



Uji Efek Nefroprotektor Ekstrak Etanol Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana L.*) terhadap Kerusakan Histologis Sel Ginjal Tikus Putih yang Diinduksi Gentamicin

Indhira Justine Ginting^{1*}, Asyrun Alkhairi Lubis², Muhammad Yunus³

¹⁻³Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi & Ilmu Kesehatan
Universitas Prima Indonesia, Indonesia

Alamat: Jl. Ayahanda No.68a, Sei Putih Tengah, Kec. Medan Petisah, Kota Medan, Sumatera Utara 20118

Korespondensi penulis : asyrunalkhairilubis@unprimdn.ac.id*

Abstract. *Gentamicin is an antibiotic widely used in medicine to treat serious bacterial infections, particularly urinary tract, respiratory tract, skin, and soft tissue infections. This drug belongs to the aminoglycoside class, which works by inhibiting bacterial protein synthesis, preventing bacterial survival. Despite its high efficacy, gentamicin has significant side effects, particularly on the kidneys. Long-term or high-dose use of gentamicin can cause nephrotoxicity, which is damage to kidney tissue characterized by decreased filtration function, impaired glomerular and tubular structure, and increased blood creatinine and urea levels. This occurs because gentamicin tends to accumulate in the proximal tubules of the kidneys, triggering oxidative stress and inflammation. To reduce the toxic effects of gentamicin on the kidneys, nephroprotective agents are needed. One potential natural ingredient is mangosteen rind extract (*Garcinia mangostana*). Mangosteen rind is known to contain active compounds such as xanthenes, which have antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties. This compound is capable of neutralizing free radicals and suppressing the inflammatory response, which is one of the causes of kidney tissue damage. This study aimed to determine the effect of mangosteen peel extract on the histological appearance of the kidneys of rats treated with gentamicin. Histological analysis was performed to observe changes in kidney structure, such as tubular cell degeneration, necrosis, or inflammatory cell infiltration. It is estimated that administering mangosteen peel extract can minimize or prevent kidney tissue damage, making it an alternative complementary therapy to gentamicin. This research also marks the first step in the development of safe and effective herbal-based phytopharmaceuticals to support kidney health.*

Keywords: *Aminoglycosides, Histology, Kidney Histology, White Rat, Xanthone.*

Abstrak. Gentamicin merupakan salah satu antibiotik yang banyak digunakan dalam dunia medis untuk mengatasi infeksi bakteri yang serius, terutama infeksi saluran kemih, saluran pernapasan, kulit, dan jaringan lunak. Obat ini termasuk dalam golongan aminoglikosida, yang bekerja dengan cara menghambat sintesis protein bakteri sehingga bakteri tidak dapat bertahan hidup. Meskipun efektivitasnya tinggi, gentamicin memiliki efek samping yang signifikan, terutama pada ginjal. Penggunaan gentamicin dalam jangka waktu panjang atau dengan dosis tinggi dapat menyebabkan nefrotoksitas, yaitu kerusakan pada jaringan ginjal yang ditandai dengan penurunan fungsi filtrasi, gangguan struktur glomerulus dan tubulus, serta peningkatan kadar kreatinin dan urea dalam darah. Hal ini terjadi karena gentamicin cenderung terakumulasi di tubulus proksimal ginjal dan memicu stres oksidatif serta peradangan. Untuk mengurangi efek toksik gentamicin terhadap ginjal, diperlukan agen yang bersifat nefroprotektif. Salah satu bahan alami yang potensial adalah ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*). Kulit manggis dikenal mengandung senyawa aktif seperti xanthone, yang memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba. Senyawa ini mampu menetralkan radikal bebas dan menekan respon inflamasi yang menjadi salah satu penyebab kerusakan jaringan ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap gambaran histologik ginjal tikus yang telah diberi perlakuan gentamicin. Analisis histologik dilakukan untuk melihat perubahan struktur ginjal, seperti terjadinya degenerasi sel tubulus, nekrosis, atau infiltrasi sel radang. Diharapkan, dengan pemberian ekstrak kulit manggis, kerusakan pada jaringan ginjal dapat diminimalkan atau dicegah, sehingga dapat menjadi alternatif terapi pendamping dalam penggunaan gentamicin. Penelitian ini juga menjadi langkah awal dalam pengembangan fitofarmaka berbasis herbal yang aman dan efektif untuk mendukung kesehatan ginjal.

