

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hepar

1. Anatomi Hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg. Hepar adalah organ viseral terbesar dan terletak di bawah kerangka iga (Sloane, 2004).

Hepar ber-tekstur lunak, lentur dan terletak di bagian atas cavitas abdominalis tepat di bawah diaphragma. Sebagian besar hepar terletak di *profunda arcus costalis dextra* dan *hemidiaphragma dextra* memisahkan hepar dari *pleura*, *pulmo*, *pericardium*, dan jantung. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2012).

Hepar tersusun atas lobuli hepatis. *Vena centralis* pada masing-masing lobulus bermuara ke *venae hepaticae*. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat *canalis hepatis* yang berisi cabang-cabang *arteria hepatica*, *vena portae hepatis*, dan sebuah cabang *ductus choledochus* (trias hepatis). Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui *sinusoid* dan dialirkan ke *vena centralis* (Sloane, 2004).

2. Fisiologi Hepar

Hepar mempunyai beberapa fungsi yaitu:

a. Fungsi Pembentukan dan Eksresi Empedu

Empedu dibentuk oleh hepar melalui saluran empedu interlobular yang terdapat dalam hepar, empedu yang dihasilkan dialirkan ke kandung empedu untuk disimpan. Dalam sehari, sekitar 1 liter empedu dieksresikan oleh hepar. Garam empedu penting untuk pencernaan dan penyerapan lemak dalam usus halus. Garam ini sebagian diserap kembali oleh usus halus dan dialirkan kembali ke hepar (Guyton & Hall, 2008).

b. Fungsi Metabolik

Karbohidrat setelah diolah di saluran cerna akan menjadi glukosa, lalu diserap melalui usus masuk ke dalam peredaran darah dan masuk ke dalam hepar melalui *vena porta*. Didalam hepar sebagian glukosa di metabolisme sehingga terbentuk energi yang berfungsi menjaga temperatur tubuh dan tenaga untuk bergerak. Glukosa yang tersisa diubah menjadi *glikogen* dan disimpan didalam hepar dan otot atau diubah menjadi lemak yang disimpan di dalam jaringan subkutan (Guyton & Hall, 2008).

Fungsi hepar dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino (Guyton & Hall, 2008).

Hepar juga mengubah ammonia menjadi urea, untuk dikeluarkan melalui ginjal dan usus. Metabolisme lemak yang dilakukan hepar berupa pembentukan lipoprotein, kolesterol, dan fosfolipid (Amirudin, 2009).

c. Fungsi Pertahanan Tubuh

Hepar merupakan komponen sentral sistem imun, *Sel Kuppfer*, yang meliputi 15% dari massa hepar serta 80% dari total populasi fagosit tubuh, merupakan sel yang sangat penting dalam menanggulangi antigen yang berasal dari luar tubuh dan mempresentasikan antigen tersebut kepada limfosit (Amirudin, 2009).

d. Fungsi Vaskular Hepar

Pada orang dewasa, jumlah aliran darah ke hepar diperkirakan sekitar 1.200-1.500 cc per menit. Darah tersebut berasal dari vena porta sekitar 1.200 cc dan dari *arteria hepatica* sekitar 350 cc. Bila terjadi kelemahan fungsi jantung kanan dalam memompa darah seperti pada penderita payah jantung kanan, maka darah dari hepar yang dialirkan ke jantung melalui *vena hepatica* dan selanjutnya masuk ke dalam *vena kava inferior* akan terhambat. Akibatnya terjadi pembesaran hepar karena bendungan pasif oleh darah yang jumlahnya sangat besar (Guyton & Hall, 2008).

3. AST dan ALT

Transaminase atau aminotransferase adalah sekelompok enzim yang bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugus amino dari suatu asam alfa amino kepada suatu asam alfa keto. Enzim AST juga dikenal sebagai *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), dan ALT juga dikenal sebagai *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT). AST biasanya ditemukan dalam keragaman jaringan termasuk hepar, jantung, otot, ginjal dan otak. Dilepaskan ke dalam serum bila salah satu dari sel-sel ini sudah rusak. AST bukan indikator yang sangat spesifik dari kerusakan hepar. ALT sebagian besar ditemukan di hepar sehingga digunakan sebagai indikator yang paling spesifik dari kerusakan hepar. Kadar normal AST darah 5-40 U/l dan untuk kadar normal ALT darah 5-35 U/l (Amirudin, 2009).

