

**POTENSI MINYAK VCO (*Virgin Coconut Oil*) DAN  
EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) SERTA  
KOMBINASINYA DALAM MENURUNKAN  
PEROKSIDASI LIPID HATI DAN GINJAL TIKUS  
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI  
DOKSORUBISIN**

**POTENCY OF VCO (*Virgin Coconut Oil*) AND EVOO  
(*Extra Virgin Olive Oil*) AND THEIR COMBINATIONS  
IN LOWERING LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER  
AND KIDNEY OF RATS (*Rattus norvegicus*)  
INDUCED BY DOXORUBISIN**

**DEVI YULIANTI YUSRA  
N011 18 1033**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**POTENSI MINYAK VCO (*Virgin Coconut Oil*) DAN EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) SERTA KOMBINASINYA DALAM MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID HATI DAN GINJAL TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN**

**POTENCY OF VCO (*Virgin Coconut Oil*) AND EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) AND THEIR COMBINATIONS IN LOWERING LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER AND KIDNEY OF RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY DOXORUBISIN**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

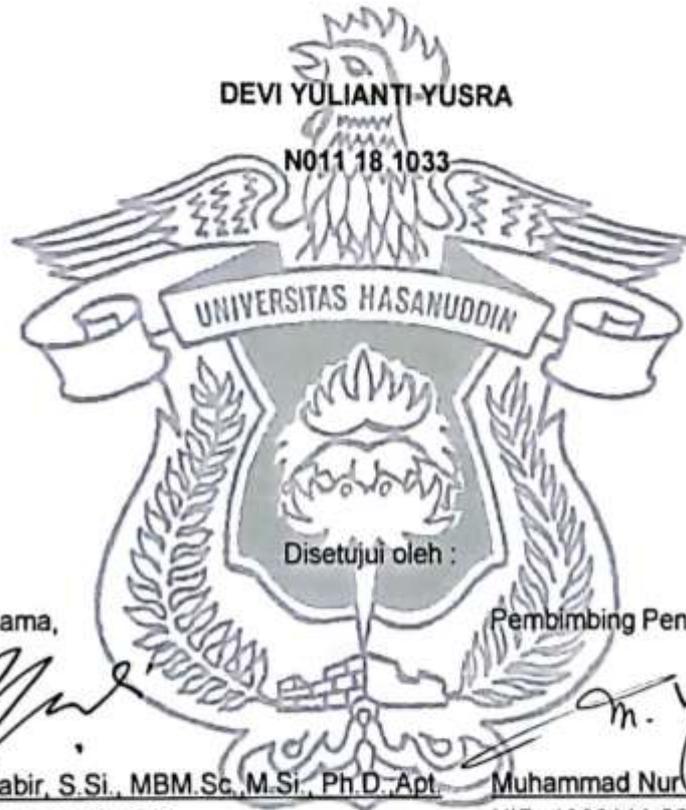
**DEVI YULIANTI YUSRA  
N011 18 1033**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**POTENSI MINYAK VCO (*Virgin Coconut Oil*) DAN EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) SERTA KOMBINASINYA DALAM MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID HATI DAN GINJAL TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN**

**DEVI YULIANTI-YUSRA**

**N011 18 1033**



Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP. 19780728 200212 2 003

Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 1986111 201504 1 001

Pada tanggal, 19 Mei 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

POTENSI MINYAK VCO (*Virgin Coconut Oil*) DAN EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) SERTA KOMBINASINYA DALAM MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID HATI DAN GINJAL TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN

POTENCY OF VCO (*Virgin Coconut Oil*) AND EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) AND THEIR COMBINATIONS IN LOWERING LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER AND KIDNEY OF RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY DOXORUBISIN

Disusun dan diajukan oleh :

DEVI YULIANTI YUSRA  
N011'18 1033

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 Mei, 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

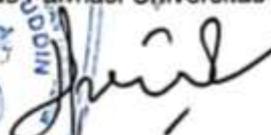
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Yulia Yusri Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP. 19760728 200212 2 003

  
Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 1986111 201504 1 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