Kata kunci: Aminoglikosida, Histologi Ginjal, Histologik, Tikus Putih, Xanthone.

1. LATAR BELAKANG

Ginjal adalah organ vital yang bertugas menjaga komposisi darah dengan mencegah akumulasi limbah dan mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh, memastikan level elektrolit seperti natrium, kalium, dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu mengendalikan tekanan darah, memproduksi sel darah merah, dan menjaga kekuatan tulang (Kemenkes RI, 2017). Gagal ginjal adalah kondisi di mana fungsi ginjal menurun, sehingga tidak mampu lagi menyaring sisa metabolisme tubuh dan menjaga keseimbangan cairan serta elektrolit seperti kalium dalam darah atau urin. Penyakit ini berkembang perlahan hingga fungsi ginjal semakin memburuk dan akhirnya ginjal kehilangan fungsinya (Price dan Wilson, 2006; Piarameti, 2020).

Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, atau zat kimia. Salah satu zat kimia yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal adalah antibiotik golongan aminoglikosida seperti gentamicin (Normasari, Dewi, & Rachmania, 2017). Nefrotoksisitas juga disebabkan oleh stres oksidatif pada ginjal yang ditandai dengan kerusakan organ ginjal serta peningkatan ringan kreatinin dan urea serum yang ditandai dengan nekrosis sel epitel tubulus ginjal, yang merupakan penyebab utama gangguan fungsi ginjal (Lintong et al., 2012). Nefroprotektor adalah agen yang digunakan untuk melindungi ginjal (Elim & Mapanawang, 2018).

Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) adalah tanaman tropis berumur panjang yang tumbuh lambat dan banyak ditemukan di Indonesia, baik secara liar maupun dibudidayakan. Dengan produksi tahunan sekitar 60.000 ton, manggis memiliki nilai ekonomi dan gizi yang tinggi. Selain daging buahnya yang kaya vitamin dan gula alami, kulit manggis mengandung senyawa xanthone yang bersifat antioksidan, antiinflamasi, dan antitumor. Xanthone mampu menetralkan radikal bebas yang dapat merusak sel dan memicu berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, jantung, diabetes, dan penyakit ginjal kronis, sehingga berpotensi besar sebagai agen pencegah penyakit akibat stres oksidatif. Xanthone adalah senyawa fenolik dengan struktur cincin 6 atom karbon terkonjugasi yang memiliki ikatan rangkap karbon, memberikan

Gentamicin merupakan prototipe dari golongan aminoglikosida. Aminoglikosida adalah kelompok obat bakterisidal yang berasal dari berbagai spesies *Streptomyces* dan memiliki sifat antimikroba, kimiawi, farmakologi, dan efek toksik yang serupa. Selain gentamicin, anggota golongan aminoglikosida lainnya termasuk streptomisin, kanamisin, neomisin, amikasin, tobramisin, sisomisin, netilmisin, dan lainnya. Saat ini, gentamicin, tobramisin, dan amikasin adalah yang paling sering digunakan (Katzung, 2010). Gentamicin termasuk dalam antibiotik aminoglikosida yang diketahui bersifat toksik terhadap ginjal. Salah satu efek yang

ditimbulkan oleh agen nefrotoksik ini adalah kerusakan pada tubulus ginjal (Siahaan et al., 2016).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ada tidaknya efek nefroprotektor ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kerusakan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi gentamicin.

2. METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.), hewan percobaan berupa 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*), sediaan ekstrak manggis, serta pakan dan minuman untuk tikus (pelet dan akuades). Selain itu, juga digunakan bahan tambahan seperti Na CMC, gentamisin, formalin 10% atau formalin buffer, parafin, serta reagen untuk proses pewarnaan jaringan dengan metode Hematoksin-Eosin (HE). Alat yang digunakan dalam penelitian ini mencakup kandang tikus, timbangan, label, gelas beaker, spuit oral dan injeksi, alas plastik, pisau bedah (scalpel), tabung kaca berukuran 500–1000 cc, mikrotom, waterbath, inkubator bersuhu 56°C–60°C, lemari pendingin, kaca objek dan penutup, serta mikroskop.

