

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

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

##### 2.1.1 Taksonomi Tanaman

Klasifikasi tanaman karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) adalah sebagai berikut: <sup>17</sup>

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Myrtales</i>
Famili	: <i>Myrtaceae</i>
Genus	: <i>Rhodomyrtus</i> (DC.) Rchb.
Spesies	: <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Aiton) Hassk.



**Gambar 2.1. Daun Karamunting.** Tanaman terdiri dari bunga berwarna merah muda keunguan, bentuk daun oval, buah dan batang. Letak daun bersilang berhadapan dan tulang daun tiga dari pangkal, bentuk daun oval, ujung dan pangkal meruncing, tepi daun rata, permukaan atas daun mengkilap sedangkan permukaan bawah daun kasar karena memiliki rambut-rambut halus (a)<sup>2</sup> Sumber: Koleksi Pribadi

### 2.1.2 Uraian dan Ciri Morfologi Tanaman

Daun karamunting memiliki nama latin *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. Daun ini juga dikenal dengan beberapa sebutan, seperti *Ceylon hill cherry* (Australia), *Barley Blues* (Hongkong), Karamunting (Malaysia).<sup>18</sup>

Tumbuhan Karamunting merupakan perdu berkayu dengan tinggi mencapai 4 meter, menyerupai semak. Letak daun bersilang berhadapan dan tulang daun tiga dari pangkal, bentuk daun oval, ujung dan pangkal meruncing, 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.<sup>2</sup>

Bunga berwarna merah muda keunguan, bentuk majemuk dengan kelopak berlekatan, mahkota bunga lima, butik satu dan kepala putik berbintik hijau. Buah muda berwarna hijau dengan bagian atas dihiasi helai menyerupai kelopak dengan warna yang senada dan bakal buah beruang empat sampai enam, setelah matang buah akan berubah menjadi ungu dengan rasa yang manis. Sistem perakaran tunggang, kokoh di bawah permukaan tanah.<sup>2</sup>

### 2.1.3 Senyawa Fitokimia Tanaman

Pada daun karamunting terkandung beberapa senyawa metabolit sekunder yaitu senyawa yang memberikan efek farmakologis, antara lain golongan fenol, flavonoid, saponin, steroid/ triterpenoid, tanin yang akan memberikan aroma, rasa dan bau yang sangat spesifik pada tanaman asalnya.<sup>17,19-21</sup>

#### a. Fenol

Fenol merupakan senyawa yang setidaknya memiliki satu cincin aromatik dengan satu atau lebih kelompok hidroksil. Fenol terdiri dari fenol sederhana, fenol dengan berat molekul rendah, fenol dengan satu cincin aromatik hingga fenol dengan komponen yang besar dan kompleks tanin serta turunan polifenol.<sup>20</sup> Fenol dari berbagai macamnya diketahui memiliki efek

terapi sebagai berikut; anti jamur, anti mikroba, anti oksidan, analgesik, anti inflamasi, anti neoplastik dan masih banyak lagi manfaat lainnya.<sup>22</sup>

#### **b. Flavonoid**

Flavonoid adalah senyawa fenolik yang terdapat hampir disemua tanaman dengan struktur yang sangat bermacam-macam, yang terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan dengan 3 jembatan karbon. Kandungan flavonoid sangat tinggi pada epidermis daun dan kulit buah serta memiliki peran penting sebagai metabolit sekunder. Pada tumbuhan, flavonoid dan beberapa glikosida lainnya berperan sebagai antioksidan hidrofilik, antimikroba, proteksi UV, pigmentasi, stimulasi perbaikan nodul nitrogen dan memiliki ketahanan terhadap penyakit.<sup>21</sup>

#### **c. Saponin**

Saponin merupakan glikosida triterpenoid yang memberi rasa pahit yang umumnya ditemukan pada tanaman dikotil, terutama jenis kacang-kacangan. Saponin sebagian besar berasal dari damaran yang merupakan salah satu tipe triterpenoid. Saponin memiliki sifat toksik yang dapat merusak membran pada sel darah merah manusia jika diberikan secara injeksi. Namun pemberian secara oral memiliki efek toksik yang lebih rendah. Saponin digunakan sebagai terapi bagi ulser usus, penurun kolesterol bahkan pada saponin kacang kedelai dan ginseng merupakan anti kanker dalam pengobatan tradisional.<sup>21</sup>

