

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (aiton) Hassk*)

##### 2.1.1. Klasifikasi Karamunting

Klasifikasi tanaman karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk.*) adalah sebagai berikut: <sup>16</sup>

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Super Divisi : *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Sub Kelas : *Rosidae*

Ordo : *Myrtales*

Famili : *Myrtaceae*

Genus : *Rhodomyrtus (DC.) Rchb.*

Spesies : *Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk.*

##### 2.1.2. Uraian Karamunting

Daun karamunting memiliki nama latin *Rhodomyrtus tomentosa (aiton) Hassk.* Dalam bahasa inggris disebut juga *Australia Murta, Ceylon Hill Cherry, Downy Rose Myrtle, Fluffy Blueberry, Hill Guava, Isenberg Bush, Rhodomyrtus.* Dalam bahasa Indonesia disebut Kemunting (Jawa), Harendong Sabrang (sunda). Karamunting berasal dari daerah Asia tropis dan subtropis Asia Selatan dan Asia Tenggara dari India hingga China Selatan, Taiwan, Filipina, Malaysia dan Sulawesi. <sup>17</sup>

### 2.1.3. Ciri Morfologi Karamunting

Tumbuhan Karamunting merupakan perdu berkayu dengan tinggi mencapai 4 meter, menyerupai semak. Sistem perakaran tunggang, kokoh di bawah permukaan tanah.<sup>18</sup>



**Gambar 2.1 Tanaman Karamunting a. Pohon b. Daun.** Tanaman karamunting terdiri dari bunga berwarna merah muda keunguan, daun dengan bentuk oval, buah dengan warna hijau saat masih muda dan batang (a). Letak daun bersilang berhadapan dan tulang daun tiga dari pangkal, bentuk daun oval, tepi daun rata, permukaan atas daun mengkilap, sedangkan permukaan bawah daun kasar karena memiliki rambut-rambut halus. Panjang daun 5 hingga 7 cm dan lebarnya sekitar 2 hingga 3 cm(b).<sup>18</sup>

### 2.1.4. Kandungan dalam Karamunting

Daun karamunting diketahui mengandung kandungan alkaloid, saponin, flavonoid, terpenoid, tanin dan fenolik.<sup>18,19</sup> Flavonoid dan saponin berkhasiat sebagai anti mikroba, tanin berkhasiat sebagai astrigen. Sedangkan senyawa alkaloid berkhasiat sebagai antidiare, anti diabetes, anti mikroba dan antimalaria.<sup>18</sup>

#### a. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa-senyawa organik yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan, bersifat basa dan struktur kimianya mempunyai sistem lingkaran heterosiklik dengan nitrogen sebagai hetero atomnya. Unsur penyusun alkaloid adalah karbon, hidrogen, nitrogen dan oksigen.<sup>20</sup>

#### b. Saponin

Saponin adalah suatu glikosida alamiah yang terikat dengan steroid atau triterpena. Saponin terdiri dari sapogenin yaitu bagian yang bebas dari glikosida. Sapogenin mengikat sakarida yang panjangnya bervariasi dari monosakarida hingga mencapai 11 unit monosakarida. Saponin dapat membentuk busa dan

merusak membran sel karena bisa membentuk ikatan dengan lipida dari membran sel.<sup>21</sup> Saponin juga dapat menyebabkan hemolisis dari eritrosit dengan merusak lipid *bilayer* dari eritrosit.<sup>22</sup>

#### **c. Flavonoid**

Senyawa flavonoid adalah senyawa yang mengandung C15 terdiri atas dua inti fenolat yang dihubungkan dengan tiga satuan karbon. Flavonoid tersebar luas di dalam tanaman sehingga merupakan fenolik utama dalam bahan makanan manusia.<sup>23</sup>

#### **d. Terpenoid**

Terpenoid adalah turunan-turunan terpena atau senyawa-senyawa yang strukturnya mirip terpena. Molekul terpenoid dapat mengandung gugus karnoksil, hidroksil, formil atau gugus yang lain.<sup>21</sup>

#### **e. Fenolik**

Senyawa fenolik alami mengandung sekurang-kurangnya satu gugus hidroksil dan lebih banyak yang membentuk senyawa eter, ester, atau glikosida dari pada senyawa bebasnya. Senyawa ester atau eter fenol tersebut memiliki kelarutan yang lebih besar dalam air daripada senyawa fenol dan glioksidanya.<sup>21</sup>

### **2.2. Uji Toksisitas Akut**

Toksisitas akut adalah toksisitas yang terjadi dengan pemberian dosis tinggi selama 24 jam hingga 7-14 hari. Uji toksisitas akut menyangkut pemberian beberapa dosis tunggal yang meningkat secara teratur pada beberapa kelompok hewan dari jenis yang sama. Uji toksisitas akut berfungsi untuk mencari efek toksik.<sup>13,14</sup>

Uji toksisitas akut digunakan untuk menentukan LD<sub>50</sub> obat dan dosis maksimum yang dapat ditoleransi.<sup>24</sup> LD<sub>50</sub> obat merupakan dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diperkirakan akan membunuh 50% hewan percobaan. Uji toksisitas juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek spesifiknya, serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama. LD<sub>50</sub> ditentukan dengan memberikan obat dalam dosis yang bervariasi (bertingkat) kepada sekelompok binatang percobaan.