  
Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009



## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Devi Yulianti Yusra  
Nim : N011 18 1033  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul Potensi Minyak VCO (*Virgin Coconut Oil*) dan EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) serta Kombinasinya dalam Menurunkan Peroksidasi Lipid Hati dan Ginjal Tikus (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Doksorubisin adalah hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 18 Mei 2022

Yang menyatakan  
  
Devi Yulianti Yusra



## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur ke hadirat Allah swt, Tuhan Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam rangka penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Dosen pembimbing penulis dalam penyelesaian tugas akhira ini, pembimbing utama ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt dan pembimbing pendamping bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt yang dengan penuh kesabaran membimbing dan mengarahkan penulis.
2. Tim penguji penulis ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt dan ibu Dr. Aliyah, M.Si., Apt yang telah memberikan kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II, Wakil Dekan III dan semua dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu penulis selama proses studi di Fakultas Farmasi.
4. Laboran farmasi klinik kak jauhari dan Laboran biofarmasi ibu syamsiah yang telah menyediakan waktunya, membantu dan terus memotivasi penulis selama proses penelitian.

Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh staf Fakultas Farmasi atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

Terkhusus lagi kepada teman-teman seperjuangan dalam penelitian, kak Andi Ulfiana Utari, Ainun Amalia Sultang, Astiana Muchsin, kak riska, kak yulita, kak piya, kak aminah yang senantiasa mendukung penulis dalam doa, memberikan waktu, pikiran, tenaga dan terus berjuang bersama selama proses penyelesaian tugas akhir. Juga kepada Farah Miya, Rezki Mulyani, Nurjihaan Faadiyah, Annisa Kurnia Pratiwi yang selalu menjalin kebersamaan, keceriaan dan terus menyemangati penulis dalam menjalani keseharian dunia kampus.

Teman-teman KOPRS Asisten Farmasi Klinik yang telah menjadi bagian perjalanan kehidupan penulis yang telah berbagi ilmunya dan terus menyemangati dalam penyelesaian tugas akhir ini.

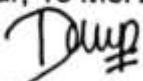
Terima kasih kepada teman-teman angkatan 2018 GEMF18ROZIL tanpa terkecuali yang selalu mendukung, memotivasi dan membantu penulis kurang lebih 4 tahun berjuang bersama meraih mimpi di Fakultas Farmasi tercinta.

Teman-teman KKN Gelombang 106 Khusus PKM Khususnya Abbas, Satari, Bdw, Amran, Fadel, Ummi, Putri, Bdw, fitri, Cunnul, Husnul, Ama yang telah berbagi pengalaman dan menjadi bagian penting dalam kehidupan perjuangan penulis dalam berKKN.

Akhirnya, semua ini tiada artinya tanpa dukungan moril dari kedua orang tua tercinta ayahanda Muh.Yusuf dan Ibunda Rawiyah yang senantiasa berdoa, memberikan semangat, memberikan cintanya, mendukung dalam pemenuhan biaya dan dalam segala hal yang selalu memberikan yang terbaik yang tidak bisa penulis ucapkan dan balas satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saran dan kritik yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan untuk penulis guna memperbaiki penelitian selanjutnya dapat menjadi lebih baik dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, 18 Mei 2022

  
Devi Yulianti Yusra

## ABSTRAK

**DEVI YULIANTI YUSRA. POTENSI MINYAK VCO (Virgin Coconut Oil) DAN EVOO (Extra Virgin Olive Oil) SERTA KOMBINASINYA DALAM MENURUNKAN PEROKSIDASI LIPID HATI DAN GINJAL TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN** (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Muhammad Nur Amir).

