebagian besar obat.

Fungsi non eksresi:

- a) Menyintesis dan mengaktifkan hormon
  - 1) Renin: penting dalam pengaturan tekanan darah
  - 2) Eritropoietin: merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang
  - 3) *1,25-dihidroksivitamin D3* sebagai hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat.
  - 4) Prostaglandin: sebagian besar adalah vasodilator bekerja secara lokal dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal.

- 5) Degradasi hormon polipeptida, insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH dan hormon gastrointestinal. Sistem ekskresi terdiri atas dua buah ginjal dan saluran keluar urin.

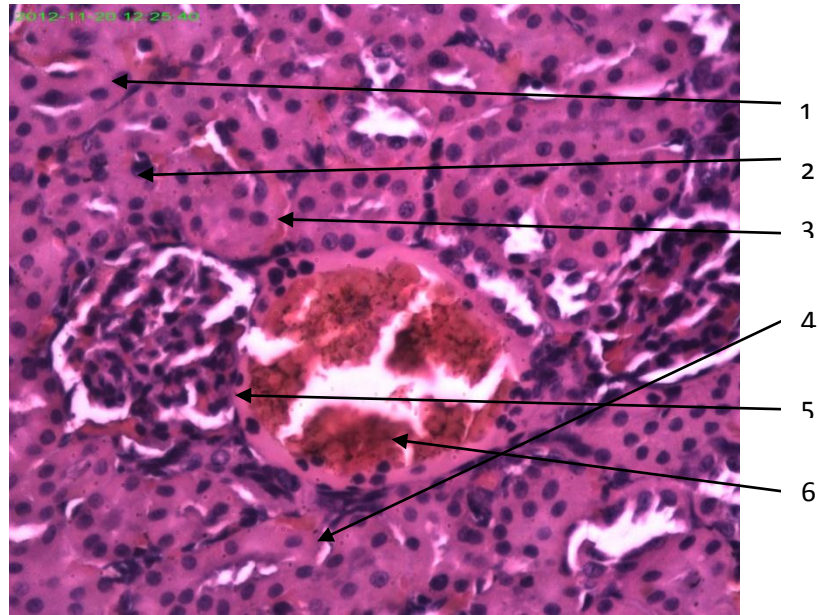
Menurut Guyton & Hall (2008), ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea (dari sisa metabolisme asam amino), kreatin asam urat (dari asam nukleat), produk akhir dari pemecahan hemoglobin (bilirubin).

#### **2.1.4. Patologi**

Pada keadaan normal glomerulus tidak dapat dilalui oleh protein yang bermolekul besar, tetapi pada keadaan patologis protein tersebut dapat lolos (Junquiera & Carneiro, 2007). Sel tubulus selain berfungsi mereabsorpsi, juga menambahkan zat-zat kimiawi seperti yodium, amonia dan *hippuric acid*. Pada disfungsi glomerulus, bahan-bahan asing tiba di tubulus dalam kadar yang abnormal melalui ruang Bowman. Hal ini menyebabkan sel epitel tubulus mengalami degenerasi bahkan kematian jika terlalu banyak bahan-bahan yang harus diserap kembali (Suyanti, 2008).

Nefrosis merupakan istilah morfologik untuk kelainan ginjal degeneratif terutama yang mengenai tubulus. Kelainan tubulus dapat

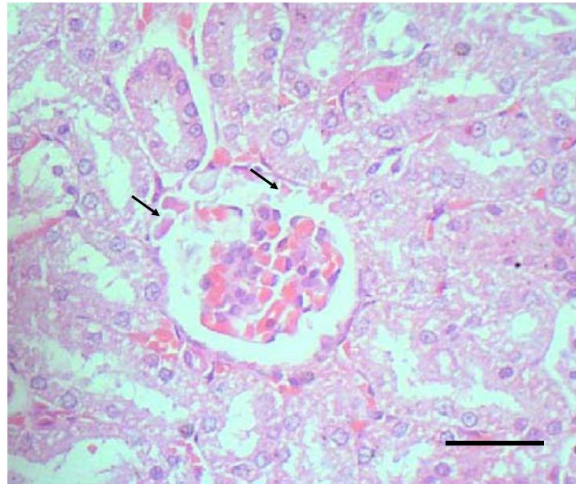
menyebabkan albuminuria dan sedimen abnormal di urin. Secara mikroskopis kelainan dijumpai pada tubulus kontortus proksimal berupa degenerasi hidropis, degenerasi lemak, nekrosis dan kalsifikasi, pembengkakan atau edem, inflamasi (Suyanti, 2008).