Tabel 2.1: Klasifikasi zat kimia berdasarkan toksisitas relatif<sup>13</sup>

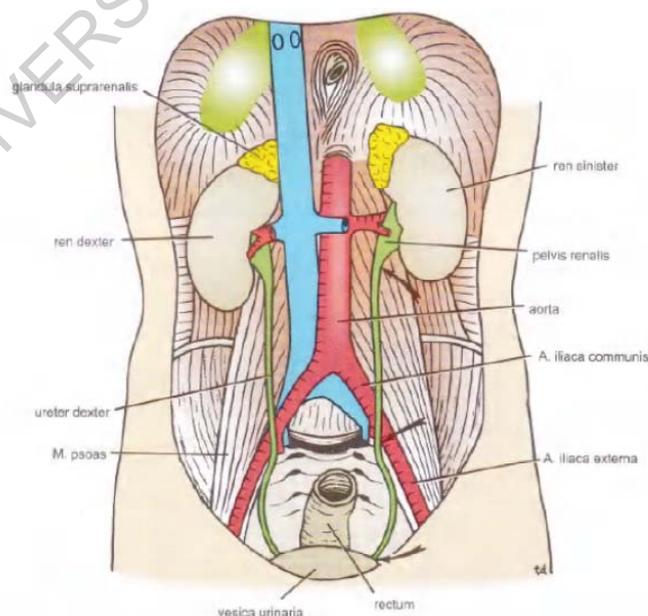
Kategori	LD <sub>50</sub>
Supertoksik	5 mg/kg atau kurang
Sangat toksik	5-50 mg/kg
Toksik	50-500 mg/kg
Cukup toksik	0,5-5 g/kg
Sedikit toksik	5-15 g/kg
Tidak toksik	>15 g/kg

## 2.3. Ginjal

### 2.3.1. Anatomi

Ginjal berwarna coklat kemerahan dan terletak di belakang peritoneum, pada dinding posterior abdomen di samping kanan dan kiri columna vertebralis dan sebagian besar tertutup oleh arcus costalis.<sup>25</sup>

Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri, karena adanya hepar. Panjang tiap ginjal sekitar 10-20 cm dan terdiri dari korteks di luar, medulla di dalam serta pelvis. Medula renalis terdiri atas kira-kira selusin pyramid medula renalis, yang masing-masing mempunyai basis menghadap ke cortex renalis dan apex (papilla renalis) yang menonjol ke medial. Bagian cortex yang menonjol ke medula di antara pyramid medula yang berdekatan disebut columna renalis.<sup>25,26</sup>



**Gambar 2.2 Posisi Ginjal dalam Abdomen.** Ginjal terletak di belakang peritoneum, pada dinding posterior abdomen Ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri.<sup>25</sup>

### 2.3.2. Fisiologi ginjal

Ginjal memproses urin melalui tiga proses ginjal, yaitu:<sup>27,28</sup>

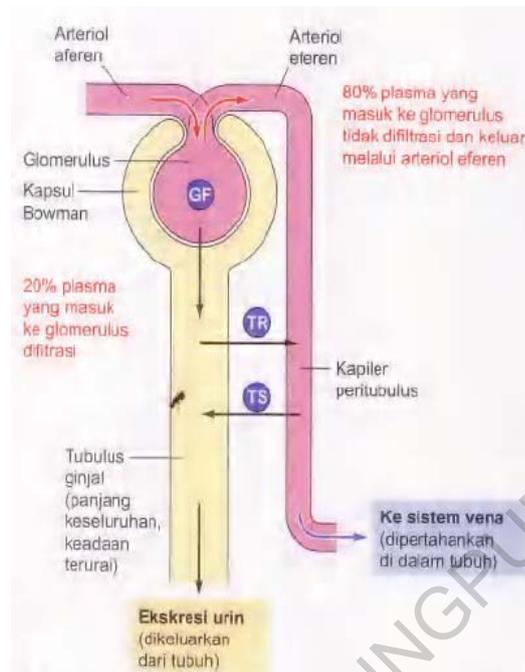
- a. Filtrasi glomerulus
- b. Reabsorpsi zat dari tubulus renal ke dalam darah
- c. Sekresi zat dari darah ke tubulus renal.

#### a. Filtrasi Glomerulus

Sewaktu darah mengalir melalui glomerulus, plasma bebas protein tersaring melalui kapiler glomerulus ke dalam kapsul bowman. Membran kapiler glomerulus mempunyai 3 lapisan yaitu endotelium kapiler, membran basal, dan lapisan sel epitelial (podosit) yang mengelilingi permukaan dasar kapiler. Membran kapiler glomerulus mencegah filtrasi protein plasma.<sup>27,28</sup>

Endotelium kapiler memiliki ribuan lubang kecil yang kaya muatan negatif sehingga menghambat aliran plasma protein. Membran dasar terdiri atas jalinan serabut kolagen dan proteoglikan yang dapat menyaring zat terlarut kecil dan bermuatan negatif sehingga mencegah filtrasi protein plasma. Podosit juga memiliki membran yang negatif. Selain berdasarkan muatan listriknya, filtrasi glomerulus juga bergantung pada ukuran molekulnya. Dalam keadaan normal, 20% plasma yang masuk ke glomerulus tersaring. Hasil filtrasi glomerulus selanjutnya masuk ke dalam lumen tubulus.<sup>27,28</sup>

Hasil dari filtrasi glomerulus adalah ultrafiltrat yakni plasma tanpa protein. Jadi semua obat bebas akan keluar dalam ultrafiltrat dan yang terikat dengan protein tetap didalam darah.<sup>29</sup>



**Gambar 2.3 Proses-proses Dasar di Ginjal** GF: Filtrasi Glomerulus --- terjadi filtrasi nondiskriminatif plasma protein dari glomerulus ke dalam kapsula Bowman; TR: Reabsorpsi tubulus--- perpindahan selektif bahan-bahan yang terfiltrasi dari lumen tubulus ke dalam kapiler peritubulus; TS: Sekresi tubulus--- perpindahan selektif bahan-bahan yang tidak terfiltrasi dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus<sup>27</sup>