Kerja enzim transaminase:



Pengujian aktivitas AST dan ALT yang dilakukan secara fotometrik dengan mencampur serum darah 200 µl dengan reagen kerja 1000 µl, didiamkan selama satu menit kemudian dibaca aktivitasnya pada panjang gelombang 340 nm, tebal kuvet 1 cm, pada temperatur 37°C dengan

spektrofotometer. Reagen AST yang terdiri dari larutan R1 (L-aspartate, Lactate dehydrogenase, Malat dehydrogenase dan TRIS pH 7,8) larutan R2 (2- Oxoglutarate dan NADH). Reagen ALT yang terdiri dari larutan R1 (L-alanin, Lactate dehydrogenase dan TRIS pH 7,5) larutan R2 (2- Oxoglutarate dan NADH). R1 ditambah dengan R2 pada masing-masing reagen tersebut apabila direaksikan dengan serum darah yang mengandung AST atau ALT akan menunjukkan adanya aktivitas kerja enzim transaminase (Davis, 2013).

4. Metabolisme Obat di Hepar

Obat di metabolisme di hepar karena banyak mengandung enzim metabolisme. Obat yang digunakan secara oral umumnya akan diserap oleh saluran cerna. Pada saluran cerna terutama di usus terdapat flora normal yang membantu metabolisme obat yang bekerja sama dengan enzim mikrosom hepar. Kemudian obat akan masuk ke peredaran darah dan dibawa menuju hepar. Obat dibawa aliran darah atau senyawa organik melewati sel hepar secara perlahan dan akan dimetabolisme di hepar kemudian bisa diekskresikan melalui urin dan empedu. Pada saat di hepar terjadi proses konjugasi kembali yang menghasilkan konjugat hidrofil, lalu dikeluarkan kembali melalui empedu. Konjugat obat yang tidak mengalami hidrolisis langsung diekskresikan melalui tinja (Dyah & Sondakh, 2009).

B. Isoniazid

Isoniazid atau nama lain dari asam isonikotinat hidrazid atau sering disebut INH dengan pemberian hablur putih, atau tidak berwarna atau serbuk hablur putih, tidak berbau, perlahan dipengaruhi oleh udara dan cahaya. Isoniazid mudah larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol, sukar larut dalam kloroform dan dalam eter (Junaidi, 2012).

1. Mekanisme kerja

Derivat asam isonikotinat ini (1952) berkhasiat anti-tuberkulosis paling kuat terhadap *M. Tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat bakterisid terhadap basil yang sedang tumbuh pesat. Aktif terhadap kuman yang berada *intraseluler* dalam makrofag maupun di luar sel (*ekstraseluler*). Obat ini praktis tidak aktif terhadap bakteri lain. Mekanisme kerjanya berdasarkan terganggunya sintesa *myocolic acid*, yang diperlukan untuk membangun dinding bakteri. Isoniazid masih tetap merupakan obat kemoterapi terpenting terhadap berbagai tipe tuberkulosa dan selalu sebagai multiple terapi dengan rifampisin dan pirazinamid. Untuk profilaksis digunakan sebagai obat tunggal bagi orang yang berhubungan dengan pasien TBC terbuka (*Isoniazid Preventive Therapy*) (Tjay & Raardja, 2007).

2. Farmakokinetik

Isoniazid mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncak dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral. Di hepar isoniazid terutama mengalami asetilasi dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik yang secara bermakna mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan masa paruhnya. Asetilasi cepat merupakan fenotip yang dominan heterozigot atau homozigot. Pada pasien yang tergolong asetilator cepat, kadar isoniazid dalam sirkulasi berkisar antara 30-50% kadar pada pasien dengan asetilator lambat. Masa paruhnya pada keseluruhan populasi antara 1-4 jam. Masa paruh rata-rata pada asetilator cepat hampir 70 menit, sedangkan nilai 2-5 jam adalah khas untuk asetilator lambat. Masa paruh obat ini dapat memanjang bila terjadi insufisiensi hepar. Perlu ditekankan bahwa perbedaan kecepatan asetilasi tidak berpengaruh pada efektivitas atau toksisitas isoniazid bila obat ini diberikan setiap hari. Bila pasien tergolong asetilator cepat diberikan isoniazid seminggu sekali maka penyembuhannya mungkin kurang baik (Istiantoro & Setiabudy, 2012).