**Gambar 5.** Histopatologi ginjal tikus kelompok kontrol patologis; Pewarnaan H-E; Ket: 1. tubulus proksimal; 2. lumen tubulus; 3. epitel tubulus; 4. tubulus distal; 5. sel radang; 6. fokus perdarahan (Astuti, 2012).

Gambar yang diambil setelah 10 hari ginjal diinduksi oleh rifampisin, dari gambar ini terlihat pembengkakan sel tubulus proksimal yang bermakna. Hal ini ditandai dengan adanya penyempitan lumen tubulus, peningkatan sel radang pada lumen tubulus serta ditemukan adanya beberapa fokus perdarahan pada lumen tubulus proksimal (Astuti W, 2012).





**Gambar 6.** Edema glomerulus pada ginjal tikus yang dikelilingi oleh tubulus yang mengalami degenerasi hidropis (Suyanti, 2008).

## 2.2. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia. Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague dawley* berjenis kelamin jantan berumur kurang lebih 3 bulan. Tikus *Sprague dawley* dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Kesenja, 2005).

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

<b>KLASIFIKASI</b>	<b>KETERANGAN</b>
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Subordo	Sciurognathi
Familia	Muridae
Genus	Rattus
Species	<i>Rattus norvegicus</i>

**Sumber :** Setiorini, 2012

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri: albino, kepala kecil dan ekor lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, kemampuan laktasinya tinggi dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Kesenja, 2005).

### **2.3. Rifampisin**

Rifampisin merupakan turunan semisintetik rifamisin, suatu antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Obat ini aktif secara in vitro terhadap kokus gram-positif dan gram-negatif, beberapa enterik, mikrobakterium, dan klamidia (Katzung, 2011).

### 2.3.1 Aktivitas Antibakteri

Rifampisin bersifat bakterisidal terhadap mikobakterium. Obat ini cepat menembus sebagian besar jaringan dan ke dalam sel fagositik. Rifampisin dapat membunuh organisme yang sulit dijangkau oleh obat lainnya, seperti organisme intrasel (Katzung, 2011).

### 2.3.2. Mekanisme Kerja

Rifampisin berikatan dengan  $\beta$ -subunit RNA polimerase bakterial tergantung DNA, sehingga menghambat sintesis RNA. RNA polimerase manusia tidak mengikat rifampisin dan tidak dihambat olehnya (Katzung, 2011). Pemberian rifampisin per oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2–4 jam dengan dosis tunggal sebesar 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7 g/ml. Asam para amino salisilat dapat memperlambat absorpsi rifampisin, sehingga kadar terapi rifampisin dalam plasma tidak tercapai. Bila rifampisin harus diberikan bersama asam para amino salisilat, maka pemberian kedua sediaan harus berjarak 8–12 jam (Syarif dkk., 2009).

Setelah diserap dari saluran cerna, obat ini cepat di ekskresikan melalui empedu dan kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Penyerapannya dihambat oleh adanya makanan, sehingga dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Rifampisin menyebabkan induksi metabolisme, sehingga walaupun

bioavailabilitasnya tinggi, eliminasinya meningkat pada pemberian berulang (Tjay & Rahardja, 2007).

### 2.3.3. Farmakokinetik

Farmakokinetik obat rifampisin adalah sebagai berikut :

#### 1. Absorpsi

Rifampisin secara oral diabsorpsi dengan baik. Reabsorpsi rifampisin di usus sangat tinggi.