#### b. Reabsorpsi zat dari tubulus renal ke dalam darah

Sewaktu filtrat melewati tubulus, bahan-bahan yang bermanfaat bagi tubuh dikembalikan ke plasma kapiler peritubulus. Perpindahan selektif bahan-bahan dari bagian dalam tubulus (lumen tubulus) ke dalam darah ini disebut reabsorpsi tubulus. Bahan-bahan yang direabsorpsi dibawa oleh kapiler peritubulus ke sistem vena dan kemudian ke jantung untuk diresirkulasi.<sup>27</sup>

#### c. Sekresi zat dari darah ke tubulus renal

Sekresi tubulus adalah pemindahan selektif bahan-bahan dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus. Pada saat sekresi tubulus, terjadi sekresi ion hidrogen ( $H^+$ ), ion kalium ( $K^+$ ), serta anion dan kation organik, yang banyak di antaranya adalah senyawa yang asing bagi tubuh.<sup>27</sup>

### 2.3.3. Histologi ginjal

Ginjal memiliki korteks di luar dan medula di dalam. Daerah korteks dibagi lagi menjadi labirin kortikal dan prosesus medularis. Medula ginjal terdiri atas 8-15 struktur berbentuk kerucut yang disebut piramida ginjal, yang dipisahkan oleh

penjuluran korteks yang disebut *columna renalis*. Setiap piramid ginjal dikatakan menyusun lobus ginjal. Apeks setiap pyramid ditembus oleh 15-20 duktus papilaris bellini) pada area kribrosa.<sup>30,31</sup>

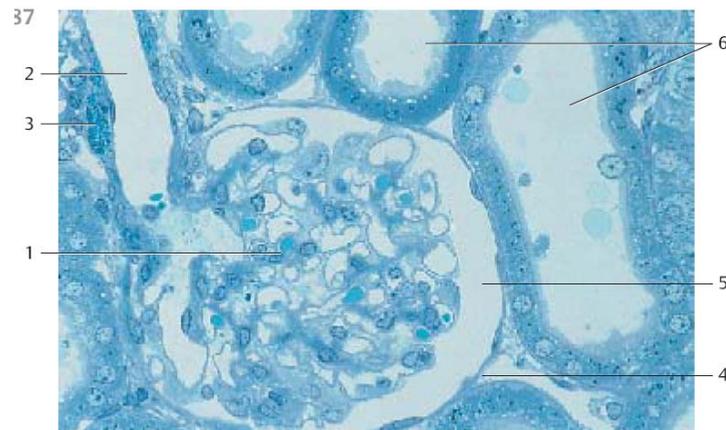
Setiap ginjal terdiri atas 1-1,4 juta unit fungsional yang disebut nefron. Cabang utama setiap nefron adalah:<sup>30</sup>

- a. Korpuskel ginjal, yaitu pelebaran bagian awal di korteks
- b. Tubulus kontortus proksimal, yang terutama berada di korteks
- c. Bagian tipis dan tebal gelung nefron (*ansa Henle*), yang menurun ke dalam medula, dan menanjak kembali ke korteks
- d. Tubulus kontortus distal
- e. Tubulus koligens.

Unit fungsional ginjal adalah tubulus uriniferus, terdiri atas nefron dan duktus koligens. Nefron terbagi lagi menjadi dua komponen, korpuskulum ginjal (*corpusculum renale*) dan tubulus ginjal (tubulus renalis).<sup>30,31</sup>

Pada bagian awal setiap nefron terdapat sebuah korpuskel ginjal berdiameter sekitar 200  $\mu\text{m}$  dan mengandung seberkas kapiler, glomerulus, yang dikelilingi oleh simpai epitel ber dinding ganda disebut simpai (bowman) glomerular. Lapisan internal (lapisan viseral) simpai menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan parietal eksternal membentuk permukaan luar simpai tersebut terdiri atas epitel selapis gepeng. Lapisan viseralis dikenal sebagai podosit. Podosit memiliki badan sel yang menjulurkan beberapa prosesus primer. Setiap prosesus primer menjulurkan banyak prosesus (kaki) sekunder, atau pedikel (*L.pedicellus*, kaki kecil) yang membungkus mengitari bagian kapiler glomerulus. Kapiler-kapiler ini berlubang-lubang dengan pori-pori besar (diameter 60-90 nm). Di antara kedua lapis simpai bowman terdapat ruang kapsular atau perkemihan yang menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral.<sup>30-32</sup>

Setiap korpuskel ginjal memiliki kutub vaskular, tempat masuknya arteriol aferen dan keluarnya arteriol eferen, serta memiliki kutub tubular; tempat tubulus kontortus proksimal berasal.<sup>31</sup>

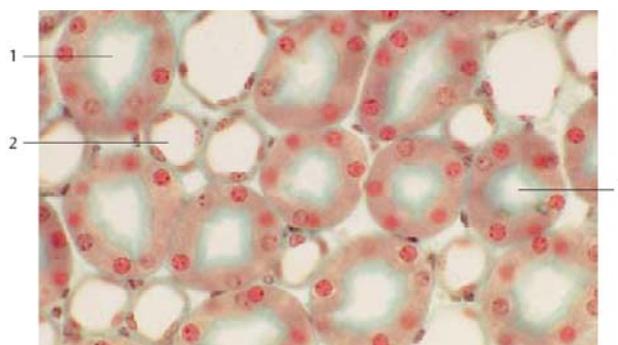


**Gambar 2.4 Korpuskel Ginjal.** 1) Glomerulus; 2) Arterial Afferent; 3) Sel Granulasi; 4) Lamina Parietal; 5) Bowman's Space; 6) Tubulus Proksimal. Perbesaran objektif 40x, methylene blue-azure II.<sup>33</sup>