Doksoresubisin sebagai senyawa sitotoksik memicu pembentukan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif pada ginjal dan hati. *Virgin Coconut oil* (VCO) dan *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) memiliki senyawa antioksidan yang diasumsikan dapat mengurangi peroksidasi lipid akibat doksoresubisin. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek protektif dari VCO dan EVOO dan kombinasinya terhadap peroksidasi lipid hati dan ginjal tikus yang diinduksi doksoresubisin. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan: kelompok I (kontrol normal), kelompok II diberi doksoresubisin injeksi 25mg/KgBB, kelompok III diberikan VCO 10mg/KgBB, kelompok IV diberikan EVOO 10mg/KgBB serta kelompok V diberikan kombinasi VCO dan EVOO (1:1) 10mg/KgBB secara oral selama 6 hari sebelum diberikan doksoresubisin injeksi. Setelah 48 jam, kadar MDA hati diukur dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS). Tikus yang hanya disuntikkan doksoresubisin mengalami peningkatan kadar MDA hati dan ginjal dibandingkan tikus normal ( $p < 0,05$ ), sebesar  $1,259 \pm 0,177 \mu\text{g/ml}$  dan  $0,987 \pm 0,134 \mu\text{g/ml}$ . Kelompok perlakuan VCO, EVOO dan kombinasi VCO:EVOO memiliki rata-rata kadar MDA hati berturut-turut  $0,483 \pm 0,113 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,351 \pm 0,094 \mu\text{g/ml}$  dan  $0,604 \pm 0,382 \mu\text{g/ml}$  yang menunjukkan terjadinya penurunan kadar MDA ( $p < 0,05$ ). Sedangkan, kadar MDA ginjal VCO masih tetap tinggi ( $0,836 \pm 0,164 \mu\text{g/ml}$ ), namun dapat diturunkan dengan pemberian EVOO serta VCO:EVOO, yang berbeda signifikan dari kelompok doksoresubisin ( $p < 0,05$ ). Dapat disimpulkan pemberian EVOO dan kombinasi VCO:EVOO selama 6 hari mampu menurunkan peningkatan kadar MDA hati dan ginjal tikus akibat injeksi doksoresubisin. Sedangkan VCO hanya mampu menurunkan peningkatan MDA hati namun tidak efektif mencegah peningkatan MDA ginjal.

Kata kunci : Doksoresubisin, VCO, EVOO, Antioksidan, Peroksidasi Lipid

## ABSTRACT

**DEVI YULIANTI YUSRA. POTENCY OF VCO (Virgin Coconut Oil) AND EVOO (Extra Virgin Olive Oil) AND THEIR COMBINATIONS IN LOWERING LIPID PEROXIDATION IN THE LIVER AND KIDNEY OF RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY DOXORUBISIN** (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Muhammad Nur Amir).

Doxorubicin is a cytotoxic drug that triggers free radical formation in the kidneys and liver and causes oxidative stress. Antioxidant content in VCO and EVOO can help reduce doxorubicin-induced lipid peroxidation. This study aimed to examine the protective effect of VCO and EVOO, alone or in combination, in rats' livers and kidneys against doxorubsin-induced lipid peroxidation. A total of 25 male albino rats were divided into five groups: normal control, doxorubicin injection of 25mg/KgBB, VCO 10mg/KgBB, EVOO 10mg/KgBB, and a combination of VCO and EVOO (1:1) 10mg/KgBB orally for 6 days before receiving doxorubicin injection. MDA levels were determined using the Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) method. After 48 hours, rats that were only given doxorubicin had increased liver and renal MDA levels compared to controls, as much as  $1.259 \pm 0.177$   $\mu\text{g/ml}$  and  $0.987 \pm 0.134$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The liver MDA levels in the VCO, EVOO, and VCO:EVOO groups were  $0.483 \pm 0.113$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0.351 \pm 0.094$   $\mu\text{g/ml}$ , and  $0.604 \pm 0.382$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively, indicating a decrease in MDA levels ( $p < 0.05$ ). Meanwhile, the renal MDA levels were still high in VCO group ( $0.836 \pm 0.164$   $\mu\text{g/ml}$ ), but significantly reduced in EVOO and VCO:EVOO groups compared to doxorubicin group ( $p < 0.05$ ). It is concluded that EVOO and VCO:EVOO combination reduced the increase in MDA levels in liver and kidneys induced by doxorubicin administration for 6 days. Whereas, VCO only prevent an increase in liver MDA, but not renal MDA levels.