Isoniazid mudah berdifusi ke dalam sel dan semua cairan tubuh. Obat terdapat dengan kadar yang cukup dalam cairan pleura dan cairan asites. Kadar dalam cairan serebrospinal pada radang selaput otak kira-kira sama dengan kadar dalam cairan plasma. Isoniazid mudah mencapai material *kaseosa*. Kadar obat ini mulanya lebih tinggi dalam plasma dan otot daripada dalam jaringan yang terinfeksi, tetapi kemudian obat tertinggal

lama di jaringan yang terinfeksi dalam jumlah yang lebih dari cukup sebagai bakteriostatik (Istiantoro & Setiabudy, 2012).

Antara 75-95% isoniazid diekskresi melalui urin dalam waktu 24 jam dan hampir seluruhnya dalam bentuk metabolit. Ekskresi terutama dalam bentuk *asetil isoniazid* yang merupakan metabolit proses asetilasi, dan *isokotinat acid* yang merupakan metabolit proses hidrolisis. Sejumlah kecil diekskresi dalam bentuk *isokotinin glisin* dan *isokotinin hidrazon*, dan dalam jumlah yang kecil sekali *N-metil isoniazid* (Istiantoro & Setiabudy, 2012).

3. Dosis

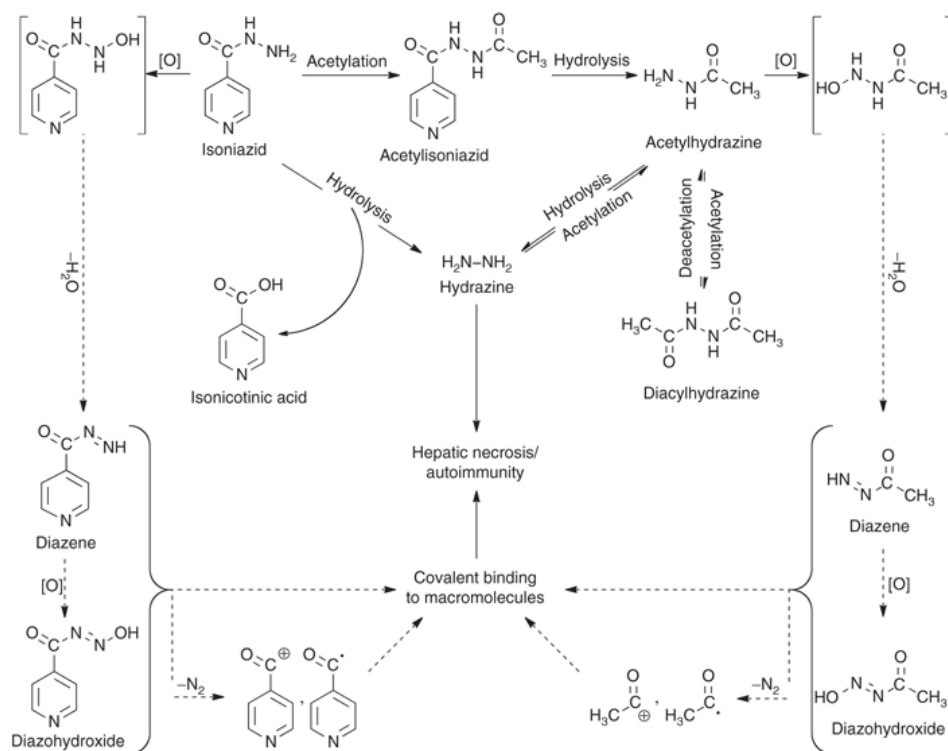
Oral sekaligus 20-25 mg/kg/hari (garam di-HCl), selalu dalam kombinasi dengan INH i.v.(infus) 1 dd 15 mg/kg dalam 2 jam. Pada kehamilan dapat diberikan (Tjay & Rahardja, 2007).

4. Efek samping

Metabolisme utama INH adalah asetilasi oleh enzim n-asetiltransferase 2 (NAT₂) dan CYP_{2E1} dan menghasilkan hepatotoksin. Hidrazin merupakan penyebab hepatotoksisitas pada penggunaan INH. Penelitian pada mikrosom liver tikus menunjukkan bahwa terbentuk radikal NO₂ selama proses metabolisme hidrazin secara oksidasi, yang kemungkinan merupakan penyebab utama hepatotoksisitas. Penelitian menunjukkan bahwa ATDH lebih mudah terjadi dan dapat menjadi parah pada kelompok asetilator lambat. Pada asetilator lambat lebih banyak INH yang tertinggal

untuk dihidrolisis langsung menjadi hidrazin serta terakumulasi sebagai asetil hidrazin yang berubah menjadi hidrazin (Tostmann et.al., 2008).