Bagian tubulus ginjal yang berawal di korpuskulum ginjal sangat berkelok atau melengkung dan oleh karena itu disebut tubulus kontortus proksimal. Tubulus kontortus proksimal, mempunyai banyak *brushborder* (mikrovili) pada permukaan lumennya. Tubulus kontortus proksimal lebih panjang dari tubulus kontortus distal sehingga lebih sering tampak pada potongan korteks ginjal. Tubulus kontortus proksimal memperlihatkan lumen kecil tidak rata dan satu lapisan sel kuboid dengan sitoplasma bergranula dan eosinofilik.<sup>30-32</sup>

Tubulus kontortus proksimal berlanjut sebagai tubulus lurus yang lebih pendek dan memasuki medula. Gelung nefron (ansa Henle) merupakan struktur berbentuk U dengan segmen desendens dan segmen asenden; keduanya terdiri atas selapis epitel kuboid di dekat korteks, tetapi berupa epitel skuamosa di dalam medulla.<sup>30</sup>

Segmen tebal asendens gelung nefron menjadi lurus saat memasuki korteks, dan kemudian berkelok-kelok sebagai tubulus kontortus distal. Tubulus kontortus distal tersusun atas selapis sel kuboid tetapi memiliki perbedaan dengan sel kuboid pada tubulus kontortus proksimal karena lebih kecil dan tidak memiliki *brushborder*. Sel-sel tubulus distal lebih gepeng dan lebih kecil daripada sel tubulus proksimal, tampak lebih banyak inti di dinding tubulus distal ketimbang di dinding tubulus proksimal. Urin selanjutnya mengalir ke tubulus koligens yang tersusun atas epitel kuboid.<sup>30</sup>



**Gambar 2.5 Tubulus Ginjal.** 1)Tubulus Proximal; 2) Tubulus Distal. Perbesaran objektif 40x, Masson-Goldner trichrome.<sup>33</sup>

## 2.4. Nefrotoksik

### 2.4.1. Mekanisme Nefrotoksik

Ginjal merupakan organ yang mendapatkan paparan tinggi dari bermacam-macam bahan dan agen kimia. Bahan-bahan kimia tersebut mungkin mencapai konsentrasi yang tinggi di ginjal dan dapat menyebabkan toksik. Perubahan morfologi akibat toksin dapat dilihat dari glomerulus, vaskular dan tubulointerstitial.<sup>34</sup>

Contoh nefrotoksin yang dapat menginduksi terjadinya gagal ginjal akut adalah ion metal berat, pelarut organik, antibodi dan toksin alami. Terjadinya nefrotoksik pada manusia diakibatkan oleh toksik langsung pada sel, vasokonstriksi dan obstruksi tubulus yang diakibatkan kristalisasi. Sebagai contoh injeksi intramuskular gliserol dapat menyebabkan kerusakan tubular dikarenakan toksisitas heme dan kombinasi dari vasokonstriksi berat intrarenal, kerusakan sel tubulus akibat oksidasi heme dan obstruksi dari tubulus distal akibat cast asam hematin. Nefrotoksin juga bisa didapat dari substransi endogen contohnya hemoglobin. Ketika hemoglobin dilepaskan ke kompartemen ekstraseluler dalam jumlah besar (pada kasus hemolisis) maka akan menyebabkan kerusakan dari ginjal. Mekanisme toksisitas dapat dikarenakan kerusakan sel epitel ginjal akibat *iron-induced free oxidant* dan iskemia akibat pigmen heme menginduksi vasokonstriksi.<sup>35</sup>

Kerusakan pada sel dapat diakibatkan oleh depriasi oksigen, bahan kimia, agen infeksius, reaksi imunologi, defek genetik, ketidakseimbangan nutrisi, agen fisik dan penuaan. Pada jejas sel yang diakibatkan oleh depriasi oksigen, terjadi

efek pada respirasi aerobik sel sehingga mengakibatkan penurunan fosforilasi oksidatif yang mengakibatkan penurunan dari produksi adenosin trifosfat (ATP). Penurunan dari produksi ATP berefek pada penurunan aktivitas dari pompa natrium sehingga terjadi influk kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  dan natrium ( $\text{Na}^+$ ). Hal ini dapat menyebabkan pembengkakan sel. Selain itu penurunan ATP juga dapat menyebabkan peningkatan produksi ATP melalui glikolisis anaerob yang berakibat terjadinya penurunan simpanan glikogen dan penurunan pH intrasel. Penurunan pH dan ATP menyebabkan terjadinya penurunan sintesis protein.<sup>36</sup>

Influx  $\text{Ca}^{2+}$  kedalam sel menyebabkan peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  sitosol, selain itu juga diikuti oleh pelepasan kalsium dari deposit intraseluler. Peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel menyebabkann aktivasi dari fosfolipase (mencetuskan kerusakan membran), protease (mengkatabolisme protein membrane dan struktural), ATPase (mempercepat deplesi ATP) dan endonuklease (memecah material genetik). Kesemua aktivasi tersebut menyebabkan kematian dari sel.<sup>36,37</sup>

#### **2.4.2. Mekanisme Nefrotoksik Daun Karamunting**

Pada nefrotoksik akibat daun karamunting dikibatkan oleh kandungan karamunting saponin yang dapat menyebabkan hemolisis. Hemolisis yang terjadi diakibatkan saponin merusak dari lipid *bilayer* sel darah merah.<sup>22</sup>

Lisisnya sel darah merah menyebabkan terdapatnya hemoglobin dalam plasma. Tetramer hemoglobin bebas tidak stabil sehingga terurai menjadi dimer alfa-beta, yang berikatan dengan haptoglobin dan disingkirkan oleh hati. Tetapi hemolisis sebanyak 1-2 mL sudah dapat menghabiskan haptoglobin plasma. Apabila haptoglobin telah habis terpakai, maka dimer hemoglobin yang tidak terikat akan dieksresikan oleh ginjal sebagai hemoglobin bebas.<sup>38</sup>