Keywords : Doxorubicin, VCO, EVOO, Antioxidants, Lipid peroxidation

## DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Doksorubisin	4
II.1.1 Mekanisme Kerja	4
II.1.2 Farmakokinetik	6
II.1.3 Dosis	6
II.1.4 Efek Samping	7
II.2 Virgin Coconut Oil	9

II.2.1 Klasifikasi Tanaman Kelapa	9
II.2.2 Morfologi Tanaman	9
II.2.3 Kandungan Kimia dan Kegunaan	10
II.3 Extra Virgin Olive Oil	11
II.3.1 Klasifikasi Tanaman Zaitun	11
II.3.2 Morfologi Tanaman	12
II.3.3 Kandungan Kimia dan Kegunaan	12
II.4 Hati	14
II.4.1 Anatomi Hati	14
II.4.2 Fungsi Hati	15
II.5 Ginjal	17
II.5.1 Anatomi Ginjal	17
II.5.2 Fungsi Ginjal	19
II.7 Malondialdehida	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>25</b>
III.1 Alat dan Bahan	25
III.2 Metode Kerja	25
II.2.1 Penyiapan Hewan Coba	25
II.2.2 Penyiapan Sediaan Uji dan Dosis Pemberian	26
II.2.2.1 Konversi dosis doxorubisin pada manusia ke tikus	26

II.2.2.2 Larutan Dokсорubisin	26
II.2.2.3 Prosedur Percobaan	26
II.2.3 Pembuatan Larutan Kurva Baku	27
II.2.3.1 Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	27
II.2.3.2 Pembuatan Larutan Asam Tiobarbiturat (TBA) 1% dalam Asam Asetat Glasial 50%	27
II.2.3.3 Pembuatan <i>Phosphate Buffer Saline</i> (PBS) pH 7,4	27
II.2.4 Pengambilan Sampel Organ Hati dan Ginjal Tikus	27
II.2.5 Pengukuran kadar Malondialdehida (MDA)	28
II.2.6 Pengukuran Kurva Baku	28
II.2.7 Analisis Data	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
IV.1 Hasil Penelitian	29
IV.1.1 Penentuan Kurva Baku	29
IV.1.2 Analisis Kadar Malondialdehida (MDA)	29
IV.2 Pembahasan	30
BAB V PENUTUP	39
V.1 Kesimpulan	39
V.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	33



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Absorbansi TMP (Standar MDA)	51
2. Kadar Malondialdehida (MDA) Hati Tikus	57
3. Kadar Malondialdehida (MDA) Ginjal Tikus	58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Doksorubisin	4
2. Mekanisme produksi radikal bebas	4
3. Gambar Minyak <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO) dan Buah Kelapa ( <i>Cocos nucifera</i> L.)	9
4. Gambar Buah zaitun ( <i>Olea europaea</i> L.) dan Minyak Zaitun	11
5. Anatomi Hati	14
6. Anatomi Ginjal	17
7. Reaksi Peroksidasi Lipid	22
8. Reaksi Pembentukan Kompleks MDA-TBA	23
9. Kurva Baku MDA	32
10. Profil mean $\pm$ SD Kadar MDA Hati Tikus Putih	33
11. Profil mean $\pm$ SD Kadar MDA Ginjal Tikus Putih	34
12. Spektrum Panjang Gelombang Larutan Baku	48
13. Spektrum Absorbansi Kurva Baku	49
14. Spektrum Absorbansi Kontrol dan Perlakuan	50
15. Tikus ( <i>Rattus Norvegikus</i> )	75
16. VCO dan EVOO	75
17. Penimbangan Hewan Uji	75
18. Pemberian VCO & EVOO secara peroral	75
19. Sediaan Obat Doksorubisin	75
20. Penyuntikan doksorubisin secara intperitonal	75