#### 2. Distribusi

Rifampisin sangat lipofilik, dapat menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*) dengan baik. Difusi relatif dari darah ke dalam cairan serebrospinal adekuat dengan atau tanpa inflamasi.

#### 3. Metabolisme

Rifampisin dimetabolisme melalui resirkulasi enterohepatik. Ikatan protein nya 80%. Rifampisin sendiri dapat menginduksi oksidase fungsi campuran dalam hati, menyebabkan suatu pemendekan waktu paruh. Waktu paruh ( $T_{1/2}$ ) eliminasi rifampisin adalah 3–4 jam, waktu tersebut akan memanjang pada keadaan gagal hepar dan gagal ginjal terminal menjadi 1,8–11 jam. Sedangkan waktu untuk mencapai kadar puncak, serum atau oral adalah 2–4 jam (Syarif dkk., 2009).

#### 4. Ekskresi

Rifampisin diekskresi terutama melalui hati ke kantung empedu (60%–65%) dan urin (30%) sebagai obat yang tidak berubah (Syarif dkk., 2009).

#### 2.3.4. Efek Samping

Efek samping adalah suatu masalah dari rifampisin. Obat tersebut harus digunakan hati-hati pada penderita dengan kegagalan hati, sebab ikterus yang kronik dapat terjadi pada penderita penyakit hati kronik, peminum alkohol dan usia lanjut (Syarif dkk., 2009)

#### 2.3.5 Efek Rifampisin Terhadap Ginjal

Mekanisme terjadinya gangguan fungsi ginjal akibat penggunaan antibiotika antara lain dengan cara penurunan ekskresi natrium dan air, perubahan aliran darah (iskemik), obstruksi pada saluran air kemih serta karena perubahan umur seseorang menjadi tua (Chasani, 2008).

Tubulus proksimal ginjal memiliki fungsi utama yaitu menyerap kembali natrium, albumin, glukosa dan air juga bermanfaat dalam penggunaan kembali bikarbonat. Epitelium tubulus proksimalis merupakan bagian yang paling sering terserang iskemia atau rusak akibat toksin, karena kerusakan yang terjadi akibat laju metabolisme yang tinggi (Suyanti, 2008).

Dalam penelitian Singh *et al.*, (2004) diketahui bahwa rifampisin adalah salah satu obat yang dapat menginduksi penyakit ginjal. Rifampisin adalah salah satu obat yang dapat menyebabkan *acute tubular necrosis* dan *acute interstitial nephritis*. Angka kejadian nefrotoksisitas akibat rifampisin sangatlah bervariasi dari 1,8% hingga

16% dari semua angka kejadian gangguan ginjal akut. Kebanyakan kasus dari rifampisin menyebabkan kegagalan ginjal terjadi setelah adanya keadaan haemolitik anemia karena obat tersebut.

Lamanya durasi penggunaan obat rifampisin akan sangat berpengaruh dalam menimbulkan efek nefrotoksik. Dilaporkan bahwa gangguan ginjal akut dapat muncul setelah 2 bulan penggunaan obat rifampisin namun reaksi awal dapat ditemukan setelah penggunaan rifampisin selama 13 hari (Singh *et al.*, 2004).