Hemolisis dapat mengakibatkan kerusakan ginjal melalui kerusakan langsung sel epitel tubulus akibat dari *iron-induced free oxidant*, iskemia ginjal akibat vasokonstriksi akibat pigmen heme dan obstruksi akibat dari pembentukan cast dalam lumen.<sup>35</sup>

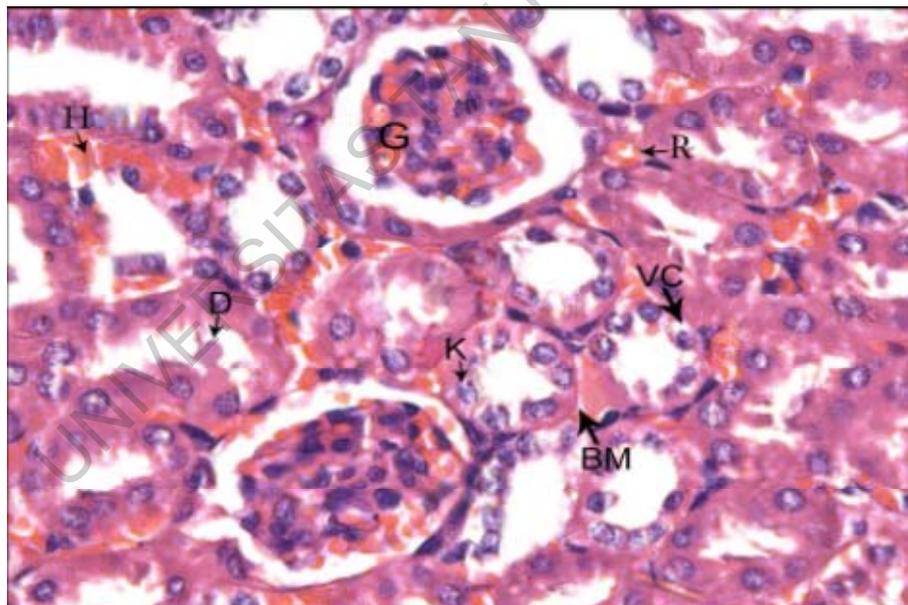
Pigmen heme dapat mengakibatkan vasokonstriksi dengan menyebabkan penurunan ketersediaan Nitrit Oksida (NO) yang tersedia di endotel. NO

berfungsi untuk mempertahankan homeostasis dari vascular, sehingga jika terjadi penurunan jumlah NO di endotel akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi.<sup>39</sup>

Pembentukan cast dalam lumen diakibatkan dari sel sel mati yang berasal dari sel-sel mati tubulus yang saling menempel satu sama lain sehingga membentuk cast yang menyebabkan obstruksi dari tubulus.<sup>40</sup>

### 2.4.3. Gambaran nefrotoksik

Perubahan histologi merupakan pertanda yang penting untuk kerusakan ginjal. Pada kejadian nefrotoksik, terjadi perubahan histologi yang diakibatkan terjadinya iskemia yang terlihat dengan adanya hilangnya *brushborder* tubulus proksimal, adanya cast dalam lumen tubulus, akumulasi leukosit dan edema interstitial. Mekanisme utama nefrotoksisitas adalah vasokonstriksi, berubahnya hemodinamik intraglomerular, toksisitas sel tubular, nefritis interstitial, deposisi kristal, microangiopathy trombotik, dan nephrosis osmotik.<sup>41,42</sup>

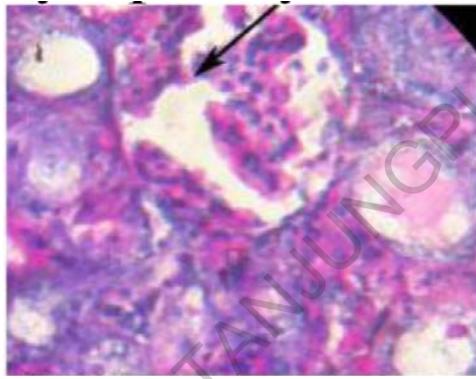


**Gambar 2.6 Gambaran Mikroskopik Kerusakan Ginjal.** Tampak glomerulus (G), cytoplasmic vacuolation (VC), debris intra luminal (D), perdarahan interstitial (H) dan kongesti pembuluh darah berisi sel darah merah (R). Perbesaran objektif 40x, H&E.<sup>43</sup>

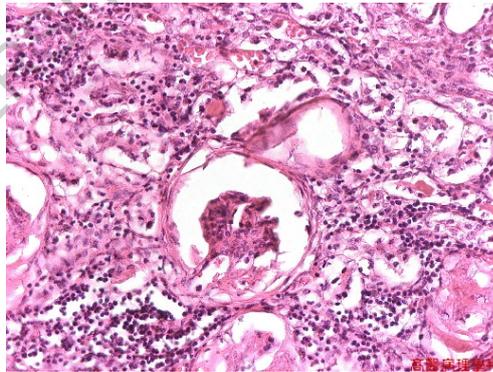
Ciri kerusakan ginjal diakibatkan oleh obat dapat dilihat dengan adanya kerusakan dari glomerulus dan tubulus ginjal. Pada glomerulus ginjal dapat ditemukan adanya kerusakan kapiler glomerulus, atrofi glomerulus dan adanya thrombosis.<sup>34,42</sup>

