Influence of Giving Ethanol Extract of Mangosteen Peel (*Garcinia mangostana* Linn.) to Urea and Creatine in White Male Rat (*Rattus norvegicus*) Strain *Sprague dawley* Induced Rifampicin

Kencana D, Sukohar A, Basuki W
Faculty of Medical Lampung University

Abstract

Mangosteen peel (*Garcinia mangostana* Linn.) have antioxidant properties contained in *xanthone* derivative of polyphenols. To prove this, it will do research on the effect of extracts of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* Linn.) against urea creatinine levels of white male rats induced rifampicin. Rifampicin doses 100mg/100gBB white rats as inducers can affect the occurrence of nephrotoxic. This research is an real experimental by *post only control group design* with sample of 25 rats strain *Sprague dawley*. The result showed significant yield differences with ethanol extract of mangosteen rind to urea ($p < 0.05$) in K1-K2, K1-K3, K2-K3, K2-K4, K2-K5 and creatinin K1-K2, K1-K3, K1-K4, K2-K3, K2-K4, K2-K5, K3-K2, K3-K5, K4-K5. Conclusion: mangosteen peel extract prevents kidney damage white male rats *Sprague Dawley* strain induced by rifampicin decreased levels of urea and creatinine.

Keywords: Creatinin, mangosteen peel, rifampicin, urea

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) Terhadap Kadar Ureum Kreatinin Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Rifampisin

Abstrak

Kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) memiliki antioksidan yang terkandung dalam senyawa *xanthone* turunan dari *polifenol*. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) terhadap kadar ureum kreatinin tikus putih jantan yang diinduksi rifampisin. Penggunaan rifampisin dosis 100mg/100gBB tikus putih sebagai penginduksi terjadinya nefrotoksik. Desain penelitian ini bersifat eksperimental murni dengan *post only group design* dengan sampel 25 tikus *Sprague dawley*. Hasil penelitian diperoleh pada ekstrak kulit manggis menunjukkan hasil perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok ureum K1-K2, K1-K3, K2-K3, K2-K4, K2-K5, dan pada kelompok kreatinin K1-K2, K1-K3, K1-K4, K2-K3, K2-K4, K2-K5, K3-K2, K3-K5, K4-K5. Simpulan: pemberian ekstrak kulit manggis mencegah kerusakan ginjal tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi rifampisin.

Kata kunci: Kreatinin, kulit manggis, rifampisin, ureum.

Pendahuluan

Beberapa tanaman obat dipercaya memiliki khasiat antioksidan, antiinflamasi, antihistamin dan efek lain, salah satunya adalah kulit dari buah manggis, antioksidan dalam kulit manggis terdapat pada senyawa *xanthone* yang merupakan turunan dari *polifenol* (Chaverri, *et al.*, 2008; Jung, *et al.*, 2004; Santoso, *et al.*, 2003).). Antioksidan sendiri merupakan substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein dan lemak, radikal bebas dapat disebabkan oleh obat salah satunya rifampisin yang merupakan antibiotik golongan makrolid dan dapat menyebabkan *nefrotoksik* (Waji R.A & Sugrani A., 2009). Angka kejadian *nefrotoksik* akibat *rifampisin* 1,8–16% dari semua kasus gangguan ginjal akut (GGA) (Bagiada & Primasari, 2010). Sehingga jika terjadi gangguan fungsi ginjal maka kadar ureum meningkat dalam tubuh diikuti kreatinin, namun kreatinin membutuhkan waktu yang cukup lama untuk mengalami peningkatan (Corwin J.E., 2009).

Berdasarkan kepopuleran dari kulit buah manggis yang memiliki antioksidan yang cukup tinggi. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan uji terhadap efek ekstrak etanol kulit buah manggis (*Gracinia mangostana* Linn.) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin, menggunakan pelarut etanol karena paling efektif untuk ekstrak (Nugroho, 2011).

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*. Pada penelitian digunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 10-16 minggu, dibagi menjadi 5 kelompok besar dengan perkelompok minimal 5 ekor tikus dengan penghitungan menggunakan rumus Frederer.

Bahan penelitian terdiri dari ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dengan dosis 20 mg/kgBB, 40 mg/kgBB dan 80 mg/kgBB

serta *rifamisin* dengan dosis 100mg /100g. Bahan tambahan makanan hewan, aquades dan *ketamine-xylazine*. Kelompok I sebagai kontrol negatif, hanya yang diberi aquadest. Kelompok II sebagai kontrol positif, diberikan *rifampisin* dengan dosis 100 mg/100gBB. Kelompok III, IV dan V adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian induksi *rifampisin* sebesar 100 mg/100gBB. Kemudian selang 2 jam kelompok III diberi ekstrak kulit manggis dosis I sebanyak 20 mg/100gBB, kelompok IV diberi dosis II ekstrak kulit manggis sebanyak 40 mg/100gBB, dan kelompok V dengan dosis III ekstrak kulit manggis sebanyak 80 mg/100gBB. Masing-masing diberikan secara peroral menggunakan sonde lambung selama 14 hari.