Pembuatan Ekstrak

Kulit buah manggis dicuci dan dibersihkan terlebih dahulu, kemudian dikeringkan menggunakan alat vakum pada suhu 65°C dengan tekanan 62 cmHg selama 4 jam. Setelah itu, kulit manggis yang telah kering dihaluskan menggunakan blender dan disaring hingga diperoleh serbuk halus. Sebanyak 500 gram serbuk tersebut dimaserasi dengan 100 ml etanol selama 3 jam dengan pengadukan secara berkala. Hasil maserasi disaring secara berurutan menggunakan kertas saring Whatman nomor 4 dan nomor 1. Residu yang tersisa diekstraksi kembali menggunakan 100 ml etanol. Filtrat dari proses penyaringan pertama dan kedua kemudian digabung dan diuapkan menggunakan rotary vacuum evaporator pada suhu 45°C hingga menjadi kering. Ekstrak yang diperoleh berbentuk serbuk, kemudian ditimbang dan disimpan pada suhu 40°C. Sebelum diberikan kepada hewan uji, masing-masing ekstrak dilarutkan terlebih dahulu dalam larutan Na CMC.

Skrining Fitokimia

a. Alkaloid (Reagen Dragendorff + HCl 2%)

Reagen Dragendorff bereaksi dengan senyawa alkaloid dan menghasilkan endapan coklat sebagai indikasi positif. Reaksi ini terjadi karena adanya pembentukan kompleks antara ion logam dalam reagen dan basa nitrogen dari alkaloid.

b. Flavonoid (Serbuk Mg + HCl pekat)

Metode ini dikenal sebagai uji Shinoda. Flavonoid akan bereaksi dengan logam magnesium dan asam klorida pekat membentuk warna jingga atau merah, yang menunjukkan adanya senyawa flavonoid.

c. Tanin (HCl 2N)

Penambahan HCl 2N pada larutan sampel dapat menghasilkan perubahan warna menjadi hitam kehijauan, yang menandakan keberadaan senyawa tanin melalui reaksi kompleks dengan asam.

d. Saponin (FeCl₃ atau uji busa)

Dalam uji ini, sampel dikocok dengan air atau reagen FeCl₃. Adanya pembentukan busa stabil menunjukkan kandungan saponin, yang memiliki sifat surfaktan alami.

e. Triterpenoid (Kloroform + H₂SO₄)

Pada uji Liebermann-Burchard, triterpenoid akan bereaksi dengan kloroform dan asam sulfat pekat menghasilkan perubahan warna menjadi oranye atau kemerahan sebagai tanda positif.

Persiapan Hewan Uji

Persiapan hewan uji dilakukan dengan memilih hewan yang memenuhi kriteria penelitian, umumnya tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 2–3 bulan dengan berat badan berkisar antara 150–200 gram. Hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari di lingkungan laboratorium untuk menyesuaikan diri dengan kondisi kandang, suhu, kelembaban, serta pencahayaan, sambil dipantau kesehatannya. Selama masa aklimatisasi, tikus diberi pakan standar dan air minum untuk memastikan kondisi fisiologis stabil sebelum perlakuan. Setelah masa adaptasi selesai dan kondisi hewan dinyatakan sehat, barulah dilakukan pengelompokan berdasarkan penelitian, lalu diberikan perlakuan sesuai dosis dan durasi yang telah ditentukan. Seluruh prosedur dilakukan sesuai dengan protokol etika penelitian hewan laboratorium.

Perlakuan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang terlebih dahulu diaklimatisasi selama 7 hari. Setelah masa aklimatisasi, tikus-tikus tersebut dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok perlakuan. Kelompok pertama, yaitu kelompok normal (K⁺), hanya diberikan pakan pelet, akuades, dan larutan Na CMC 0,5% sebanyak 3 ml. Kelompok kedua adalah kelompok kontrol negatif (K⁻) yang selama 7 hari hanya diberikan pakan pelet dan akuades, serta pada 7 hari terakhir diberikan suntikan gentamisin intramuskular dengan dosis 100 mg/kg berat badan satu kali sehari. Kelompok ketiga adalah kelompok perlakuan dosis 1

(P1), yang diberikan pakan pelet, akuades, dan ekstrak kulit manggis secara oral dengan dosis 62,5 mg/kg berat badan selama 7 hari, serta gentamisin 100 mg/kg BB intramuskular satu kali sehari selama 7 hari terakhir. Kelompok keempat, yaitu kelompok perlakuan dosis 2 (P2), memperoleh perlakuan yang sama dengan P1 namun dengan dosis ekstrak kulit manggis sebesar 125 mg/kg BB. Terakhir, kelompok perlakuan dosis 3 (P3) diberikan ekstrak kulit manggis dengan dosis tertinggi yaitu 250 mg/kg BB secara oral selama 7 hari, dan juga mendapat suntikan gentamisin intramuskular 100 mg/kg BB selama 7 hari terakhir.

Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Pemeriksaan kadar kreatinin dilakukan untuk menilai fungsi ginjal, karena kreatinin merupakan hasil sisa metabolisme yang dikeluarkan melalui urin. Peningkatan kadar kreatinin dalam darah menandakan adanya gangguan fungsi ginjal. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan menggunakan alat spektrofotometer dengan sampel serum darah, dan hasilnya dinyatakan dalam satuan mg/dL.

Penentuan Bobot Organ Relatif

Penentuan bobot organ relatif dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan fisiologis atau patologis pada organ ginjal sebagai akibat dari perlakuan yang diberikan. Setelah seluruh proses perlakuan selesai, hewan uji dikorbankan secara etik, kemudian ginjal diambil dengan hati-hati, dibersihkan dari jaringan lemak atau sisa darah menggunakan larutan NaCl fisiologis, dan ditimbang menggunakan timbangan digital presisi. Nilai bobot organ relatif dihitung dengan membandingkan bobot ginjal dengan bobot tubuh akhir hewan uji, kemudian dikalikan 100 agar diperoleh dalam satuan persen (%). Perhitungan dilakukan dengan rumus:

$$\text{Bobot Organ Relatif (\%)} = (\text{Bobot Ginjal} / \text{Berat Badan Tikus}) \times 100$$

Pengamatan Histopatologi

Pengamatan histopatologi jaringan ginjal dilakukan dengan menilai tiga parameter utama, yaitu degenerasi, nekrosis, dan infiltrasi radang, yang masing-masing diberi skor 0 hingga 3 berdasarkan persentase kerusakan yang teramati dalam delapan lapang pandang mikroskop. Skor 0 menunjukkan jaringan normal tanpa kerusakan; skor 1 menunjukkan kerusakan ringan dengan kerusakan 5–25%; skor 2 menunjukkan kerusakan sedang dengan kerusakan 25–50%; dan skor 3 menunjukkan kerusakan berat dengan kerusakan 50–75%. Penilaian ini dilakukan untuk mengevaluasi sejauh mana perubahan patologis terjadi pada jaringan ginjal akibat perlakuan, baik berupa kerusakan seluler maupun respon inflamasi.

Tabel 1. Nilai Evaluasi Jaringan Ginjal

Skor	Degenerasi	Nekrosis	Infiltrasi radang
0	0	0	0
1	5-25%	5-25%	5-25%
2	25-50%	25-50%	25-50%
3	50-75%	50-75%	50-75%

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program SPSS, dengan tahapan meliputi uji normalitas Shapiro-Wilk, uji homogenitas varians, analisis One Way ANOVA, serta dilanjutkan dengan uji Post Hoc untuk melihat perbedaan antar kelompok (Arif et al., 2020).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi

Kulit manggis segar dikeringkan dalam oven bersuhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ selama 3–4 hari hingga kering sempurna, lalu dihaluskan menjadi serbuk. Sebanyak 500 gram serbuk diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% selama 3×24 jam dengan perbandingan pelarut 5 liter. Proses maserasi dilakukan dalam wadah tertutup dan gelap, dengan pengadukan tiap 12 jam. Filtrat hasil penyaringan kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu $40\text{--}50^{\circ}\text{C}$ hingga diperoleh ekstrak kental berwarna ungu kehitaman. Ekstrak disimpan dalam botol gelap bersuhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ untuk menjaga kestabilan senyawa aktif seperti xanton, flavonoid, dan tanin.

Skrining Fitokimia

Tabel 2. Hasil Uji Skrining Fitokimia

No.	Metaboli Sekunder	Pereaksi	Reaksi	Hasil
1	Alkaloid	Dragendroft + HCL 2%	Endapan coklat	+
2	Flavonoid	Mg + HCL pekat	Terbentuk warna jingga	+
3	Tanin	HCL 2N	Terbentuk warna hitam kehijauan	+
4	Saponin	FeCL ₃	Terbentuknya busa	+
5	Triterpenoid	Klorofom + H ₂ SO ₄	Perubahan warna orange	+

Berdasarkan hasil uji skrining fitokimia (Tabel 2), ekstrak etanol kulit manggis mengandung berbagai metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid. Senyawa-senyawa ini dikenal memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitoprotektif, yang berperan penting dalam mekanisme nefroprotektif terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi oleh agen nefrotoksik seperti gentamicin.