#### **d. Steroid /Triterpenoid**

Steroid adalah triterpenoid yang mengandung kerangka siklopenta datar. Contoh yang paling familiar adalah kolesterol, steroid utama dalam membran manusia. Pada tumbuhan, fitosterol merupakan steroid yang mendominasi, yang berfungsi sebagai pengendali pengairan dan kekakuan membran. Biosintesis sterol pada tumbuhan berlangsung di sitosol dan berbeda dengan yang ada pada hewan dan fungi, perbedaannya terletak pada intermediasi cincin siklopropen yang mengandung sterol sikloartenol. Triterpenoid mencakup beberapa famili dari polisiklik isoprenoid. Rantai karbon induk C<sub>30</sub>

berasal dari kondensasi dua molekul FPP (*Farnesyl pyrophosphate*) untuk membentuk squalen.<sup>21</sup>

#### e. **Tanin**

Tanin merupakan keturunan fenol dan merupakan senyawa non flavonoid pada tumbuhan. Tanin ditemukan dalam bagian berbeda dari tumbuhan misalnya pada daun, periderm, jaringan pembuluh, buah yang belum masak, kulit biji dan jaringan yang tumbuh karena adanya penyakit. Tanin berperan sebagai pelindung tumbuhan untuk melawan dehidrasi, pembusukan dan perusakan oleh hewan. Tanin berperan mencegah pertumbuhan mikroba.<sup>21,23-4</sup>

Tanin memiliki kemampuan berikatan dengan protein saliva dan memberikan rasa pahit. Kita merasakan rasa pahit dari teh atau anggur atau cokelat ketika tanin berikatan dengan air liur (saliva) dan membran mukus dalam mulut.<sup>25</sup>

#### 2.1.4 **Kegunaan Tanaman**

Daun dari tanaman karamunting ini sudah lama dikenal sebagai obat herbal yang dapat digunakan untuk mengobati diare, disentri dan meningkatkan sistem imun. Selain itu, di Thailand daun ini juga digunakan sebagai terapi abses, perdarahan dan *gynacopathy* (penyakit-penyakit yang mengenai wanita).<sup>1</sup>

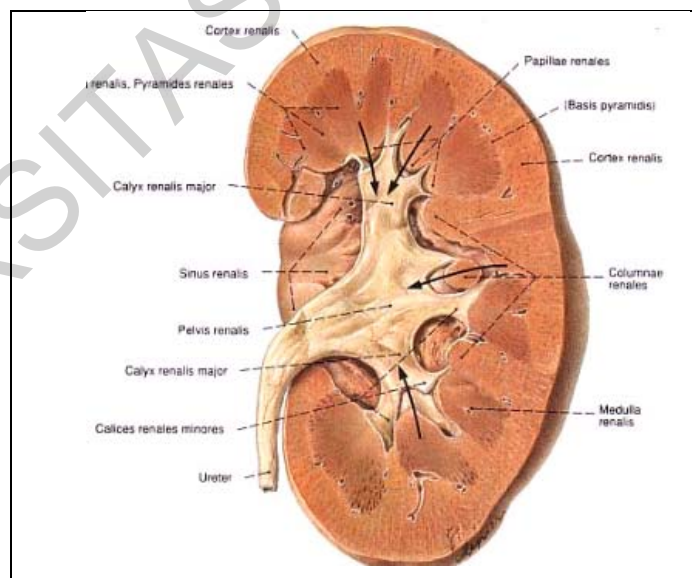
Selain itu dalam pada penelitian Sutomo tahun 2010, dinyatakan bahwa daun karamunting juga memiliki beberapa khasiat diantaranya anti diabetes, diare, luka bakar dan sakit perut.<sup>2</sup> Pada penelitian lain juga disebutkan bahwa tanaman karamunting memiliki kemampuan sebagai anti jerawat, antibakteri, antioksidan, agen stimulan osteoblas.<sup>1,26-8</sup> Daun ini juga sedang dikembangkan sebagai formulasi pemutih kulit, anti penuaan dan sebagai bahan untuk mempercantik kulit yang diperkirakan memiliki khasiat anti oksidan.<sup>3</sup>