Pada tubulus ginjal dapat ditemukan adanya:<sup>34,42</sup>

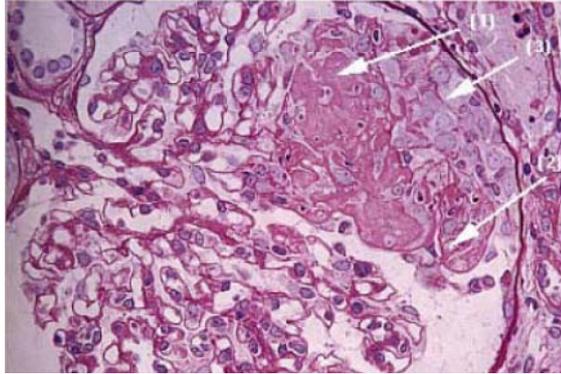
- a. Degenerasi sel epitel
- b. Deposit granular dalam lumen tubular dengan adanya deskuamasi sel epitel tubular
- c. Infiltrasi limfositik
- d. Nekrosis dan dilatasi tubulus.
- e. Sel apoptosis (penyusutan sel dan sitoplasma eosinofilia)
- f. Degenerasi vakuolar sel epitel tubulus (pembentukan hialin)



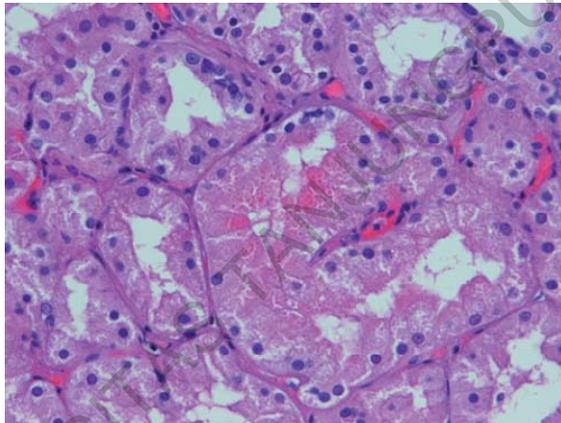
**Gambar 2.7 Kerusakan Kapiler Glomerulus.** Tanda panah menunjukkan adanya ruptur dari kapiler glomerulus . Perbesaran objektif 40x, PAS.<sup>42</sup>



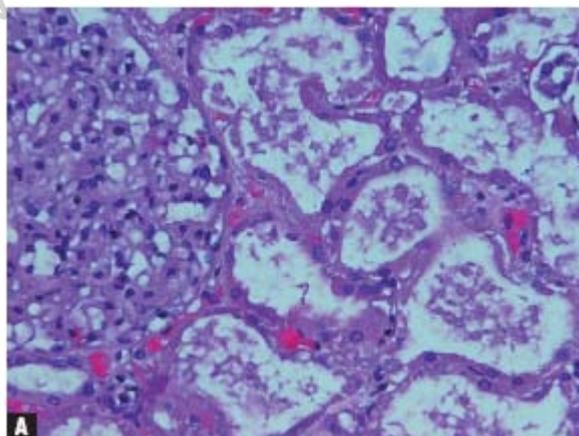
**Gambar 2.8 Atrofi Glomerulus.** Tampak atrofi glomerulus yang tampak dengan menurunnya ukuran glomerulus dan pelebaran dari *Bowman's space*. Perbesaran objektif 10x, H&E.<sup>44</sup>



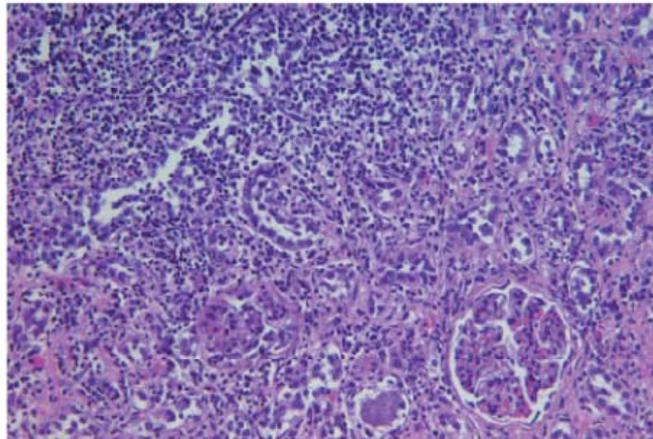
**Gambar 2.9 Trombus di glomerulus.** Tanda panah putih menunjukkan adanya bekuan sel darah merah yang tampak kemerahan yang menyebabkan terbentuknya trombus di glomerulus. Perbesaran objektif 40x, PAS.<sup>36</sup>



**Gambar 2.10 Hialin didalam tubulus ginjal.** Tampak adanya hialin didalam lumen tubulus yang terlihat eosinofilik dan tampak adanya sel darah merah di ruang interstitial yang menunjukkan adanya perdarahan interstitial. Perbesaran objektif 40x, H&E.<sup>45</sup>



**Gambar 2.11 Nekrosis dan Dilatasi Epitel Tubulus.** Tampak tubulus dilatasi dan penumpukan debris didalam lumen tubulus. Perbesaran objektif 40x, H&E.<sup>45</sup>



**Gambar 2.12 Infiltrasi Limfosit.** Tampak infiltrasi sel radang limfosit yang terjadi pada akut nephritis interstitial. Perbesaran objektif 20x, H&E.<sup>45</sup>

## 2.5. Aminoglikosida (Gentamisin)

Gentamisin adalah salah satu obat antibakteri golongan aminoglikosida. Aminoglikosida merupakan antibiotik utama untuk pengobatan infeksi serius yang disebabkan basil aerob gram negatif. Aminoglikosida memiliki indeks terapeutik yang sempit dan semuanya berpotensi toksik. Obat ini diekskresikan di ginjal dan gangguan ginjal menyebabkan akumulasi dan risiko efek samping toksik lebih besar. Efek samping yang paling penting adalah kerusakan saraf kranial VII (ototoksistas) dan kerusakan ginjal. Obat yang termasuk golongan ini adalah gentamisin, streptomisin, amikasin, tobramisin dan neomisin.<sup>46,47</sup>