21. Proses pembedahan hewan uji	76
22. Larutan NaCl 0,9 % untuk proses pembilasan organ bedah	76
23. Proses penimbangan organ hati dan ginjal tikus ( <i>Rattus Norvegikus</i> )	76
24. Proses penggerusan organ hati dan ginjal dengan penambahan PBS pH 7,4	76
25. Proses sentifuge organ hati dan ginjal tikus ( <i>Rattus Norvegikus</i> )	76
26. Organ Hati dan ginjal yang telah ditambahkan TBA 1% dan TCA 10%	76
27. Proses pemanasan supernatan yang telah ditambahkan TBA 1% dan TCA 10%	76
28. Supernatan dari hasil pemanasan akan diukur pada spektrofotometri UV-Vis	76
29. Pengukuran kadar Malondialdehida (MDA) menggunakan spektrofotometri UV-Vis	76
30. Proses Pembuatan kurva baku	76

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	45
2. Skema Kerja Pengukuran Kadar Malondialdehida (MDA)	46
3. Skema Kerja Pengukuran Kurva Baku	47
4. Spektrum Panjang Gelombang Larutan Baku	48
5. Spektrum Absorbansi Kurva Baku	49
6. Hasil pengukuran kurva baku	50
7. Spektrum Absorbansi Kelompok Kontrol dan Perlakuan	51
8. Kadar Malondialdehida (MDA) Hati Tikus Putih Setelah Perlakuan	56
9. Kadar Malondialdehida (MDA) Ginjal Tikus Putih Setelah Perlakuan	57
10. Perhitungan Dosis dan Kadar Malondialdehida (MDA)	58
11. Hasil Data Statistik One Way ANOVA	72
12. Dokumentasi Penelitian	75
13. Rekomendasi Persetujuan Etik	78

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Doksorubisin merupakan golongan obat antibiotik derivat antrasiklin yang diperoleh dari biakan *Streptomyces peucetius*. Obat ini merupakan salah satu dari obat antikanker yang paling banyak digunakan terutama pada leukemia akut, limfoma dan kanker payudara. Namun penggunaan doksorubisin menjadi terbatas karena potensi menyebabkan toksisitas akut dan kronis pada pasien (Pathan *et al*, 2010). Efek samping doksorubisin yang cukup serius, yaitu kardiotoxikitas, hepatotoksikitas dan nefrotoksikitas (Shivakumar *et al*, 2012).

Toksikitas doksorubisin ditimbulkan oleh metabolit semiquinone yang kemudian bereaksi dengan senyawa pengoksidasi untuk membentuk radikal peroksil (Minotti, 2004). Radikal peroksil inilah yang akan menginisiasi reaksi berantai dan mengubah *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) menjadi lipid hidroperoksida (Minotti, 2004). Lipid hidroperoksida ini sifatnya sangat tidak stabil dan mudah diurai menjadi produk sekunder seperti aldehid dan malondialdehida (MDA). MDA inilah yang digunakan sebagai penanda kerusakan suatu sel atau jaringan yang diakibatkan oleh stres oksidatif (Yuslianti, 2018).

Akibat peningkatan peroksidasi lipid oleh doksorubisin, maka diperlukan senyawa yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hati dan ginjal selama pemakaian doksorubisin. Beberapa

literatur menunjukkan *Virgin Coconut Oil* (VCO) atau minyak kelapa murni memiliki efek hepatoprotektif terhadap peroksidasi lipid pada hati dan ginjal tikus. VCO merupakan minyak kelapa berwarna jernih yang diperoleh dari hasil olahan daging buah kelapa segar yang diproses tanpa pemanasan atau menggunakan pemanasan bersuhu rendah (Marina *et al*, 2009). VCO mengandung polifenol tinggi yang dapat meningkatkan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GSH) sehingga dapat mengikat senyawa oksigen reaktif dalam plasma dan menghambat peroksidasi dalam mikrosomal lipid (Oseni *et al*, 2017). VCO mengandung tokoferol yang dapat berfungsi sebagai antioksidan dan mampu mencegah oksidasi LDL (Nurul-Iman *et al*, 2013). Vitamin E tersebut juga dapat bekerja memutuskan reaksi oksidasi dalam fase lipid untuk menangkal aktivitas radikal ROO penyebab peroksidasi lipid (Astuti dkk. 2017).

