**ABSTRACT**

**Namira Qisthina, G0010134, 2013**. The Effect of Mangosteen Peel (*Garcinia mangostana L)* Extract Against Mice (*Mus musculus*) Kidney Cell Damage Induced by Paracetamol. Essay. Medical Faculty, University of Sebelas Maret, Surakarta.

**Background**: Mangosteen peel (*Garcinia mangostana L)* contains antioxidant such as xanthone’ core, α-mangostin, β-mangostin, γ- mangostin, and garcinone which is thought to be nefroprotector. This study aimed to investigate the mangosteen peel (*Garcinia mangostana L)* extract nefroprotector effect against mice (*Mus musculus*) kidney cell damage induced by Paracetamol.

**Methods**: This study is an experimental laboratory with *the post test only controlled group design*. 2-3 Months *Swiss Webster* mice weighing around 20 g selected as a sample. Those mice were divided into 4 group randomly, each group consist of 7 mices. *Incidential sampling* used as a sampling technique. Mice in kontrol group (KK) and first treatment group (KP1) were given aquades, while second treatment group (KP2) and third treatment group (KP3) were given 10 mg and 15 mg of mangosteen peel extract each. KP1, KP2, and KP3 were given 0.1 ml paracetamol on the 8th, 9th, and 10th day of the research. Mice were sacrificed and its kidney were made into preparate using paraffin block and HE staining method. Histological kidney cells assesed by the sum of pyknosis, karyorrhexis, and karyolysis cells. Data were analyzed using One-Way ANOVA test continued by *Post Hoc Multiple Comparisons* (LSD).

**Result**: One-Way ANOVA’s test result showed a significant differences between four groups. LSD’s test result showed a significant differences between KK-KP1, KK-KP2, KK-KP3,KP1- KP2, KP1- KP3, KP2-KP3.

**Conclusion**: Mangosteen peel extract can prevent mice’s cell damage on kidney which induced by parasetamol.

**Keywords**: Mangosteen peel extract, parasetamol, mice’s kidney cell damage

|  |
| --- |
| **PENDAHULUAN** |

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan pohon buah yang berasal dari daerah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand dan Myanmar. Secara umum, orang hanya mengkonsumsi buahnya saja dan cenderung membuang kulit buah manggis tersebut. Bagian tanaman yang secara tradisional sering dipakai dalam pengobatan tradisional (diare, disentri, eksim dan penyakit kulit lainnya) adalah kulit buah. Kulit buah manggis ternyata dilaporkan mengandung kaya senyawa golongan xanton (Prihatman, 2000). Xanton yang berasal dari kulit buat manggis secara signifikan mampu mengurangi jumlah radikal bebas yang menyebabkan kerusakan ginjal akibat toksisitas parasetamol (Kosem et al, 2007).

Antioksidan mempunyai fungsi untuk menghambat senyawa radikal bebas. Radikal bebas adalah partikel berenergi tinggi dalam jumlah kecil hasil dari metabolisme tubuh. Radikal bebas juga ditemukan pada lingkungan sekitarnya (Arief, 2006).

Parasetamol merupakan obat antipiretik dan analgetik yang telah lama digunakan di dunia. Parasetamol digunakan untuk mengobati nyeri dan demam sehingga parasetamol menjadi salah satu obat yang paling umum digunakan (Posadas, 2010). Obat ini banyak dicari masyarakat dan sering dipakai karena meredakan rasa nyeri dan dianggap obat yang relatif aman untuk digunakan. Berbagai kelebihan ini serta ketersediaan parasetamol yang mudah didapat mengakibatkan resiko penyalahgunaan obat (Bizofi dan Smilkstein, 2002). Penggunaan parasetamol dengan dosis lebih dapat mengakibatkan terbentuknya radikal bebas (Burke, 2006).