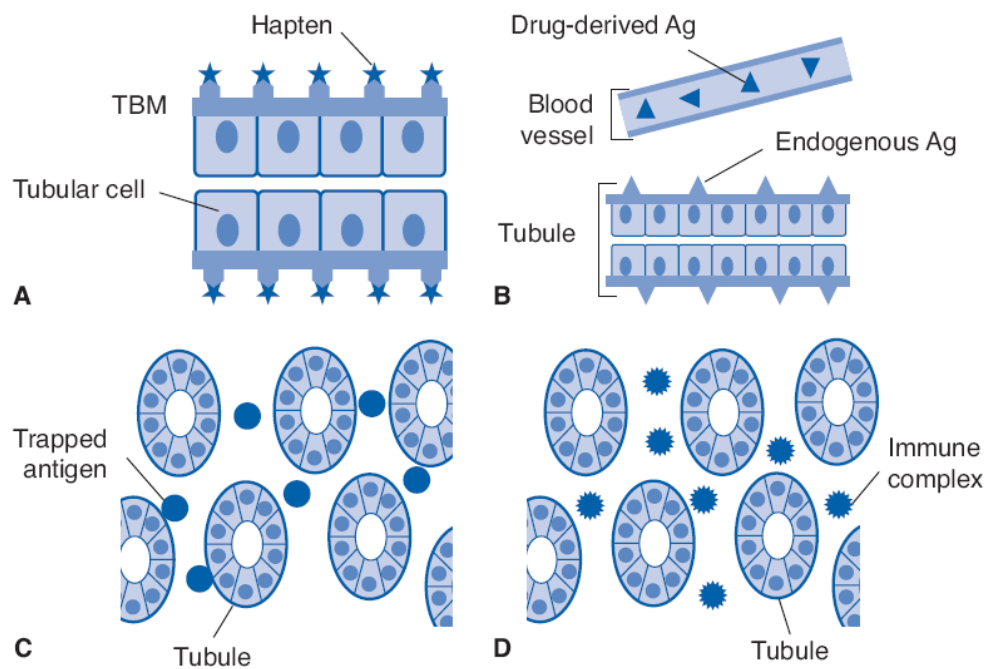
Dalam kasus *acute tubular necrosis*, telah ditemukan *rifampicin-dependent antibodies* dan Imunoglobulin G yang terdeposit pada lumen tubulus ginjal, hal tersebut menunjukkan adanya hubungan penggunaan rifampisin dengan kejadian gagal ginjal (Meulen *et al.*, 2009).

Akut tubular nekrotik adalah suatu lesi ginjal reversibel yang timbul pada berbagai situasi klinis, disertai dengan episode berkurangnya aliran darah ke organ perifer disebut Akut tubular nekrotik iskemik sedangkan akut tubular nekrotik nefrotoksik disebabkan karena pengaruh beragam zat toksik contohnya obat-obatan. Proses kritis akut tubular nekrotik iskemik dan nefrotoksik diperkirakan adalah cedera tubulus dan gangguan aliran darah yang menetap dan berat (Robbins & Kumar *et al.*, 2007).

Manifestasi klinis penyakit ginjal dapat dikelompokkan ke dalam sindrom–sindrom. Sebagian bersifat khas untuk penyakit glomerulus, yang lain terdapat pada penyakit yang mengenai salah satu komponen ginjal. Secara singkat sindrom penyakit klinis ginjal adalah :

1. Sindrom nefritik akut adalah suatu sindrom glomerulus yang didominasi oleh onset hematuria makroskopik (sel darah merah dalam urin), proteinuria ringan sampai sedang, azotemia, edema dan hipertensi hal ini merupakan presentasi klasik glumeronefritis pascastreptokokus akut.
2. Sindrom nefrotik ditandai dengan adanya proteinuria berat (ekskresi lebih dari 3,5 g protein/hari), hipoalbuminemia, edema berat, hiperlipidemia dan lipiduria (lipid dalam urin).
3. Hematuria atau proteinuria asimtomatik, atau kombinasi keduanya, biasanya merupakan manifestasi kelainan glomerulus yang ringan atau samar.
4. Glumeronefritis progresif cepat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dalam beberapa hari atau minggu dan bermanifestasi sebagai sedimen urin aktif (hematuria, sel darah merah dismorfik, silinder eritrosit).
5. Gangguan ginjal akut didominasi oleh oliguria atau anuria (tidak ada aliran urin), disertai azotemia akut. Kelainan ini dapat terjadi akibat cedera glomerulus (misalnya, glomerulonefritis sabit), cedera interstitium, atau nekrosis tubulus akut.