Asetilator lambat memiliki potensi 2 kali lipat mengalami ATDH dibandingkan kelompok asetilator cepat. CYP_{2E1} c1/c1 genotip berhubungan dengan tingginya aktivitas CYP_{2E1} dan dapat merangsang produksi hepatotoksin yang lebih banyak. Penelitian menunjukkan bahwa INH dan Hidrazin dapat merangsang aktivitas CYP_{2E1}. INH memiliki efek penghambatan aktivitas CYP_{1A2}, _{2A6}, _{2C19} dan _{3A4}. CYP_{1A2} diduga berfungsi sebagai detoksifikasi hidrazin. INH menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), perubahan tingkat enzim seperti Superoxide dismutase, Catalase, dan Glucose-6-Phosphate dehydrogenase. Mengubah tingkat Bcl-2/Bax, cytochrome-c translocation, aktivasi caspase, dan fragmentasi DNA yang dapat menyebabkan apoptosis. Peningkatan ROS dapat menyebabkan kerusakan sel hepar (Fausto, 2006).



Gambar 1. Metabolisme isoniazid (Metushi *et al.*, 2011)

Kerusakan hepar disebabkan karena metabolit toksik, yaitu pertama-pertama INH mengalami asetilasi disebabkan asetil-isoniazid oleh enzim NAT2. Asetyl-isoniazid dimetabolisme menjadi acetyl hydrazine dan isonicotinic acid. Isonicotinic acid dikongjugasi oleh glisin dan glukoronat. Asetilhidrazin dimetabolisme lebih lanjut menjadi diasetilhidrazin dan diubah oleh sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif (MAH). Metabolit reaktif MAH merupakan radikal bebas dan bersifat toksik. Pada tikus, *scavenger* radikal bebas terkait thiols dan antioksidan GlutHeparon peroksidase serta aktivitas katalase dihilangkan oleh INH. MAH selanjutnya akan memacu asetilasi makromolekul dan berefek hepatotoksik (Saukkonen, 2006).

C. *Drug-Induced Liver Injury (DILI)*

Hepar merupakan organ yang paling penting menjadi sasaran toksisitas obat dengan dua alasan, yang pertama secara fungsional, letaknya diantara tempat absorpsi dan sirkulasi sistemik dan merupakan tempat utama dalam metabolisme dan eliminasi senyawa asing, yang kedua adalah karena hepar merupakan organ target dari obat/ senyawa yang toksik (Russmann, 2009).

DILI umumnya diklasifikasikan ke dalam hepatotoksik intrinsik vs idiosinkrasi, tapi kemudian berubah menjadi alergi dan non alergi. Hepatotoksik intrinsik adanya ketergantungan dengan dosis dan diprediksi hanya terjadi pada dosis diatas dosis terapi, sedangkan hepatotoksik idiosinkrasi terjadi tanpa adanya ketergantungan akan dosis dan tidak dapat diprediksi pada kisaran dosis mana hal ini terjadi. Terjadinya reaksi alergi akibat hepatotoksik idiosinkrasi dikarakterisasi melalui munculnya gejala tertentu dan adanya reaksi imun seperti demam, ruam kulit, eosinofilia dan terbentuknya suatu antibodi. Gejala klinis lainnya dibedakan antara hepatoselular, kolestatis atau *mixed liver enzyme pattern*, kriteria histologis, onset kronis vs akut, atau tingkat keparahannya. Isoniazid merupakan salah satu contoh hepatotoksin yang mengakibatkan hepatotoksik intrinsik ringan dan juga idiosinkrasi yang parah pada DILI (Russmann, 2009).

Tiga tahapan umum dalam mekanisme terjadinya DILI:

1. Mekanisme awal toksisitas : *Direct cell stress*, *Direct mitochondrial inhibition*, dan/ atau reaksi imun spesifik.

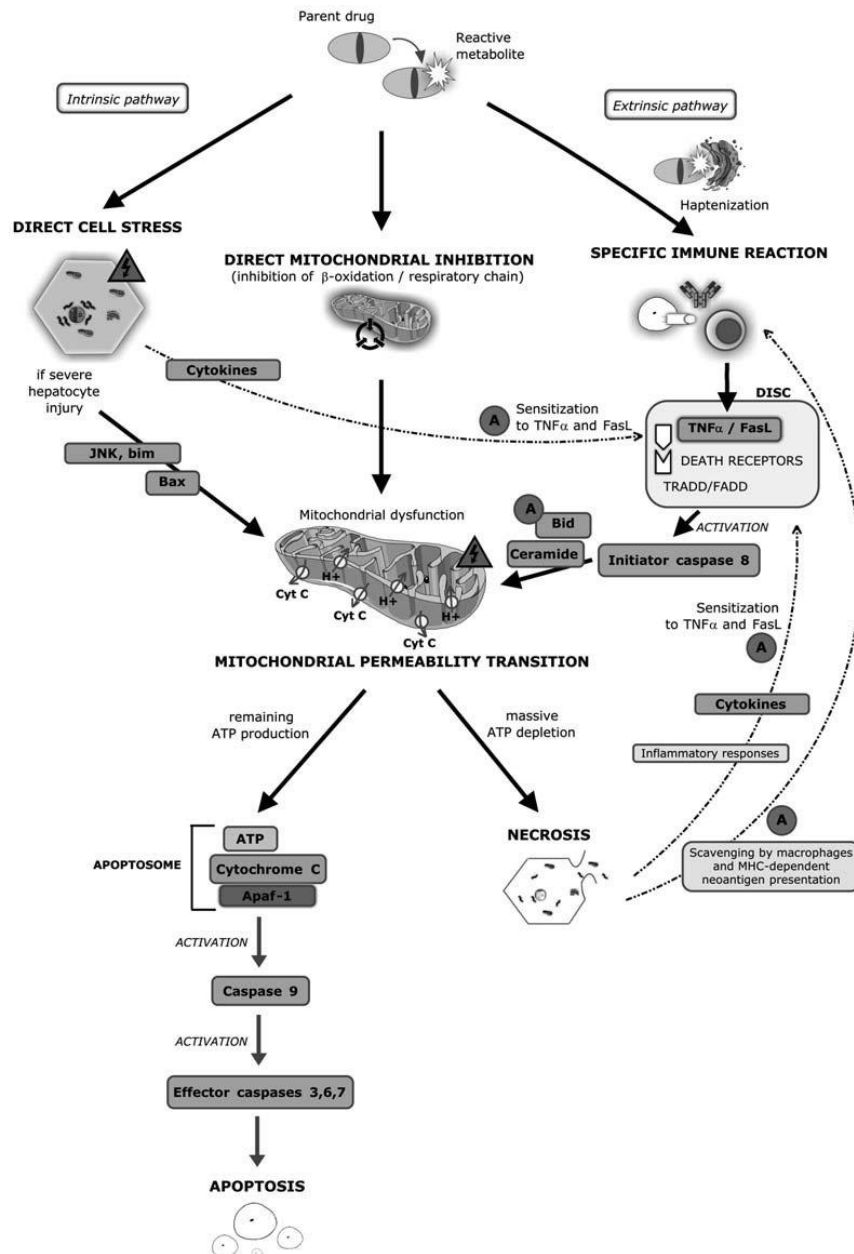
Baik metabolit obat ataupun lebih jarang juga pada obat induk dapat menyebabkan *direct cell stress*, dan mengganggu fungsi mitokondria serta menstimulasi suatu respon imun spesifik. Enzim pemetabolisme obat yang sangat berperan dalam pembentukan suatu metabolit reaktif yang toksik adalah kelompok sitokrom P450 (CYP450), yang berperan pada metabolisme obat fase 1. Akan tetapi metabolisme fase II juga dapat menghasilkan metabolit yang bersifat hepatotoksik seperti asil glukoronida yang telah diketahui menyebabkan DILI (Rusmann, 2009). Metabolit reaktif dapat menyebabkan stress pada sel melalui banyak mekanisme termasuk diantaranya deplesi dari glutathione (GSH) atau berikatan dengan suatu enzim, lemak, asam nukleat, dan stuktur sel lain (Pauli-Magnus, 2005).

Pada tahap penyerangan mitokondria, maka metabolit reaktif ataupun obat induk melepaskan atau menghambat jalur respiratory dari mitokondria yang menyebabkan deplesi ATP dan meningkatkan jumlah ROS, menghambat β -oksidasi yang mengarah pada steatosis, merusak DNA mitokondria atau menyisip di proses replikasinya, atau secara langsung menyebabkan MPT yaitu dengan membuat lubang di “MPT pore” yang letaknya ada dibagian dalam membran (Waldhauser, 2006). Inilah yang mungkin merupakan awal terjadinya kerusakan yang melibatkan penghambatan transport elektron mitokondria sampai tahap kritis dan peningkatan aktivasi ROS dan JNK di sitosol diatas batas yang ditentukan hingga menimbulkan kerusakan hepar (Candelli, 2008).