## 2.2 Ginjal

### 2.2.4 Anatomi Ginjal

Ginjal adalah sepasang organ berbentuk kacang yang terletak di belakang rongga abdomen, satu di masing-masing sisi columna vertebralis, sedikit di atas garis pinggang. Setiap ginjal mendapat satu arteri renalis dan satu vena renalis, yang masing-masing masuk dan keluar ginjal di indentasi (cekungan) medial ginjal yang menyebabkan organ ini berbentuk seperti kacang. Ginjal bekerja pada plasma yang mengalir melaluinya untuk menghasilkan urin, menghemat bahan-bahan yang akan dipertahankan di dalam tubuh dan mengeluarkan bahan-bahan yang tidak diperlukan melalui urin.<sup>29</sup>

Setelah urin terbentuk, urin akan mengalir ke suatu rongga pengumpul sentral yang terletak di bagian tengah medial masing-masing ginjal yaitu pelvis ginjal. Setelah melewati pelvis ginjal urin akan disalurkan menuju ureter yaitu suatu saluran ber dinding otot polos yang keluar di batas medial dekat dengan arteri dan vena renalis. Terdapat dua ureter, masing-masing berfungsi mengangkut urin dari ginjal ke sebuah kantung kemih.<sup>29</sup>



**Gambar 2.2. Anatomi Ginjal.** Gambaran anatomis ginjal yang menunjukkan komponen penyusun ginjal.<sup>30</sup>

### 2.2.5 Fisiologi Ginjal

Sewaktu darah mengalir melalui glomerulus, plasma bebas protein tersaring melalui kapiler glomerulus ke dalam kapsul Bowman. Dalam keadaan normal, 20% plasma yang masuk ke glomerulus tersaring. Proses ini dikenal sebagai filtrasi glomerulus. Setelah melewati fase filtrasi di glomerulus filtrat akan mengalir melalui tubulus, kemudian bahan-bahan yang bermanfaat bagi tubuh akan dikembalikan ke plasma kapiler peritubulus. Perpindahan selektif bahan-bahan dari bagian lumen tubulus ke dalam darah ini disebut reabsorpsi tubulus. Bahan-bahan yang direabsorpsi tidak keluar dari tubuh melalui urin tetapi dibawa oleh kapiler peritubulus ke sistem vena kemudian ke jantung untuk diresirkulasi. Bahan-bahan sisa yang tidak diresirkulasi di tubulus mengalir ke dalam pelvis ginjal untuk dikeluarkan sebagai urin.<sup>29</sup>

Kemudian proses selanjutnya adalah sekresi tubulus yang merupakan pemindahan selektif bahan-bahan dari kapiler peritubulus ke dalam lumen tubulus. Proses ini merupakan rute kedua bagi masuknya bahan ke dalam tubulus ginjal dari darah, sedangkan yang pertama adalah melalui filtrasi glomerulus. Sekresi tubulus merupakan mekanisme untuk mengeluarkan bahan dari plasma secara cepat dengan mengekstraksi sejumlah bahan tertentu dari plasma yang tidak terfiltrasi di glomerulus melalui kapiler peritubulus dan akan dipindahkan ke tubulus sebagai hasil filtrasi.<sup>29</sup>

### 2.2.6 Pengaruh Obat-Obatan pada Ginjal

Ginjal dan hati memiliki fungsi yang saling melengkapi dalam proses eliminasi obat dan xenobiotik. Zat non-ionik lipofilik memiliki berat molekul lebih dari 300-500 dalton dan sangat terikat dengan protein akan dieliminasi oleh hati, sementara untuk eliminasi oleh ginjal lebih kepada substansi yang hidrofilik dengan berat molekul yang lebih kecil dari 500 dalton. Metabolisme terutama terjadi di hati dimana hati mengubah substansi hidrofilik menjadi metabolit yang lebih polar dan lebih hidrofilik yang setelah itu akan dibawa ke ginjal untuk proses eliminasi. Akibatnya sebagian besar

dari obat dan xenobiotik akan melewati ginjal dan menyebabkan efek samping sebab ginjal itu sangat sensitif terhadap obat-obatan dan xenobiotik. Beberapa alasan ginjal mudah mengalami cedera nefrotoksik yaitu, aliran darah ke ginjal yang besar (25% dari curah jantung istirahat, melebihi 1000 ml/menit atau sama dengan 3,5 ml/g jaringan ginjal/menit).<sup>31</sup>