Perbandingan Kadar Kreatinin

Tabel 3. Hasil Rata-Rata Kadar Kreatinin

Kelompok Perlakuan	Mean Kadar Kreatinin (Mg/Dl) + Std. Deviasi	
	Pretest	Posttest
Kelompok Normal (KN)	0,48 ± 0,069	0,48 ± 0,078
Kelompok Negatif (K-)	0,38 ± 0,046	1,04 ± 0,254
Perlakuan 1	0,43 ± 0,035	0,57 ± 0,187
Perlakuan 2	0,47 ± 0,050	0,62 ± 0,176
Perlakuan 3	0,64 ± 0,047	0,50 ± 0,126

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar kreatinin sebelum perlakuan menunjukkan bahwa kelompok normal memiliki kadar sebesar 0,48 , kelompok negatif sebesar 0,38 , kelompok perlakuan 1 sebesar 0,43 , kelompok perlakuan 2 sebesar 0,47 , dan kelompok perlakuan 3 sebesar 0,64. Sementara itu, setelah perlakuan kadar kreatinin rata-rata pada kelompok normal sebesar 0,48 , kelompok negatif meningkat menjadi 1,04 mg/dL, kelompok perlakuan 1 sebesar 0,57 mg/dL, kelompok perlakuan 2 sebesar 0,62 , dan kelompok perlakuan 3 menurun menjadi 0,50.

Pengukuran Berat Organ Relatif Ginjal

Tabel 4. Pengukuran Berat Organ Relatif Ginjal

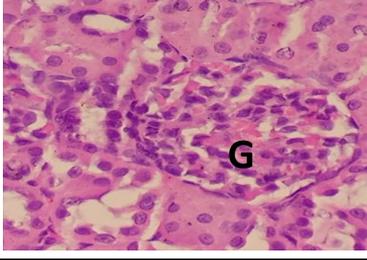
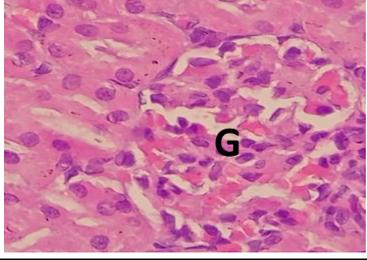
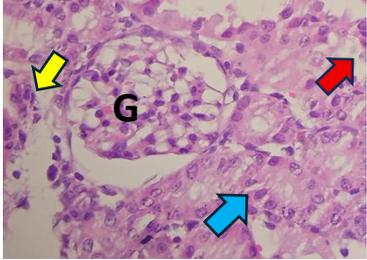
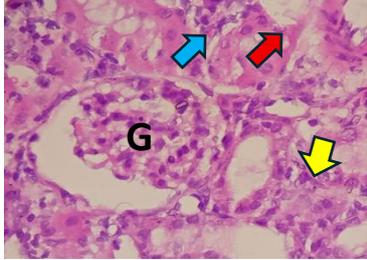
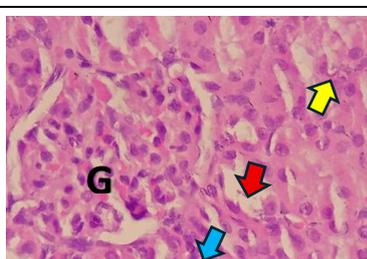
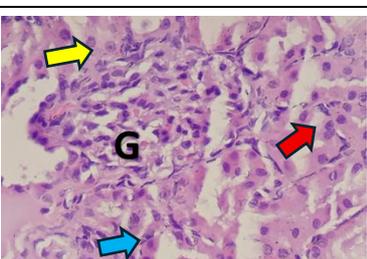
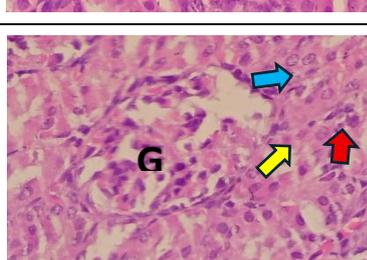
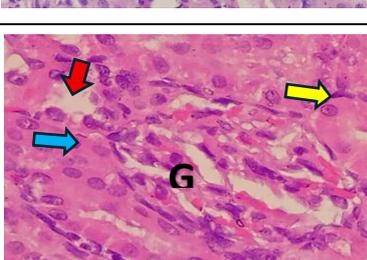
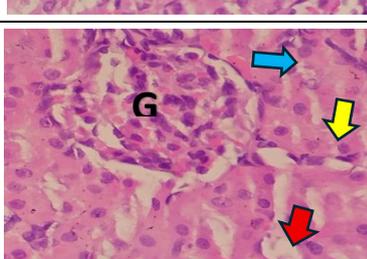
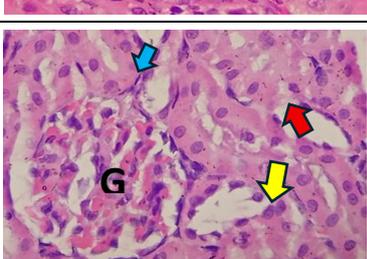
No	Kelompok Tikus	Berat Badan Tikus	Berat Ginjal	Presentase Berat Relatif Organ
1.	Kelompok Positif	170	1,31	0,77
2.	Kelompok Negatif	187	1,99	1,06
3.	Dosis 1	173	1,30	0,75
4.	Dosis 2	179	1,42	0,79
5.	Dosis 3	183	1,53	0,83