Pada hari ke-15 tanpa diberi perlakuan, dilanjutkan dengan dilakukan pengambilan sampel darah. Tikus dianestesi dengan *Ketamine-xylazine* 75-100 mg/kg+5-10 mg/kg secara IP kemudian tikus *dieuthanasia* berdasarkan *Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC) menggunakan metode *cervical dislocation* (AVMA, 2013). Setelah tikus dipastikan mati, darah di ambil melalui jantung dengan menggunakan alat suntik sebanyak ± 2 cc, kemudian langsung dimasukkan ke dalam *vacutainer* dan dipusingkan selama 10-20 menit dengan kecepatan 4000 rpm, kemudian serum diambil dengan mikropipet 200 μ L dan dilakukan pemeriksaan dengan alat *Chemistry Autoanalyzer Diagnostic COBAS INTEGRA 400 plus* dengan absorbansi 578 nm (ureum) dan 512 nm (kreatinin) metode kinetik-IFCC

Pembahasan

Nefrotoksik ini dapat terjadi dengan terlibatnya *rifampisin* sebagai mediator generasi radikal bebas dapat berhubungan dengan oksigen (O₂) didalam mitokondria dikarenakan mitokondria memiliki pasokan oksigen >80% khususnya untuk dibagian tubulus. Kerusakan yang terjadi ditubulus disebabkan karena 2/3 dari ultrafiltrat glomerulus, secara terus menerus direabsorpsi di tubulus sehingga radikal bebas tersebut akan menyebabkan kerusakan ginjal yang dinilai melalui peningkatan kadar ureum dan kreatinin (Soeksmanto, 2006; Guyton & Hall, 2007). Peningkatan kadar ureum dalam darah dapat disebabkan memakan protein

yang cukup tinggi yang akan meningkatkan pembentukan ureum yang merupakan produk akhir dari katabolisme asam amino (Schrier, 2007).

Nefrotoksik yang disebabkan *rifampisin* dapat menyebabkan lumen tubulus tersumbat sehingga ketika isi-isi sel rusak yang masuk ke lumen tubulus dan berinteraksi dengan protein *fibrinokitin* akan membentuk silinder dan menyumbat lumen tubulus. Oleh karena itu ureum dan kreatinin tidak dapat diekskresikan melalui lumen tubulus, kadar ureum dan kreatinin meningkat walaupun kreatinin tidak melebihi kadar normal dikarenakan kreatinin merupakan molekul yang lebih besar dibandingkan dengan ureum (Guyton & Hall, 2007; Michael, 2013). Salah satu penyebab meningkatnya kadar ureum dan kreatinin adalah sifat destruktif radikal bebas. Radikal bebas merupakan mekanisme *nefrotoksik* dari *rifampisin* dan antioksidan dapat melindungi dari *nefrotoksik*. Radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) menginduksi stres oksidatif dalam ginjal. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan menyebabkan terjadinya kematian sel dimana isi-isi sel yang keluar akan berikatan dengan *fibronektin* didalam lumen tubular. Hal ini akan menyebabkan penyumbatan berupa silinder sehingga kreatinin dan ureum tidak dapat dikeluarkan dengan baik. Penurunan kadar ureum dan kreatinin diduga karena efek biologis dari kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam kulit buah manggis.

Hasil

Berdasarkan hasil penelitian terhadap kadar ureum dan kreatinin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dengan induksi *rifampisin* didapatkan hasil pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 1 untuk ureum dan Tabel 2 untuk kreatinin

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Ureum

Kelompok Tikus	Kadar Ureum Tikus (mg/dL)					Mean	Std. Deviasi
	A	B	C	D	E		
Kelompok I	37,0	29,0	21,0	28,0	27,0	28,4	5,7
Kelompok II	55,0	57,0	48,0	56,0	48,0	52,8	4,4
Kelompok III	36,0	34,0	41,0	43,0	44,0	39,6	4,3
Kelompok IV	36,0	35,0	37,0	44,0	32,0	36,8	4,4
Kelompok V	33,0	32,0	27,0	29,0	38,0	31,8	4,2

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan hasil kadar ureum pada kelompok I sebagai kontrol negatif dengan rerata 28,4 mg/dL, sedangkan pada kelompok II yang diberi *rifampisin* sebagai kontrol positif mengalami peningkatan kadar ureum senilai 52,8 mg/dL. Kelompok III yang merupakan kelompok perlakuan I yang diberi *rifampisin* dan diinduksi ekstrak etanol kulit manggis dosis 20mg/100gBB memiliki rerata 39,6 mg/dL, sedangkan untuk kelompok IV yang diberi dosis II ekstrak etanol kulit manggis 40mg/100gBB memiliki rerata 36,8 mg/dL dan untuk kelompok V yang diberi dosis III ekstrak etanol kulit manggis 80mg/100gBB memiliki rerata 31,8 mg/dL.