## **2.2.7 Biomarker Kerusakan Ginjal**

### **2.2.4.1 Ureum**

#### **a. Biosintesis**

Ureum disintesis dalam hati sebagai produk sampingan metabolisme makanan dan protein endogen. Ureum merupakan hasil akhir metabolisme protein yang berasal dari asam amino yang telah dipindah amoniannya di dalam hati dan mencapai ginjal dan diekskresikan rata-rata 30 gram sehari. Kadar ureum darah normal adalah 7-22 mg/dl tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan ureum. Peningkatan kadar nitrogen ureum darah (*blood urea nitrogen*) dapat menjadi indikator terjadinya dehidrasi, gagal prerenal atau gagal ginjal.<sup>32-4</sup>

Ureum plasma melewati filtrasi di glomerulus kemudian reabsorpsi di tubulus proksimal yang permeabel terhadap ureum. Ureum yang melewati filtrasi di glomerulus diperkirakan sekitar 50% dari ureum plasma dan dengan mengeluarkan 50% ureum ini sudah cukup memadai bagi tubuh. Pada penurunan fungsi ginjal, ureum yang dikeluarkan sedikit sehingga ureum dalam darah meningkat.<sup>34</sup> Konsentrasi nitrogen urea darah tidak dapat dijadikan satu-satunya acuan untuk penilaian laju filtrasi glomerulus karena konsentrasi plasma urea dipengaruhi oleh metabolisme nitrogen, karena peningkatan kadar ureum hanya memberikan gambaran gejala yang terjadi. Sebab itu perlu dilakukan pengukuran zat metabolik sisa yang lain, yaitu kreatinin.<sup>36</sup>

#### **b. Pengukuran**

Urea terhidrolisis akibat adanya air dan urease untuk produksi amonia dan karbondioksida. Pada reaksi modifikasi Berthelot, ion amonia bereaksi

dengan hipoklorit dan salisilat untuk membentuk larutan hijau. Absorbansi meningkat pada 546 atau 578 nm sangat proporsional untuk mengukur konsentrasi urea pada sampel.<sup>35,37-8</sup>

#### **2.2.4.2 Kreatinin**

##### **a. Biosintesis**

Kreatinin merupakan penguraian dari kreatin fosfat yang dibentuk di otot. Eksresi kreatinin dalam urin 24 jam berbanding lurus dengan massa otot. Glisin, arginin, dan metionin berperan dalam biosintesis kreatin. Sintesis dari kreatin dilengkapi oleh metilasi dari guanidoasetat dari S-adenosylmethionine.<sup>39</sup>

Pengukuran konsentrasi serum kreatinin sering digunakan sebagai penanda untuk estimasi laju filtrasi glomerulus. Selain menilai tingkat fungsi ginjal, nilai mutlak adalah terkait massa otot dan bervariasi dari individu ke individu lain dengan nilai yang proporsional terkait perbedaan usia, jenis kelamin dan berat badan tubuh.<sup>31</sup>

Pada individu dengan laju filtrasi glomerulus lebih dari 30 ml/menit, nilai serum kreatinin berkisar 22%, sedangkan pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus kurang dari 30 ml/menit adalah sekitar 13%. Nilai kreatinin normal adalah 0,6-1,2 mg/dl. Kadar kreatinin sebesar 2,5 mg/dl dapat menjadi indikasi kerusakan ginjal. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus. Peningkatan palsu pada nilai serum kreatinin dapat diakibatkan oleh obat-obatan, yang bekerja dengan memblokir sekresi tubulus ginjal.<sup>34,40</sup>

##### **b. Pengukuran**

Metode analisis kreatinin yang paling umum digunakan adalah reaksi Jaffe atau dengan salah satu dari beberapa reaksi enzimatik. Reaksi Jaffe merupakan reaksi antara kreatinin dan pikrat pada media alkalin, yang menghasilkan kompleks merah-jingga pada rentang absorbansi 490 sampai dengan 510 nm. Pengukuran kreatinin serum menggunakan metode Jaffe yang dimodifikasi, apabila fungsi ginjal terganggu, maka konsentrasi



kreatinin dalam serum akan meningkat karena adanya penurunan filtrasi glomerulus.<sup>35,41</sup>