Tahap awal dari toksisitan parasetamol adalah pembentukan dari metabolit *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) oleh enzim sitokrom P450 yang pada dosis terapi dapat diatasi melalui konjugasi dengan glutation (GSH). Dosis tinggi parasetamol menyebabkan menurunnya GSH seluler sehingga NAPQI dapat berikatan kovalen dengan protein selular dan mengakibatkan peroksida lipid (Khorsandi, 2008). Ikatan kovalen ini berhubungan dengan toksisitas parasetamol yang mengakibatkan kerusakan ginjal (James *et* al., 2003; Wilmana dan Gan,2007).

Ginjal mempunyai fungsi yang sangat vital dalam tubuh yaitu sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif. Ginjal rentan terhadap efek toksik dari obat-obatan dan bahan kimia. Hal ini disebabkan ginjal menerima 25% dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar (Price dan Wilson,2005).

Dari latar belakang yang telah diungkapkan diatas, penulis ingin meneliti tentang pengaruh ekstrak kulit buah manggis dalam menghambat kerusakan sel-sel ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh parasetamol.

|  |
| --- |
| **SUBJEKDANMETODE** |

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan *post test only controlled group design*. Peneliti mengadakan perlakuan terhadap sampel yang telah ditentukan yaitu berupa hewan coba di laboratorium. Peneltian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Populasi dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan dengan galur *Swiss Webster* berusia 2-3 bulan dengan berat badan ± 20 gram.

Besar sampel adalah sebanyak 28 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing terdiri dari 7 ekor (n>6) mencit. Jumlah ini diperhitungkan menggunakan rumus *Federer* (Syam *et al*, 2011), yaitu:

( k – 1 ) ( n – 1 ) > 15

( 4 – 1 ) ( n – 1 ) > 15

3 ( n – 1 ) > 15

3n > 18

n > 6

Keterangan:

k : jumlah kelompok perlakuan

n : jumlah sampel mencit dalam tiap kelompok

Teknik sampling dalam penelitian ini menggunakan *incidental sampling*, yaitu dengan mengambil begitu saja subjek penelitian yang ditemui dari populasi yang ada

Ekstrak kulit manggis diberikan secara per oral dengan sonde lambung dalam 2 dosis. Dosis I: 10 mg/20g BB mencit per hari yang diencerkan hingga 0,1 ml diberikan pada mencit kelompok P2. Dosis II: 15 mg/20g BB mencit per hari yang diencerkan hingga 0,1 ml diberikan pada mencit kelompok P3.

Indikator yang digunakan dalam menentukan derajat kerusakan sel ginjal mencit adalah gambaran mikroskopis sel ginjal mencit yang diinduksi parasetamol dan telah mendapatkan perlakuan dengan ekstrak kulit manggis. Kerusakan histologis sel ginjal dinilai dengan menghitung jumlah sel ginjal yang rusak dari tiap 50 sel ginjal kanan dan kiri di daerah tubulus kontortus proksimal sel ginjal mencit. Kerusakan histologis sel ginjal ini ditandai dengan terjadinya piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Hasil perhitungan ketiga pola nuklear nekrosis sel yang telah teridentifikasi dijumlahkan untuk mendapatkan nilai kerusakan histologis sel ginjal mencit. Makin tinggi jumlah sel yang rusak berarti kerusakan ginjal makin berat

Data yang diperoleh yaitu berupa nilai rata-rata dari masing-masing kelompok, dianalisis secara statistic dengan Uji *One Way Analysis of Variant* (ANOVA).Jika terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Multiple Comparasions*. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah α = 0,05 (Murti, 2010)

|  |
| --- |
| **HASIL** |

Rata-rata jumlah kerusakan histologis sel ginjal pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel 1. Rata-rata jumlah kerusakan histologis sel ginjal pada masing-masing kelompok

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kelompok** | **Rata-rata Jumlah** | **Standar Deviasi** |
| K | 12,24 | 2,116 |
| KP1 | 58,29 | 2,812 |
| KP2 | 26,29 | 2,289 |
| KP3 | 18,00 | 1,732 |

(Sumber: Data Primer, 2013)

Keterangan:

K : Kelompok kontrol

KP1 : Kelompok perlakuan 1

KP2 : Kelompok perlakuan 2

KP3 : Kelompok perlakuan 3

Setelah dilakukan uji *One-Way* ANOVA didapatkan hasil berupa nilai p yaitu 0,000 (p < 0,05), jadi terdapat perbedaan rata-rata jumlah kerusakan histologis sel ginjal yang bermakna antara kelompok K, P1, P2, dan P3. Uji statistik kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Multiple Comparisons* untuk mengetahui antar kelompok mana terdapat perbedaan rata-rata skor kerusakan histologis sel ginjal. Uji *Post Hoc Multiple Comparisons* yang digunakan adalah LSD. Adapun ringkasan hasil uji LSD tersebut adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Ringkasan hasil uji LSD antar kelompok (α = 0,05)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kelompok** | **P** | **Perbedaan** |
| K - KP1 | 0,000 | Bermakna |
| K - KP2 | 0,000 | Bermakna |
| K - KP3 | 0,000 | Bermakna |
| KP1 – KP2 | 0,000 | Bermakna |
| KP1 – KP3 | 0,000 | Bermakna |
| KP2 – KP3 | 0,000 | Bermakna |

(Sumber: Data Primer, 2013)

Semua nilai p pada tes LSD adalah lebih kecil dari 0,05. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada semua pasangan antar kelompok data.

|  |
| --- |
| **PEMBAHASAN** |

Yang dimaksud jumlah kerusakan histologis sel ginjal pada penelitian ini adalah nilai skor kerusakan sel epitel tubulus proksimal. Sel epitel tubulus proksimal secara normal berbentuk kuboid selapis dengan batas sel yang tidak jelas, sitoplasma eusinofilik bergranula dan inti sel besar, bulat, berbentuk sferis di tengah sel. Puncak-puncak sel yang menghadap ke lumen tubulus mempunyai mikrovili cukup panjang yang disebut *brush border* (Gartner dan Hiatt,2007).

Kerusakan sel akibat paparan dosis toksik parasetamol paling berat terjadi pada tubulus proksimal ginjal karena di daerah ini terjadi absorpsi dan sekresi aktif serta kadar sitokrom P450 lebih tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksikan sehingga lebih mudah untuk mengalami kerusakan (Burke, 2006). Oleh karena itu, penilaian kerusakan histologis sel ginjal dalam penelitian dilakukan dengan menghitung jumlah sel piknosis, karioreksis, kariolisis pada tubulus proksimal.

Kelompok kontrol digunakan sebagai pembanding terhadap kelompok perlakuan dengan pemberian parasetamol dan kelopok perlakuan dengan pemberian parasetamol dan ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L).* Kelompok kontrol hanya diberi aquades sebagai placebo.

Kelompok kontrol juga memperlihatkan gambaran inti piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Hal ini terjadi karena adanya proses apoptosis (kematian sel yang terprogram) yang secara fisiologi dialami oleh semua sel normal. Setiap sel dalam tubuh akan selalu mengalami penuaan yang diakhiri kematian sel dan digantikan oleh sel-sel baru yang sama fungsinya melalui proses regenerai (Mitchell dan Cotran, 2007). Selain itu, pengaruh variabel luar yang tidak dapat dikendalikan juga dapat menjadi penyebab adanya gambaran inti piknosis, karioreksis, dan kariolisis pada kelompok kontrol.

Dari hasil uji *One-Way* ANOVA didapatkan nilai p<0,05 sehingga H0 ditolak, artinya terdapat perbedaan yang bermakna dari nilai *mean* jumlah kerusakan histologis sel epitel tubulus proksimal ginjal antara keempat kelompok. Untuk mengetahui letak perbedaan di antara kelompok, data selanjutnya diuji dengan uji *Post Hoc Multiple Comparison* (LSD). Hasil uji LSD menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara KK-KP1, KK-KP2, KK-KP3, KP1-KP2, KP1-KP3, KP2-KP3.