Respon imun spesifik yang melibatkan sel T sitotoksik yang bersamaan dengan lepasnya sitokin inflamasi yang ditimbulkan oleh metabolit reaktif yang berikatan secara kovalen dengan protein yang kemudian dikenali sebagai suatu antigen baru (pembentukan haptan). Selanjutnya presentasi MHC-dependent pada APC akan mengaktifkan proses terbentuknya suatu antibodi melawan haptens atau auto-antibodi melawan struktur sel seperti enzim CYP450 (Russmann, 2009).

2. Mekanisme kematian sel diperantarai oleh reseptor yang menyebabkan perubahan permeabilitas mitokondria

Munculnya *cell stress* dan reaksi imun spesifik menyebabkan MPT. Jika mekanisme awal ini tidak terjadi secara langsung pada target dan merusak fungsi mitokondria, maka mekanisme ini terjadi melalui dua jalur, salah satunya melalui jalur langsung yang diinisiasi oleh cell stress yang parah (intrinsic pathway) atau melalui cara tidak langsung dengan jalur ikatan pada *death receptor* yang dipicu oleh cell stress ringan dan/ atau reaksi imun spesifik (*extrinsic pathway*) (Malhi, 2008).



Gambar 2. Tiga tahapan jalur mekanisme pada model hepatotoksisitas (Russmann, 2009).

Pada jalur intrinsik, stress intraselular yang parah mengaktifasi jalur reticulum endoplasmic, permeabilitas lisosom, atau JNK yang kemudian mengaktifasi *pro apoptotic* (Bax, Bak, Bad) dan menghambat *anti apoptotik* (Bcl-2, Bcl-XL) yang merupakan anggota protein Bcl-2, kemudian mengaktifasi MPT (Henderson, 2007: Latchoumycandane,

2007). Sedangkan jalur ekstrinsik, kerusakan awal yang ringan dapat terjadi jika respon inflamasi karena *mild stress* dan/ atau faktor tambahan lainnya yang telah memodulasi system imun bawaan, dimana sinyal dari sitokin yang memicu (misalnya, IL-12) atau mencegah (misalnya, IL4, IL10, IL13, MCP-1) kerusakan biasanya seimbang. Sebagai konsekuensinya, sel hepar yang sensitif menjadi lebih rentan terhadap efek letal dari *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α), Fas Ligand (fasL), dan Interferon Gamma (IF γ). Hal ini sangat penting jika memikirkan bahwa hepar sebagai organ utama dalam detoksifikasi dimana terpapar terpapar secara konstan sehingga membuat selnya menjadi stres yang akan mengaktifkan TNF- α dan fasL. Jika kejadian diawali sebuah reaksi imun spesifik, maka presentasi antigen dari MHC-dependent akan mengaktifkan pelepasan TNF- α dan fasL dari Sel Kupffer (*Hepatic Macrophag*) dan sel T sitotoksik (Rusmann, 2009).

Sesuai dengan hipotesis pada penyakit autoimun, haptenisasi saja mungkin tidak cukup untuk memicu terjadinya *allergic hepatotoxicity*, oleh karena itu dibutuhkan stimulasi tambahan yang disebut *danger-signal*. Jika metabolit reaktif menyebabkan stres sel ringan atau munculnya inflamasi, bersamaan dengan lepasnya sitokin akan dibentuk sebuah *danger signal* yang dapat memicu dipresentasikannya antigen oleh MHCII-dependent, yang akan membuat hepatosit lebih mudah dirusak dan dapat memicu terjadinya *autoimmune hepatotoxicity* (Rusmann, 2009).

Terlepas dari bagaimana extrinsic pathway dimulai, pada akhirnya TNF α dan FasL berikatan pada *intracellular death receptors* menjadi TRADD/FADD kemudian mengaktivasi inisiator caspase 8. Aktivasi kompleks death-receptor juga disebut sebagai DISC. Walaupun caspase 8 dapat memulai apoptosis melalui aktivasi langsung dari efektor caspase 3, 6, dan 7, namun aktivasi langsung ini tampak terlalu lemah dalam hepatosit untuk memperantarai apoptosis. Oleh karenanya diperlukan sebuah mekanisme penguat: caspase 8 dapat mengaktivasi protein pro apoptotik Bcl-2 (seperti Bid), serta memberikan sinyal kepada ceramides (Russmann, 2009).