### 2.2.4.3 Laju Filtrasi Glomerulus

Gaya total yang mendorong filtrasi adalah tekanan darah kapiler glomerulus yaitu 55 mmHg. Jumlah dua gaya yang melawan filtrasi adalah 45 mmHg. Perbedaan netto yang mendorong filtrasi (10 mmHg) disebut tekanan filtrasi netto. Tekanan yang ringan ini mendorong cairan dalam jumlah besar dari darah menembus membran glomerulus yang sangat permeabel. Laju filtrasi Glomerulus (LFG), tidak hanya bergantung pada tekanan filtrasi netto tetapi juga pada seberapa luas permukaan glomerulus yang tersedia untuk penetrasi dan seberapa permeabel membran glomerulus, sifat-sifat membran glomerulus ini secara kolektif disebut sebagai koefisien filtrasi ( $K_f$ ). Dalam keadaan normal, sekitar 20% plasma yang masuk ke glomerulus disaring pada tekanan filtrasi netto 10 mmHg. LFG rerata pada laki-laki 125 ml/menit sedangkan pada perempuan 115 ml/menit.<sup>29</sup>

Rumus LFG

$$\text{LFG} = K_f \times \text{tekanan filtrasi}$$

Keterangan :

LFG = Laju Filtrasi Glomerulus

$K_f$  = Koefisien filtrasi

## 2.3 Nefrotoksik

### 2.3.1 Mekanisme Kerusakan Sel

Sel yang mengalami stres melakukan berbagai respon adaptif untuk mempertahankan viabilitasnya. Tetapi apabila cedera yang terjadi persisten atau berlebihan menyebabkan sel melewati ambang batas dan sel akan mengalami jejas. Jejas sel terbagi menjadi dua sifat yakni reversibel dan irreversibel.<sup>42</sup>

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

oksigen, terjadi efek pada respirasi aerobik sel sehingga mengakibatkan penurunan fosforilasi oksidatif yang mengakibatkan penurunan dari produksi ATP. Penurunan dari produksi ATP berefek pada penurunan aktivitas dari pompa natrium sehingga terjadi influk  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  dan  $\text{Na}^+$ . 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>42</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 menyebabkan aktivasi dari fosfolipase (mencetuskan kerusakan membran), protease (mengkatabolisme protein membran dan struktural), ATPase (mempercepat deplesi ATP) dan endonuklease (memecah material genetik). Kesemua aktivasi tersebut menyebabkan kematian dari sel.<sup>42,43</sup>

### 2.3.2 Mekanisme Nefrotoksik Daun Karamunting

Bahan-bahan yang merupakan nefrotoksin merupakan yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan ginjal akut adalah bahan-bahan kimia yang ada di lingkungan yakni pelarut, hidrokarbon, logam berat dan toksin alami. Kejadian pada manusia oleh zat toksik terjadi langsung pada sel, vasokonstriksi dan obstruksi tubulus. Sebagai contoh, kerusakan tubular yang disebabkan oleh gliserol yang diinjeksikan secara intramuskular menyebabkan keracunan heme dan akibat kombinasi dari faktor-faktor seperti vasokonstriksi berat intrarenal, kerusakan tubulus akibat oksidasi heme dan obstruksi tubulus distal akibat cast hematin.<sup>42</sup> 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>40</sup>

Pada nefrotoksik akibat daun karamunting diakibatkan oleh saponin sebagai zat metabolit sekunder yang dapat menyebabkan hemolisis, yang merusak lipid bilayer sel darah merah.<sup>23,32</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 diekskresikan oleh ginjal sebagai hemoglobin bebas.<sup>44</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>40</sup>

Pigmen heme dapat mengakibatkan vasokonstriksi dengan menyebabkan penurunan ketersediaan Nitrit Oksida (NO) yang tersedia di endotel. NO berfungsi untuk mempertahankan homeostasis dari vaskular, sehingga jika terjadi penurunan jumlah NO di endotel akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi.<sup>45</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>46</sup>