Berdasarkan hasil penelitian, kelompok kontrol normal memiliki berat ginjal rata-rata sebesar $0,96 \pm 0,02$ gram, yang mencerminkan kondisi fisiologis normal ginjal. Sementara itu, kelompok kontrol negatif yang hanya diberi gentamicin tanpa ekstrak mengalami peningkatan berat ginjal secara signifikan hingga $1,18 \pm 0,04$ gram. Peningkatan ini diduga disebabkan oleh efek nefrotoksik gentamicin yang memicu peradangan dan retensi cairan pada jaringan ginjal.

Pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kulit manggis setelah induksi gentamicin, terjadi penurunan berat ginjal dibandingkan kontrol negatif. Kelompok dosis 300 mg/kgBB menunjukkan berat ginjal rata-rata sebesar $1,02 \pm 0,03$ gram, mendekati nilai kontrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis mampu menekan respon inflamasi dan mencegah kerusakan lebih lanjut pada jaringan ginjal.

Hasil Histopatologi Ginjal Tikus

Tabel 5. Hasil Histopatologi Ginjal Tikus

Kelompok Perlakuan	Histopatologi Ginjal kanan	Histopatologi ginjal kiri
Kontrol Normal		
Kontrol Negatif		
Perlakuan 1		
Perlakuan 2		
Perlakuan 3		

Keterangan:

K+ = Aquadest

K- = Gentamicin

Merah (nekrosis)

Kuning (infiltrasi sel radang)

Biru (sel degenerasi)

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek nefroprotektif dari ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap kerusakan histologis ginjal tikus putih yang diinduksi gentamicin. Hasil pembacaan sediaan histologis ginjal menunjukkan variasi skor kerusakan jaringan antar kelompok.

Kelompok A (Skor 0) sebagai kontrol normal menunjukkan jaringan ginjal yang utuh dan tidak mengalami kerusakan histologis. Hal ini mengonfirmasi bahwa ginjal dalam kondisi fisiologis normal, tanpa adanya pengaruh toksik atau degeneratif.

Kelompok B (Skor 2), sebagai kontrol negatif (diberikan gentamicin tanpa perlakuan), mengalami kerusakan ginjal cukup berat, ditandai dengan degenerasi, nekrosis, dan infiltrasi sel radang pada 25–50% jaringan ginjal. Ini sejalan dengan literatur bahwa gentamicin dapat menimbulkan nefrotoksisitas, terutama pada bagian tubulus proksimal melalui mekanisme stres oksidatif dan akumulasi radikal bebas.

Sebaliknya, kelompok C, D, dan E (semua dengan skor 1) menunjukkan adanya kerusakan ringan, yakni degenerasi, nekrosis, dan infiltrasi sel radang hanya pada 5–25% jaringan ginjal. Ini mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit manggis mampu menghambat kerusakan jaringan ginjal secara signifikan dibandingkan kontrol negatif.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Dengan demikian, penelitian ini berhasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis memiliki efek nefroprotektif terhadap ginjal tikus putih yang diinduksi gentamicin. Peningkatan dosis ekstrak memperlihatkan peningkatan efektivitas dalam mencegah dan memperbaiki kerusakan ginjal, baik secara fungsional (melalui kadar kreatinin) maupun struktural (melalui histopatologi). Oleh karena itu, ekstrak kulit manggis memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai agen nefroprotektor alami.