3. Apoptosis dan nekrosis

MPT menyebabkan influks proton besar-besaran melalui membran mitokondria, yang menghentikan sintesis ATP. Menipisnya ATP mitokondria yang disebabkan oleh MPT menyebabkan terjadinya pelebaran matriks dan permeabilisasi membran luar mitokondria serta pecahnya membran dengan melepaskan sitokrom C dan protein mitokondria pro-apoptotik lainnya dari ruang intermembran menuju ke sitosol (Malhi, 2008).

Pada apoptosis, sitokrom C kemudian berikatan pada sebuah *Cytoplasmic Scaffold (Apaf-1)* dan pro caspase 9, membentuk sebuah kompleks yang disebut apoptosome, yang mengaktivasi sinyal kepada pro caspase 9. Proses ini membutuhkan ATP dan hanya dapat dimulai bila MPT tidak terjadi dengan cepat dan bersama-sama di seluruh mitokondria. Hanya jika

beberapa mitokondria tertinggal utuh dan melanjutkan sintesis ATP, aktivasi pro caspase 9 dan memungkinkan protein mitokondrial pro apoptotik lainnya mengaktivasi caspase 3. Kemudian caspase 3 akan memecah protein sel spesifik dan lebih jauh lagi akan mengaktivasi pro caspase 6, 7 dan 2, yang memiliki protein targetnya masing-masing (Rusmann, 2009).

Nekrosis, sebaliknya, berkembang jika kerusakan awal yang terjadi sangat parah sehingga MPT secara cepat terbentuk di seluruh mitokondria, atau jika mekanisme lain menyebabkan menipisnya ATP mitokondria secara cepat dan parah, menghalangi jalur apoptosis. Ini sangat khas untuk hepatotoksin yang secara langsung menyebabkan inisiasi stress sel yang sangat besar. Bagaimanapun, ketiadaan ATP juga aktivasi jalur ekstrinsik akan menghantarkan kepada kematian sel nekrotik. Kesimpulannya, mitokondria merupakan tokoh penting dalam kematian dan kehidupan sel dalam hepatotoksisitas: mereka dapat menjadi target dari inisiasi toksisitas langsung, MPT memegang peran penting dalam dalam pemberian sinyal dari jalur ekstrinsik dan intrinsik (Rusmann, 2009).

D. Uraian Tanaman

1. Taksonomi

Secara taksonomi, klasifikasi tanaman manggis adalah (Kukuh, 2011):

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisio : Spermatophyta (Dapat menghasilkan biji)
Divisio : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Magnoliopsida (Dikotil / tumbuhan berkeping dua)
Sub Kelas : Dilleniidae
Ordo : Theales
Famili : Clusiaceae
Genus : *Garcinia*
Spesies : *Garcinia mangostana* L.

2. Nama daerah

Manggis merupakan tanaman buah berupa pohon yang berasal dari hutan tropis yang teduh di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Malaysia atau Indonesia. Dari Asia Tenggara, tanaman ini menyebar ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Srilanka, Malagasi, Karibia, Hawaii dan Australia Utara. Di Indonesia manggis disebut dengan berbagai macam nama lokal seperti manggu (Jawa Barat), Manggus (Lampung), Manggusto (Sulawesi Utara), Manggista (Sumatera Barat) (Kukuh, 2011).



Gambar 3. *Garcinia mangostana* L. (Aiello, 2005)

3. Morfologi

Garcinia Mangostana L. mempunyai pohon buah dengan tinggi mencapai 25 meter. Berbatang kayu dengan warna hijau kotor yang bulat tebal dan tegak dengan diameter batang 45 cm memiliki daun tunggal yang berwarna hijau dan berbentuk lonjong dengan ujung runcing, pangkal yang tumpul dan tepi yang rata, pertulangan menyirip, berukuran panjang 20-25 cm dan lebar 6-9 cm. Berbunga tunggal berwarna kuning, berkelamin dua dan berada di ketiak daun dengan panjang 1 - 2 cm. Buah berbentuk bola yang tertekan, garis tengah 3,5-7 cm, berwarna ungu tua, dinding buah tebal dan berdaging. Berbiji bulat, berwarna kuning dengan diameter \pm 2 cm, dalam

satu buah terdapat 5-7 biji, diselimuti oleh selaput biji yang tebal dan berair.

Berakar tunggang berwarna putih kecoklatan (Trifena, 2012).