Hasil uji LSD menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari *mean* jumlah kerusakan histologis sel epitel tubulus proksimal ginjal antara KK dan KP1. Hal ini terjadi karena kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal KP1 oleh pemberian parasetamol dosis toksik.Hal tersebut sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa parasetamol dosis toksik mampu menginduksi kerusakan histologis sel ginjal mencit akibat NAPQI yang bersifat reaktif dan toksik.NAPQI berikatan secara kovalen dengan protein seluler. Proses ini merusak homeostasis melalui aktivasi kaspase dan enzim lisosom yang mengawali terjadinya apoptosis dan menyebabkan kematian sel (Goodman dan Gilman, 2008; Mazer, 2008). Keadaan overdosis akut pada penggunaan parasetamol dapat menyebabkan nekrosis hepar dan ginjal (Khorsandi, 2008).

KP2 merupakan kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostanaL)* dosis 10 mg/20 g BB mencit serta parasetamol dosis toksik. Hasil analisis kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal pada kelompok KP2 menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok KK dan KP1. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dengan dosis 10 mg/20 g BB mencit dapat mengurangi kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik, tetapi tidak dapat mengembalikan sel epitel tubulus proksimal ginjal ke kondisi seperti kelompok KK. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dosis I (10 mg/20 g BB) masih kurang optimal untuk melindungi sel ginjal dari kerusakan yang ditimbulkan oleh parasetamol.

Hasil KP3 menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan KP1dan KK. Hal ini berarti pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dosis II (15 mg/20 g BB) sebelum pemberian parasetamol dosis toksik mampu mengurangi jumlah kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal mencit yang diinduksi parasetamol dan mampu mengembalikan sel epitel tubulus proksimal ginjal pada keadaan seperti KK. Hal ini dikarenakan pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dosis II (15 mg/20 g BB) cukup optimal untuk melindungi sel ginjal dari kerusakan yang ditimbulkan oleh parasetamol. Peningkatan dosis ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dapat memperbaiki kerusakan sel ginjal mencit yang diinduksi parasetamol. Jika dibandingkan antara KP2 dan KP3, derajat kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal pada kelompok KP3 lebih sedikit daripada kelompok KP2. Hal ini menandakan bahwa peningkatan dosis ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dapat meningkatkan efek proteksi dalam mengurangi kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal mencit yang diinduksi parasetamol.

Alfa-mangostin dan gamma-mangostin secara spesifik akan menangkap radikal hidroksil dan ion superoksida yang dihasilkan dari NAPQI pada pemberian parasetamol dalam dosis toksik. Vitamin B1 mampu menghambat terjadinya lipid peroksidase pada sel hati tikus selain itu vitamin ini juga bekerja melalui reaksi dengan hidrogenperoksida sehingga tidak terbentuk radikal hidroksil (Lukienko *et al* 2000). Sedangkan vitamin C bekerja sebagai donor elektron sehingga mampu mereduksi radikal superoksida, hidroksil, asam hipoklorida, dan radikal bebas lainnya (Winarsi, 2007).

Penelitian yang dilakukan oleh Pasaribu *et al*. (2012) telah membuktikan bahwa ekstrak etanol kulit buah manggis secara signifikan dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit yang diberi larutan glukosa 50% karena aktivitas antioksidannya yang tinggi sehingga mampu memperbaiki kinerja sel β pankreas.

Hasil penelitian yang didapatkan para peneliti tersebut mendukung hasil penelitian ini bahwa kandungan antioksidan ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L)* dapat memberikan efek proteksi terhadap kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal.

|  |
| --- |
| **SIMPULAN** |

Pemberian ekstrak kulit manggis mempunyai efek proteksi terhadap kerusakan sel ginjal mencit yang diinduksi parasetamol. Pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis II (15mg/20g BB mencit) lebih efektif dalam mengurangi jumlah kerusakan sel ginjal mencit dibanding pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis I (10mg/20 g BB mencit)

|  |
| --- |
| **SARAN** |

Perlu dilakukan penilitian yang lebih lanjut dengan dosis ekstrak kulit manggis yang lebih bervariasi sehingga dapat diketahui dosis yang efektif dalam mencegah kerusakan sel ginjal mencit hingga mendekati derajat normal.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan sehingga didapatkan didapatkan data yang lebih lengkap mengenai kandungan-kandungan yang terdapat dalam kulit manggis beserta besar kandungan tersebut dalam kulit manggis dan fungsi nya.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek nefroprotektif kulit manggis dengan parameter lain seperti parameter biokimiawi atau parameter lain.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan mengendalikan semua variabel luar sehingga didapatkan hasil penelitian yang tidak terpengaruh dengan variabel luar.