### 2.5.1. Mekanisme kerja

Aminoglikosida bersifat bakterisid dengan menghambat sintesis protein secara reversibel. Obat ini dapat melewati membran bakteri dengan cara berdifusi melewati saluran cairan yang dibentuk oleh protein porin dalam membran luar bakteri. Kemudian obat ini berkumpul dalam dinding bakteri, terikat pada reseptor khusus pada subunit ribosom 30s menyebabkan subunit ribosom 30s yang lengkap salah membaca kode genetik dan penggabungan asam amino. Asam amino yang dihasilkan akan menyisip ke dalam membran sel dan mengubah permeabilitas dari membran sel.<sup>46,47</sup>

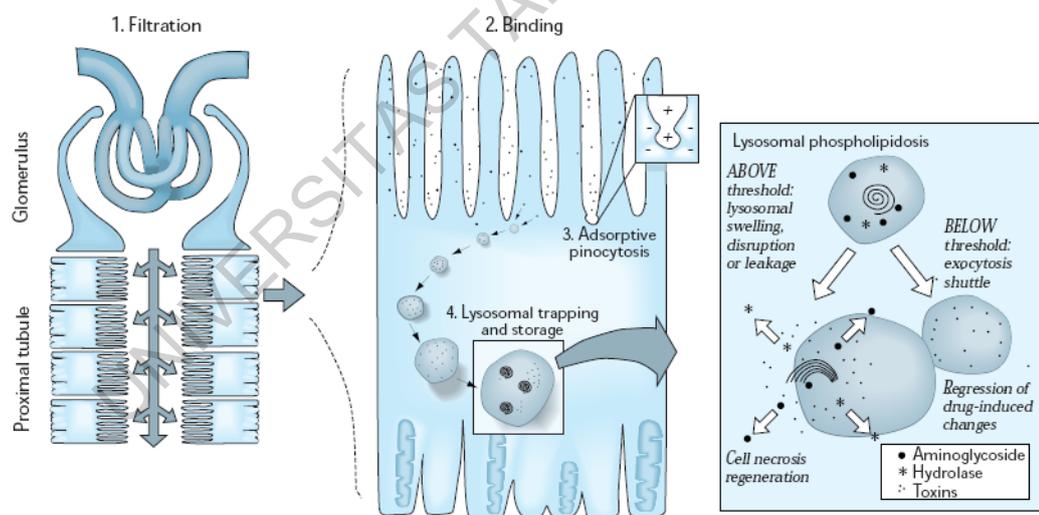
Aminoglikosida sangat polar sehingga kurang diabsorpsi dari saluran gastrointestinal dan biasanya diberikan intramuskular atau intravena. Obat ini melewati plasenta tetapi tidak melewati sawar darah otak. Obat ini tidak diberikan

secara oral untuk mencegah absorpsi yang adekuat dan toksistas yang tidak diduga.<sup>46, 48, 49</sup>

Waktu paruh aminoglikosida adalah 2-3 jam. Obat ini ditemukan dalam kadar tinggi di korteks ginjal dan telinga bagian dalam yang berhubungan dengan kejadian nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Eliminasi obat ini melalui filtrasi glomerulus dan mencapai kadar dalam urin sebesar 50-200 µg/ml. Akumulasi dapat terjadi pada pasien dengan gagal ginjal sehingga memerlukan penyesuaian dosis. Efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan obat ini adalah ototoksisitas, nefrotoksisitas, paralisis neuromuskular dan reaksi alergi.<sup>47, 49,50</sup>

### 2.5.2. Mekanisme nefrotoksik

Retensi aminoglikosida pada sel tubulus proksimal mengganggu proses transport yang diperantarai kalsium dan menimbulkan kerusakan ginjal yang derajatnya bisa berupa gangguan ginjal ringan sampai nekrosis tubulus akut yang berat bersifat ireversibel.<sup>47</sup>



**Gambar 2.13 Mekanisme Nefrotoksik Aminoglikosida.**<sup>51</sup> 1. Aminoglikosida akan terfiltrasi di glomerulus dan masuk ke tubulus proksimal. 2. Aminoglikosida akan berikatan di *brushborder* tubulus proksimal. 3. Aminoglikosida akan masuk ke dalam sel. 4. Aminoglikosida akan disimpan di dalam lisosom tubulus proksimal.<sup>52</sup>

Aminoglikosida difiltrasi oleh glomerulus, kemudian memasuki tubulus proksimal ginjal. Aminoglikosida berikatan pada membran *brushborder* tubulus. Aminoglikosida yang merupakan kationik kuat akan berikatan dengan komponen

negatif asam phosphoinositide yang berada di perbatasan antara *brushborder* membran tubulus proksimal. Aminoglikosida kemudian di pinositosis dan diambil oleh lisosom yang selanjutnya disimpan didalam lisosom. Saat di dalam lisosom, aminoglikosida akan melekat pada membran fosfolipid dan mengganggu aktivitas beberapa enzim (fosfolipase dan sphigomyelinase). Selain mengganggu aktivitas enzim, aminoglikosida juga menyebabkan akumulasi sisa pergantian membran sel. Hal ini menyebabkan pembengkakkan lisosom hingga menyebabkan kebocoran yang akhirnya menyebabkan nekrosis dari sel. <sup>52</sup>

## 2.6. Hewan Uji

### 2.6.1. Sistematika Hewan Uji

Klasifikasi hewan uji (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut: <sup>53</sup>

Kingdom : *Animalia*  
Kelas : *Mammalia*  
Sub Kelas : *Theria*  
Ordo : *Rodentia*  
Sub Famili : *Murinae*  
Genus : *Rattus*  
Spesies : *Rattus norvegicus*



**Gambar 2.14 Tikus putih galur wistar.**<sup>54</sup> Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Memiliki waktu hidup 2-3 tahun. Berat badan saat dewasa jantan 250-300 gram dan betina 180-220 gram. <sup>55</sup>