Selain VCO, minyak zaitun terutama dalam bentuk *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) juga mengandung antioksidan dalam jumlah yang tinggi, terutama senyawa fenolik dan vitamin E ( $\alpha$ - tokoferol) (Ghanbari *et al*, 2012). Minyak zaitun memiliki senyawa polifenol, dimana *Hydroxytyrosol* merupakan senyawa yang paling aktif dan memiliki efek antioksidan yang sangat kuat (Sonje, 2010). EVOO juga diketahui mampu meningkatkan aktifitas antioksidan enzim hepatic seperti katalase, superoksida dismutase dan glutathion peroksidase (Ruiz-Gutierrez dkk. 1999).

Karena kedua minyak memiliki potensi sebagai antioksidan, maka peneliti tertarik untuk melihat perbandingan antara VCO dan EVOO serta kombinasinya dalam mencegah peningkatan kadar MDA di hati dan ginjal tikus yang diberi dokсорubisin. Sebelumnya, Utari *et al*, (2021) telah menunjukkan kombinasi VCO:EVOO lebih baik dalam mempertahankan struktur jaringan jantung tikus yang diinjeksikan dokсорubisin dibandingkan sediaan tunggalnya. Oleh karenanya, dihipotesiskan bahwa kombinasi VCO:EVOO juga dapat memberikan efek protektif terhadap peningkatan kadar MDA hati dan ginjal tikus yang diberi dokсорubisin.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah minyak *Virgin Coconut Oil* dan *Extra Virgin Olive Oil* serta kombinasinya dapat menurunkan aktivitas peroksidasi lipid pada organ hati dan ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dokсорubisin.

## **I.3 Tujuan Penelitian**

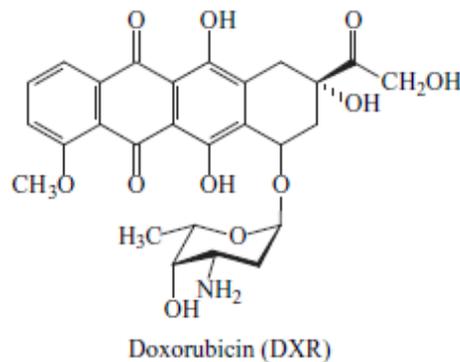
Berdasarkan efek antioksidan dari kedua jenis minyak tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi minyak *Virgin Coconut Oil* dan *Extra Virgin Olive Oil* serta kombinasinya dalam menurunkan aktivitas peroksidasi lipid pada organ hati dan ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dokсорubisin.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

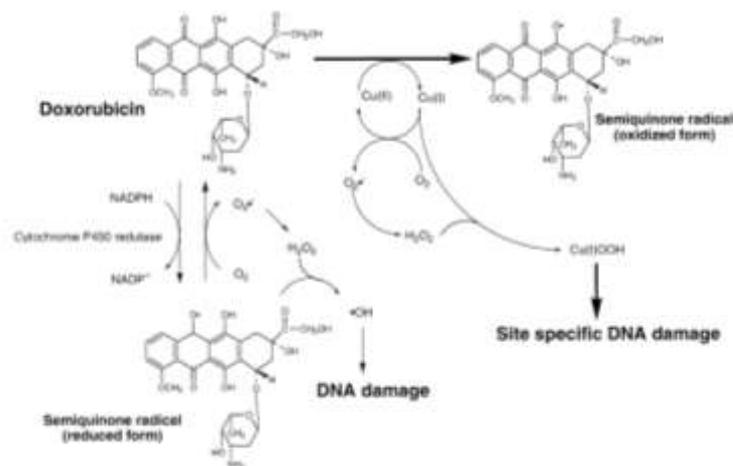
#### II.1 Doksorubisin

Doksorubisin merupakan golongan obat antibiotik antrasiklin yang telah digunakan dalam pengobatan kanker sejak akhir 1960-an. Doksorubisin dijadikan sebagai agen kemoterapi seperti pada pengobatan kanker, leukimia, limfoma dan sarkoma jaringan lunak (Gharanei *et al*, 2013).