|  |
| --- |
| **UCAPAN TERIMA KASIH** |

Saya ucapkan banyak terimakasih kepada S. B. Widjokongko, dr., PHK, M.Pd, selaku Pembimbing Utama dan Sigit Setyawan, dr., selaku Pembimbing Pendamping yang dengan sabar telah memberikan arahan, bimbingan, dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.

Selain itu saya juga ucapkan terimakasih kepada Isdaryanto, dr., selaku Penguji Utama dan Ipop Sjarifah, Dra., M. Si, selaku Penguji Pendamping yang telah memberikan bimbingan, kritik, dan saran dalam penyempurnaan skripsi ini.

|  |
| --- |
| **DAFTAR PUSTAKA** |

Arief (2006) *Radikal bebas*. Pediatric.com-Diaskes Februari 2012

Bizofi KE, Smilkstein MJ (2002). Analgesics and non prescription medication. Dalam Lewis RG, Neal EF, Neal AL et al, editors. *Goldfrank’s Toxicologic Emergencies*. Edisi 7. USA: McGraw-Hill, pp:480-483

Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA (2006). Analgesic-antipyretic agents, pharmacotherapy of gout. In: Brunton L. L. (eds). *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. United States of America: Mc Graw-Hill

Gartner LP, Hiatt JL (2007). *Color textbook of histology Ed.3* . Philadelphia: Elsevier Saunders, pp:422-426

Goodman LS, Gilman GA (2006).*The pharmalogical basic of therapeutics Ed.11*. Brunton LL *et al*. (eds). Boston: McGraw Hill, pp: 682-695

James LP, Mayeux PR, Hinson JA (2003).Acetaminophen-induced hepatotoxicity.*Clin Pharmacol ther*,31 : 1499-1506

Khorsandi L, Orazizadeh (2008). Protective effect of *Curcuma longa extract* on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. *DARU*, 16(3):155-159

Kosem N, Han YH, Moongkarndi P (2007). Antioxidant and cytoprotective activities of methanolic extract from garcinia mangostana hulls. *Science asia*(33): 283-293. [http://www.scienceasia.org/2007.33.n3/ v33\_283\_292.pdf](http://www.scienceasia.org/2007.33.n3/%20v33_283_292.pdf). Diakses Maret 2013

Mitchell RN, Cotran RS (2007). Jejas, adaptasi, dan kematian sel. Dalam: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). *Buku ajar patologi robbins volume 1*. Edisi VII. Jakarta: EGC, hal: 3, 26-27

Murti B (2010). *Desain dan ukuran sampel untuk penelitian kuantitatif dan kualitatif bidang kesehatan* Yogyakarta Gadjah Mada University Press, p: 126, 144-145

Pasaribu S, Sitorus P, Bahri S (2012). Uji ekstrak ethanol kulit buah manggis (G*arcinia mangostana* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology,* 1(1): 1-8. <http://jurnal.usu.ac.id/index.php/jpp/article/download/61/419>.Diakses Maret 2013

Pasodas I, Pablo S, Almudena B, Mariangeles MF, Valentin C (2010). Acetaminophen induced apoptosis in rat cortical neurons. *Plos One*, 5(12):1-14

Price AS, Wilson ML (2005).*Patofisiologi – konsep klinis proses-proses penyakit*. Jakarta: EGC, pp: 472-479

Prihatman, K., 2000, *Manggis (Garcinia mangostana L.)*, Kantor Deputi Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi BPP Teknologi, Jakarta.

Winarsi H (2007). *Antioksidan alami dan radikal bebas*. Yogyakarta: Kanisius, p: 80