DAFTAR REFERENSI

- Andriani, L. (2014). Efek nefrotoksik gentamisin dan pencegahannya. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(2), 134–140.
- Brunner, J. F., & Morales-Payan, J. P. (2010). *Mangosteen production guide for the Caribbean*. Florida: Caribbean Agro.
- Chasani, N. (2008). Toksisitas gentamisin terhadap ginjal. *Jurnal Kedokteran*, 2(3), 87–91.
- Dungir, A., et al. (2012). Uji fitokimia ekstrak kulit buah manggis. *Jurnal Kimia*, 6(1), 45–50.
- Elim, M., & Mapanawang, L. (2018). Penggunaan herbal sebagai nefroprotektor. *Jurnal Farmasi Galenika*, 4(2), 88–96.

- Failla, M. L., & Gutiérrez, A. (2017). Nutritional aspects of tropical fruits: *Garcinia mangostana*. *Tropical Fruit Research*, 12(1), 23–35.
- Francescato, H. D., Costa, R. S., Scavone, C., & Coimbra, T. M. (2012). Paradoxical effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sciences*, 91(21–22), 827–837. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.006>
- Hardjosaputra, S. (2008). *Farmakologi dan terapi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Ikhsan, M., et al. (2020). Toksisitas gentamisin dan efek perlindungan tanaman obat tradisional. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 7(2), 56–62.
- Jung, H. A., Su, B. N., Keller, W. J., Mehta, R. G., & Kinghorn, A. D. (2006). Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(6), 2077–2082.
- Katzung, B. G. (2010). *Basic and clinical pharmacology* (11th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Pedoman pencegahan penyakit ginjal kronik*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Lintong, M. A., et al. (2012). Stres oksidatif dan kerusakan ginjal. *Jurnal Biologi Kesehatan*, 10(1), 34–42.
- Matra, D. D., et al. (2016). Produksi dan budidaya manggis di Indonesia. *Prosiding Hasil Penelitian Hortikultura*, 12(1), 101–108.
- Mauliyani, N., et al. (2018). Kerusakan ginjal oleh gentamisin: Kajian histopatologi. *Jurnal Biomedik*, 10(1), 55–61.
- Nazir, M. (2004). *Metode penelitian*. Jakarta: Ghalia Indonesia.
- Normasari, D., Dewi, R. M., & Rachmania, S. (2017). Gentamisin sebagai penyebab nefrotoksisitas. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 6(2), 112–119.
- Nugroho, A. (2009). Fitokimia dan farmakologi kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Indonesia*, 6(3), 45–53.
- Oktaria, L. (2017). *Histologi ginjal manusia dan tikus*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Perez-Rojas, J. M., et al. (2009). Alpha-mangostin protective effect against renal damage induced by cisplatin. *Toxicology*, 256(3), 17–25.
- Piarameti, R. (2020). Gangguan fungsi ginjal: Diagnosis dan pencegahan. *Jurnal Kedokteran Klinis*, 15(2), 78–85.
- Price, S. A., & Wilson, L. M. (2006). *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit* (6th ed.). Jakarta: EGC.
- Putra, S. R. (2011). *Manfaat dan budidaya tanaman manggis*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Rahmawati, D., & Budiono, A. (2013). Farmakologi aminoglikosida. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(1), 23–29.
- Riwidikdo, A. (2007). *Dasar-dasar statistik untuk penelitian kesehatan*. Yogyakarta: UGM Press.
- Shabella, R. (2011). Kulit manggis dan kandungan xantonnya. *Jurnal Farmasi Tradisional*, 3(1), 31–36.

- Siahaan, S., et al. (2016). Nefrotoksisitas gentamisin dan pencegahannya. *Jurnal Biologi Kesehatan*, 8(2), 102–109.
- Syaifuddin, A. (2011). *Fisiologi ginjal dan homeostasis tubuh*. Yogyakarta: MedPress.
- Widyastuti, R. (2017). *Fitokimia: Teori dan praktik*. Yogyakarta: Deepublish.
- Wu, D., & Cederbaum, A. I. (2004). Oxidative stress and antioxidant defenses in the liver. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 1(1), 20–30.