### 2.3.3 Diagnosis

Pemeriksaan jasmani dan penunjang dilakukan untuk membedakan GGA pre-renal, renal dan post-renal. Dalam menegakkan diagnosis GGA perlu diperiksa<sup>47</sup>:

- 1) Anamnesis yang baik, serta pemeriksaan jasmani yang teliti
- 2) Membedakan GGA (gangguan ginjal akut) dan GGK (gangguan ginjal kronik)
- 3) Untuk mendiagnosis GGA perlu dilakukan pengujian ureum, kreatinin dan laju filtrasi glomerulus
- 4) Penilaian pasien GGA : peningkatan kadar kreatinin serum, kadar cystatin C serum dan volume urin, kelainan analisis urin, penanda biologis.

Kriteria RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Kidney Disease) meliputi tiga tingkat kerusakan baik berdasarkan peningkatan kreatinin serum atau penurunan laju filtrasi glomerulus, klasifikasinya sebagai berikut<sup>48</sup>:

- 1) Beresiko : kreatinin serum meningkat 1,5 lipat atau penurunan LFG >25%
- 2) Rusak : kreatinin serum meningkat 2 lipat atau penurunan LFG >50%
- 3) Gagal ginjal: kreatinin serum meningkat 3 lipat atau penurunan LFG >75%

## **2.4 Gentamisin**

### **2.4.1 Definisi**

Gentamisin adalah antimikroba golongan aminoglikosida yang dikenal toksik terhadap saraf otak VIII (ototoksik) maupun ginjal (nefrotoksik). Aktivitas antibakteri ini tertuju pada bakteri Gram negatif yang aerobik sedangkan aktivitas terhadap mikroorganisme anaerobik atau bakteri fakultatif dalam kondisi anaerobik rendah sekali.<sup>49</sup> Antibakteri ini digunakan dengan indikasi khusus seperti infeksi *Pseudomonas*, sepsis, endokarditis, osteomielitis.<sup>48</sup>

### **2.4.2 Mekanisme Kerja**

#### **2.4.2.1 Farmakokinetik**

Gentamisin merupakan antibiotik jenis aminoglikosida yang tidak diabsorpsi secara oral karena aminoglikosid merupakan polikation bersifat sangat polar sehingga sangat sukar diabsorpsi di saluran cerna. Persentase ikatan protein plasma sebesar 30-35% tidak terikat, kecuali Streptomisin. Paruh waktu dari aminoglikosid adalah 2-3 jam, 30-150 jam jika pada penderita insufisiensi ginjal. Proses eliminasi terjadi di ginjal melalui filtrasi glomerular.<sup>48,49</sup>

#### **2.2.4.2 Farmakodinamik**

Aminoglikosid berdifusi lewat kanal air yang dibentuk oleh *porin proteins* pada membran luar dari bakteri Gram-negatif masuk ke ruang periplasmik. Sedangkan transpor melalui membran dalam sitoplasma membutuhkan energi. Fase transpor yang bergantung energi ini bersifat *rate limiting*, dapat diblok oleh  $Ca^{++}$  dan  $Mg^{++}$ , hiperosmolaritas, penurunan pH

dan anaerobiosis. Setelah masuk sel, aminoglikosid menghambat sintesis protein (inisiasi dan elongasi) melalui ikatan pada subunit 30S. Terikatnya aminoglikosid pada ribosom ini mempercepat transpor aminoglikosid ke dalam sel, diikuti dengan kerusakan membran sitoplasma dan disusul kematian sel. Diduga, terjadi salah baca (*mis reading*) pada RNA yang mengakibatkan terganggunya sintesis protein.<sup>48,49</sup>

### 2.4.3 Mekanisme Nefrotoksik Gentamisin

Gentamisin adalah obat bersifat polar yang difiltrasi oleh glomerulus. Setelah melalui glomerulus, filtrat kemudian memasuki tubulus proksimal ginjal dan berikatan pada membran *brushborder* tubulus proksimal. Gentamisin akan berikatan dengan komponen negatif asam fosfonositide yang berada di perbatasan antara *brushborder* membran tubulus proksimal.<sup>50</sup>