4. Kandungan kimia

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi dan antioksidan. Senyawa tersebut diantaranya flavonoid, tanin dan xanton (Iswari, 2011).

5. Kegunaan

Dari berbagai penelitian, kulit buah manggis berguna sebagai antioksidan dan anti kanker, memperbaiki sistem kekebalan tubuh yang berasal dari virus immunodeficiency, mengobati sariawan, disentri, nyeri urat, sembelit, bahkan juga *Anti-fatigue* (memberi tenaga), *Anti-seborrheic* (mempercantik kulit), *Anti-obesity* (menguruskan badan), *Anti-glaucomic* (sakit mata/ glukoma). Mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi, antihistamin, antibakteri, antijamur, hipertensi, stroke dan terapi HIV (Yatman, 2012).

E. Ekstraksi dan Maserasi

1. Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan dari bahan padat atau cair dengan bantuan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya. Prinsipnya, bahan sampel polar menggunakan pelarut polar, non-polar dengan pelarut non polar, serta semi polar dengan pelarut semi polar.

Proses ekstraksi dilakukan dengan cara menghentikan aktivitas enzim pada jaringan tumbuhan terlebih dahulu untuk mencegah terjadinya oksidasi enzim atau hidrolisis (Farmakope Indonesia, 1995). Kemudian penarikan kandungan senyawa kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Depkes RI, 2000).

2. Maserasi

Penelitian ini menggunakan metode maserasi. Dimana maserasi adalah teknik yang umum dan sederhana digunakan. Maserasi merupakan metode pemisahan senyawa dengan cara pengadukan pada suhu ruangan. Sebelum dimaserasi tanaman yang dimaksud terlebih dahulu di keringkan, hingga kemudian berbentuk serbuk atau disebut dengan serbuk simplisia. Serbuk simplisia diekstrak dengan pelarutnya yaitu etanol. Hasil ekstraksi

disimpan di tempat yang terlindung dari terpaparnya sinar matahari langsung (Syamsuni, 2006).

Pada penelitian ini, menggunakan pelarut etanol, karena etanol merupakan pelarut polar. Selain etanol sebagai pelarut polar, dapat juga menggunakan air atau methanol. Akan tetapi penggunaan pada etanol lebih efektif dan efisien karena dapat menarik senyawa yang terdapat dalam kulit manggis yang bersifat polar tidak menyebabkan pembengkakan sel, memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut (Farmakope Indonesia, 1995).

F. Hewan Uji

1. Taksonomi

Menurut Depkes RI (2011) taksonomi tikus adalah:

| | |
|-----------|----------------------------|
| Kingdom | : Animalia |
| Filum | : Chordata |
| Subfilum | : Vertebrata |
| Kelas | : Mamalia |
| Subkelas | : Theria |
| Ordo | : Rodensia |
| Subordo | : Sciurognathi |
| Famili | : Muridae |
| Subfamili | : Murinae |
| Genus | : Rattus |
| Spesies | : <i>Rattus norvegicus</i> |

2. Karakteristik utama

Tikus merupakan hewan yang cerdas dan relatif resisten terhadap infeksi. Tikus putih umumnya tenang dan mudah ditangani, dan kecenderungan untuk berkumpul sesamanya tidak begitu besar, hewan ini dapat tinggal sendiri dalam kandang asal masih mendengar atau melihat tikus lain. Aktivitasnya tidak terganggu dengan kehadiran manusia. (Sugiyanto, 2010).

Penggunaan hewan percobaan untuk pengujian secara *in vivo* biasanya menunjukkan hasil deviasi yang besar dibandingkan dengan percobaan *in vitro*, karena adanya variasi biologis. Supaya variasi tersebut minimal, hewan-hewan yang mempunyai spesies yang sama atau strain yang sama, usia yang sama, dan jenis kelamin yang sama, dipelihara pada kondisi yang sama pula (Putra, 2009).

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Tikus (*Rattus norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna, mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes 2011).

Terdapat tiga galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur Sprague dawley berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang dari badannya, galur Wistar ditandai dengan kepala besar dan ekor yang lebih pendek, dan galur Long evans yang lebih kecil daripada tikus putih dan memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan (Putra, 2009).

Tikus putih yang dibiakkan di laboratorium lebih cepat dewasa dan lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus di laboratorium cenderung lebih ringan dibanding tikus liar. Tikus tidak dapat muntah seperti hewan coba lainnya karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lambung dan tikus tidak memiliki kantung empedu (Sugiyanto, 2010).