Tabel 2. Hasil Pengukuran Kadar Kreatinin

Kelompok Tikus	Kadar Kreatinin Tikus (mg/dL)					Mean	Std. Deviasi
	A	B	C	D	E		
Kelompok I	0,24	0,28	0,24	0,25	0,29	0,260	0,023
Kelompok II	0,31	0,30	0,29	0,27	0,31	0,296	0,016
Kelompok III	0,25	0,24	0,20	0,18	0,22	0,218	0,028
Kelompok IV	0,19	0,23	0,20	0,24	0,26	0,224	0,028
Kelompok V	0,27	0,29	0,25	0,28	0,21	0,260	0,031

Kadar kreatinin yang terdapat pada Tabel 2 menunjukkan bahwa pada kelompok 1 sebagai kontrol negatif dengan rerata 0,26 mg/dL, sedangkan pada kelompok II yang diberi *rifampisin* sebagai kontrol positif mengalami penurunan kadar kreatinin senilai 0,29 mg/dL. Kelompok III yang merupakan kelompok perlakuan I yang diberi *rifampisin* dan diinduksi ekstrak etanol kulit manggis dosis 20mg/100gBB memiliki rerata 0,21 mg/dL, sedangkan untuk kelompok IV yang diberi ekstrak etanol kulit manggis dosis II 40mg/100gBB memiliki rerata 0,22 mg/dL dan untuk kelompok V yang diberi dosis III ekstrak etanol kulit manggis 80mg/100gBB memiliki rerata 0,26 mg/dL.

Peningkatan dosis yang terjadi pada kelompok K3 (20mg), K4 (40mg) dan K5 (80 mg) dapat menyebabkan penurunan kadar ureum serta mencegah dari peningkatan ureum. Berlawanan dengan kreatinin pada kelompok K3 dan K4 lebih rendah dari K5 dikarenakan mekanisme kompensasi ginjal dengan dosis yang tidak optimal dan sifat kreatinin yang kurang permeabel (Guyton & Hall, 2007).

Simpulan

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. Hal ini dapat dilihat pada rerata dan uji statistik kadar ureum kreatin di tiap kelompok antara kelompok K2–K3, K2–K4 dan K2–K5 terlihat perbedaan yang bermakna. Peningkatan ekstrak etanol kulit manggis dapat mencegah peningkatan kadar ureum kreatinin tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Spargue Dawley* yang diinduksi *rifampisin*. Ekstrak etanol kulit manggis memiliki efek antioksidan yang optimal pada dosis ekstrak etanol kulit manggis sebesar 80 mg/100gBB dibandingkan dua dosis yang lainnya.

Daftar Pustaka

- Bagiada IM, Primasari NLP. 2010. *Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Ketidakepatuhan Penderita Tuberkulosis dalam Berobat di Poliklinik DOTS RSUP Sanglah Denpasar. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP. Sanglah Denpasar.*
- Chaverri JP, Rodriguez NM, Ibarra MO, Rojas JMP. 2008. Medicinal Properties of Mangosteen. *Journal Food and Chemical Toxicology*. (46): 3227-3239.
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi Edisi Revisi Ke 4*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Guyton, A.C & Hall. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. EGC. Jakarta
- Jung AH, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. 2006. *Clinical Validation of Mangosteen. Includes Scientific Papers. Research Papers. University Studies & Articles*
- Michael. 2013. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus huds.*) terhadap Peningkatan Kadar Kreatinin Dan Ureum Serum Tikus Putih Galur Wistar Terinduksi Sisplatin. Naskah Publikasi Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungputra. Pontianak
- Nugroho AE. 2011. Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Dari Kulit Buah Terbuang Hingga Menjadi Kandidat Suatu Obat. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Santoso SS, Media Y. 2003. *Obat Tradisional Untuk Penyembuhan Penyakit Diabetes Mellitus Dari Pengobat Tradisional (BATTRA)*. Jurnal Ekologi Kesehatan. 2(2): 239-248.
- Schrier RW. 2007. *Disease of The Kidney and Urinary Tract. Eight Edition*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins
- Soeksmanto A. 2006. Pengaruh Ekstrak Butanol Buah Tua mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Jaringan Ginjal Mencit (*Mus Musculus*). Pusat Penelitian Bioteknologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). Bogor.
- Waji RA, Sugrani A. 2009. Makalah Kimia Organik Bahan Alam. Universitas Hasanudin.