Absorpsi obat ini terjadi dengan cara pinositosis dan kemudian disimpan di lisosom sehingga menyebabkan terjadinya proses *lysosomal phospholipidosis* yang membentuk morfologi *myeloid bodies*. Pembentukan ini mengganggu beberapa enzim (fosfolipase dan sphingomyelinase). Selain mengganggu aktivitas enzim, aminoglikosida juga menyebabkan akumulasi sisa pergantian membran sel. Hal ini menyebabkan pembengkakan lisosom hingga menyebabkan kebocoran yang akhirnya menyebabkan nekrosis dari sel.<sup>42,50</sup>

## 2.5 Hewan Uji

Dalam pengembangan riset biomedis peran hewan percobaan dalam penelitian sangat diperlukan. Salah satu hewan percobaan yang banyak digunakan dalam penelitian di bidang kedokteran, farmasi, tumbuhan bahan obat, gizi dan bidang ilmu lainnya adalah tikus putih. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan percobaan karena mudah diperoleh dalam jumlah banyak, mempunyai respon yang cepat, memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia dan harganya relatif murah.<sup>51</sup> Tikus yang biasanya digunakan untuk riset adalah tikus albino Norway yaitu *Rattus norvegicus* (Gambar 3.). Pemilihan tikus wistar pada

studi nefrotoksik adalah karena tikus jenis ini lebih rentan terkena gagal ginjal iskemik akut, metabolisme obat yang lambat dan memiliki ginjal yang sensitif dibanding tikus jenis *Sprague-Dawley*.<sup>40</sup>

Tikus wistar termasuk ke dalam hewan mamalia yang memiliki ekor panjang. Ciri-ciri galur ini yaitu bertubuh panjang dengan kepala sempit. Telinga tikus ini tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah. Ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang panjang. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram.<sup>52</sup>

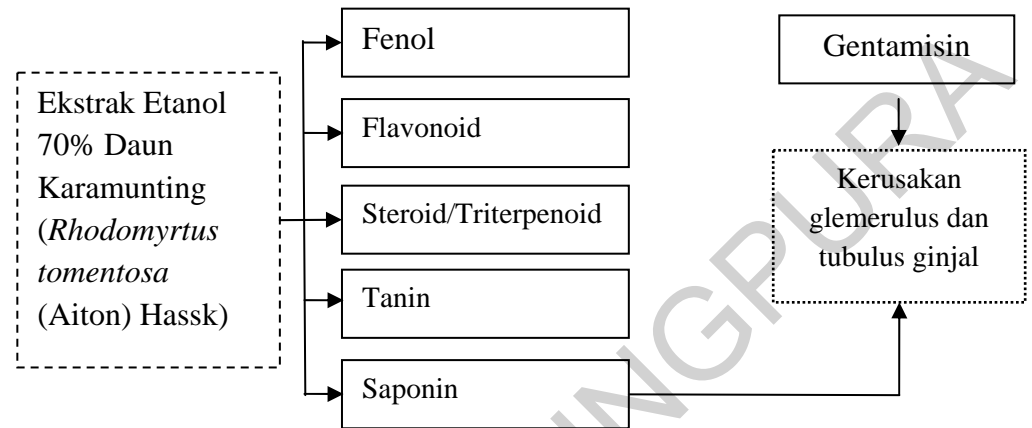
Vena retro orbita merupakan situs yang baik untuk pengambilan darah tikus percobaan karena dapat dilakukan pengambilan sampel secara berulang dan diperoleh sampel yang bebas dari hemolisis.<sup>53</sup> Untuk rute PO, tikus dipegang pada leher dan punggung sehingga kepala tidak dapat bergerak dan tetap lurus sejajar punggung.<sup>54</sup>



**Gambar 2.3. Tikus Putih Wistar.** Hewan mamalia yang bertubuh panjang dengan kepala sempit dan memiliki ekor yang panjang. Telinga tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata berwarna merah.<sup>52</sup>



UNIVERSITAS TANJUNGPURA

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

Keterangan :

-  = Variabel bebas
-  = Variabel terikat

## 2.7 Hipotesis

Ekstrak etanol 70% daun karamunting (*Rhodomirtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) dapat menyebabkan kerusakan pada glomerulus dan tubulus ginjal yang akan ditandai dengan kenaikan bermakna dari serum ureum dan kreatinin.