6. Penyakit ginjal kronis, ditandai dengan gejala dan tanda uremia yang berkepanjangan, adalah hasil akhir semua penyakit ginjal kronis (Robbins & Kummar, 2007).



**Gambar 7.** Mekanisme terjadinya *acute tubular necrosis* akibat penggunaan obat rifampisin (Lerma, 2008).

Sindrom Hepato Renal (SHR) juga dapat ditemukan pada para pengguna obat rifampisin. SHR adalah gangguan fungsi ginjal sekunder pada penyakit hati tingkat berat baik yang akut maupun kronis. SHR bersifat fungsional dan progresif. SHR merupakan gangguan fungsi ginjal pre renal, yaitu disebabkan adanya hipoperfusi ginjal, namun dengan hanya perbaikan volume plasma saja ternyata tidak dapat memperbaiki gangguan fungsi ginjal ini (Reksodiputro dkk., 2009). Studi lain menyatakan bahwa terjadinya penurunan sintesis nitrit oksida yang merupakan vasodilator kuat, pada pasien SHR.



## 2.4. Manggis

### 2.4.1. Taksonomi Manggis (*Garcinia mangostana*)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Parietales
Suku	: Guttifera
Marga	: <i>Garcinia</i>
Jenis	: <i>Garcinia mangostana</i> L.

Di Indonesia manggis disebut dengan berbagai macam nama lokal, seperti angoita (Aceh), manggista (Sumatera Utara), manggih (Sumatera Barat), manggu (Jawa Barat), mangghis (Madura), kirasa (Makassar) dan mangustang (Halmahera) (Trifena, 2012).

### 2.4.2. Kandungan Kulit Manggis

Kulit buah manggis setelah diteliti ternyata mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi misalnya anti-inflamasi, antihistamin, pengobatan penyakit jantung, antibakteri dan antijamur. Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggungjawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanton. Senyawa xanton yang telah teridentifikasi, diantaranya adalah *alfa mangostin* dan

*gamma-mangostin*. Ekstrak etanol 40% buah manggis adalah paling poten dalam menghambat sintesa PGE2 dan pelepasan histamin (Nugroho, 2007).

Senyawa-senyawa yang terkandung dalam kulit manggis adalah:

#### **A. Xanthone**

Jung *et al.*, (2006) berhasil mengidentifikasi kandungan xanton dari ekstrak larut dalam diklorometana, yaitu 2 xanton terprenilasi teroksigenasi dan 12 xanton lainnya. Dua senyawa xanton yang terprenilasi teroksigenasi adalah *8-hidroksikudraksanton G* dan *mangostingon trihidroksiksanton*. Sedangkan ke-12 xanton lainnya adalah: *kudraksanton G*, *8 deoksigartanin*, *garsimangoson B*, *garsinon D*, *garsinon E*, *gartanin*, *1-isomangostin*, *alfa-mangostin*, *gamma-mangostin*, *mangostinon*, *smeathxanthon A*.

Yang paling utama terkandung dalam xantone ialah kandungan *alfa-mangostin* dan *gamma-mangostin*. *Alfa-mangostin* adalah senyawa yang sangat berkhasiat dalam menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon. Selain *alfa-mangostin*, senyawa xanthone juga mengandung *gamma-mangostin* yang juga memiliki banyak manfaat dalam memberikan proteksi atau melakukan upaya pencegahan terhadap serangan penyakit (Haryadi, 2010).

Dari penelitian ini, ekstrak etanol 40% buah manggis adalah paling poten dalam menghambat sintesa PGE2 dan pelepasan histamin (Nugroho, 2007).

## **B. Tanin**

Tanin, senyawa lain yang terkandung dalam kulit buah Manggis, memiliki aktifitas antioksidan yang mampu menghambat enzim seperti DNA topoisomerase, anti-diare, hemostatik, anti-hemoroid dan juga menghambat pertumbuhan tumor (Haryadi, 2010).