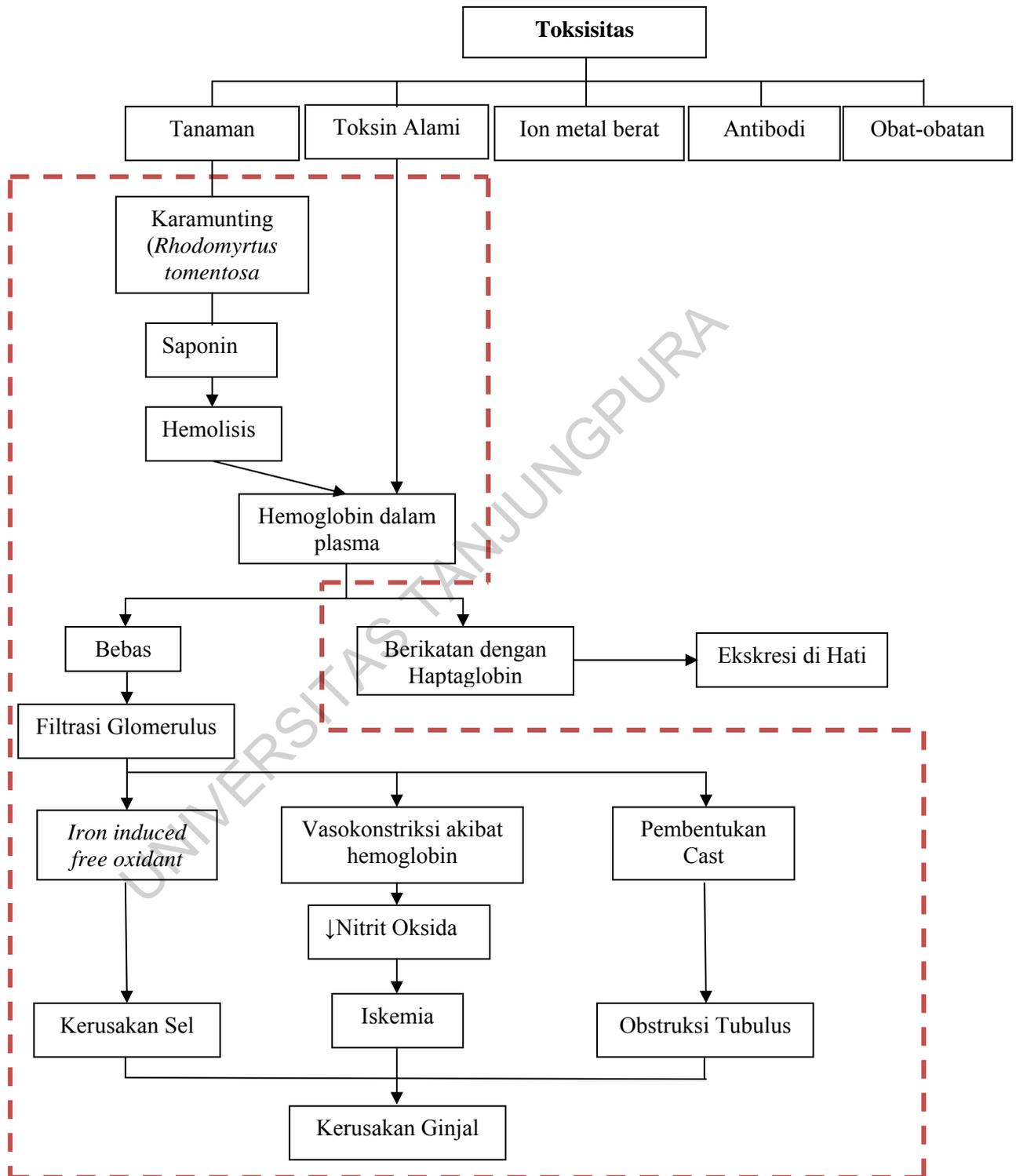
### **2.6.2. Karakteristik Utama Hewan Uji**

Hewan coba yang lazim digunakan untuk uji toksisitas adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih yang digunakan biasanya tikus dewasa dengan usia 2-3 bulan dengan bobot badan 150-200gr.<sup>14</sup>

Tikus putih yang digunakan berasal dari galur wistar. Pemilihan galur wistar dari pada galur *Sprague-Dawley* dikarenakan pada tikus *Sprague-Dawley* memiliki sensitivitas yang kurang pada uji nefrotoksik dibandingkan galur wistar.  
56,57

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

## 2.7. Kerangka Teori

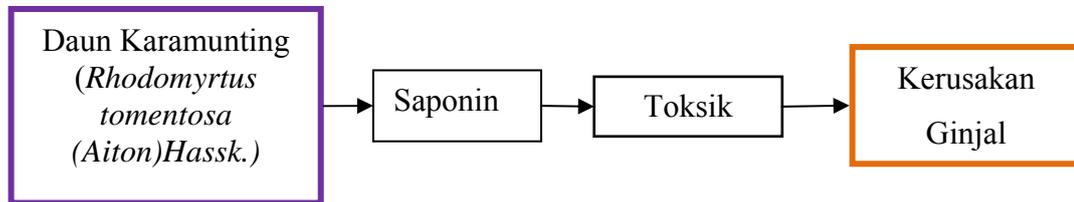


Keterangan :

 = Mekanisme yang diteliti

Gambar 2.15 Kerangka Teori

## 2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.16 Kerangka Konsep

Keterangan

-  = Variabel bebas
-  = Variabel terikat

## 2.9. Hipotesis

- a. Ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) dapat menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjal tikus putih.
- b. LD<sub>50</sub> ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) pada tikus putih adalah 2400 mg/kgBB