## **C. Antosianin**

Antosianin juga memiliki kemampuan sebagai anti-oksidan yang baik dan memiliki peranan yang cukup penting dalam mencegah beberapa penyakit seperti kanker, diabetes, kardiovaskuler dan neuronal. Antosianin merupakan kelompok pigmen yang terdapat dalam tanaman dan biasanya banyak ditemukan dalam bunga, sayuran maupun buah-buahan seperti manggis, stroberry, raspberry dan apel (Haryadi, 2010).

### **2.4.3. Anti-inflamasi**

Penelitian mengenai aktivitas anti-inflamasi dari kulit buah manggis sampai saat ini baru dilakukan pada tahapan *in vitro* dan untuk tahap *in vivo* baru pada penelitian dengan metode tikus terinduksi karagenen. Dari hasil penelitian diduga bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas anti-inflamasi adalah *gamma-mangostin*. *Gamma-mangostin* merupakan xanton bentuk diprenilasi tetraoksigenasi. Nakatni *et al.*, (2004) melakukan penelitian aktivitas anti-inflamasi *in vitro* dari *gamma mangostin* terhadap sintesa PGE2 dan siklooksigenase (COX) dalam sel glioma tikus C6. Kedua senyawa dan enzim tersebut merupakan mediator terpenting dalam

terjadinya reaksi inflamasi. *Gamma-mangostin* menghambat secara poten pelepasan PGE2 pada sel glioma tikus C6 yang diinduksi Ca<sup>2+</sup> ionophore A23187. *Gamma-mangostin* menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE2 dalam mikrosomal, ini ada kemungkinan penghambatan pada jalur siklooksigenase.

Lebih lanjut, Nakatani *et al.*, (2004) mengkaji pengaruh *gamma-mangostin* terhadap ekspresi gen COX-2 pada sel glioma tikus C6. *Gamma mangostin* menghambat ekspresi protein dan mRNA COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, namun tidak berefek terhadap ekspresi protein COX-1. Lipopolisakarida berfungsi untuk stimulasi fosforilasi inhibitor *IkappaB* yang diperantarai *IkappaB kinase*, yang kemudian terjadi degradasi dan lebih lanjut menginduksi translokasi nukleus *NF-kappaB* sehingga mengaktifasi transkripsi gen COX-2. Berkaitan dengan itu, *gamma mangostin* tersebut juga menghambat aktivitas *IkappaB kinase* dan menurunkan degradasi *IkappaB* dan fosforilasi yang diinduksi LPS. Pada *luciferase reporter assay*, senyawa tersebut menurunkan aktivasi *NF-kappaB* diinduksi LPS dan proses transkripsi gen COX-2 yang tergantung daerah promoter gen COX-2 manusia. Temuan tersebut didukung hasil penelitian *in vivo*, *gamma mangostin* mampu menghambat inflamasi udem yang diinduksi karagenen pada tikus. Dari penelitian ini dapat dibuat resume: *gamma mangostin* secara langsung menghambat aktivitas enzim *Ikappa B kinase*, untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen

COX-2 (gen target *NF-kappaB*), menurunkan produksi PGE2 dalam proses inflamasi.

#### **2.4.4. Antioksidan**

Dalam Moongkarndi *et al.*, (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Selanjutnya, Weecharangsan *et al.*, (2006) menindak-lanjuti hasil penelitian tersebut dengan melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50 dan 95%, serta etil asetat. Metode yang digunakan adalah penangkapan radikal bebas *2,2-difenil-1-pikrilhidrazil*. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar. Berkaitan dengan aktivitas antioksidan tersebut, kedua ekstrak tersebut juga mampu menunjukkan aktivitas neuroprotektif pada sel NG108-15.

Seiring dengan hasil tersebut, Jung *et al.*, (2006) melakukan penelitian aktivitas antioksidan dari semua senyawa kandungan kulit buah manggis. Dari hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa-senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah *8-hidroksikudraxanton*, *gartanin*, *alfa-mangostin*, *gamma-mangostin* dan *smeathxanton A*.