Gambar 1. Struktur Doksorubisin (Hardjono dkk. 2016)

#### II.1.1 Mekanisme Kerja



Gambar 2. Mekanisme produksi radikal bebas (Mizutani *et al*, 2003)

Mekanisme kerja secara umum doksorubisin yaitu menghambat topoisomerase II; 2) Interkalasi DNA sehingga mengakibatkan penghambatan sintesis DNA dan RNA; 3) Mengikat membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion; 4) Membentuk radikal bebas semiquinolon dan radikal bebas oksigen melalui proses yang tergantung besi dan proses reduktif yang diperantai oleh enzim (Sebayang dkk. 2019).

Doksorubisin mampu berinterkalasi dengan DNA sehingga akan menyebabkan replikasi dan transkripsi terganggu. Doksorubisin mampu membentuk kompleks *tripartite* dengan enzim topoisomerase II dan DNA. Topoisomerase II berfungsi dalam mempertahankan struktur 3 dimensi DNA pada proses replikasi, transkripsi dan memperbaiki DNA. Setelah terbentuk kompleks maka akan menghambat penyambungan Kembali stand DNA yang memicu terjadinya kerusakan sel. Mekanisme utama toksisitas doksorubisin terjadi karena interaksinya dengan besi dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Doksorubisin memiliki gugus quinon pada strukturnya yang mampu menghasilkan radikal bebas baik pada sel normal maupun sel kanker. Radikal bebas berasal dari sumber endogen dan eksogen. Radikal-radikal bebas ini merupakan hasil pemecahan homolitik dari ikatan kovalen suatu molekul atau pasangan elektron bebas suatu atom. Rantai DNA di rusak oleh radikal bebas yang terbentuk. Doksorubisin membentuk intermediet radikal semiquinon yang bereaksi dengan oksigen sehingga menghasilkan anion superoksida yang selanjutnya akan menghasilkan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil

yang sangat reaktif yang akan menyerang DNA serta mengoksidasi basa pada DNA (Katzung, 2009; Minotti, 2004; Bruton, 2005; Thorn *et al*, 2011).

### **II.1.2 Farmakokinetik**

Doksorubisin diberikan melalui intravena karena obat ini tidak diserap oleh saluran gastrointestinal. Setelah diinjeksikan melalui intravena doksorubisin akan dengan cepat dibersihkan dari darah dan didistribusikan ke jaringan termasuk paru-paru, hati, jantung, limpa dan ginjal. Doksorubisin akan mengalami metabolisme di hati secara cepat menjadi metabolit yang aktif doksorubisinol (*adriamycinol*). Sekitar 40-50% dosis diekskresikan oleh empedu dalam waktu 7 hari, dan sekitar setengah dari obat tidak berubah. Hanya sekitar 5% dari dosis yang diekskresikan di urine dalam 5 hari (Sweetman, 2009).

### **II.1.3 Dosis**

Dosis doksorubisin didasarkan pada berat badan pasien, namun jika terjadi retensi cairan yang abnormal, maka berat badan ideal pasien yang digunakan untuk menghitung luas permukaan tubuh. Pemberian doksorubisin melalui intravena dengan mencampurkan ke dalam larutan natrium klorida 0,9% atau glukosa 0,5% lebih dari 3 menit atau lebih. Dosis doksorubisin untuk dewasa adalah 60-75 mg/m<sup>2</sup> diberikan sebagai suntikan tunggal setiap 3 minggu sekali. Dapat juga diberikan dengan dosis 20-25 mg/m<sup>2</sup> setiap hari selama 3 hari tiap 3 minggu. Dosis 20 mg/m<sup>2</sup> sekali seminggu digunakan untuk menghasilkan efek yang lebih rendah pada gagal jantung kongestif. Selain itu, pada pasien setelah radiasi dosis harus

dikurangi menjadi 400 mg/m<sup>2</sup>. Dosis juga harus dikurangi pada pasien dengan kelainan disfungsi liver. Dosis total maksimum tidak boleh melebihi 450-550 mg/m<sup>2</sup>. Untuk penggunaan pre-klinik, penelitian menunjukkan bahwa penggunaan doksorubisin dengan dosis 20 - 60 mg/kgBB mampu menginduksi peningkatan radikal bebas pada hati tikus dalam 24 jam (Sweetman, 2009; Ayla, 2011).

#### **II.1.4 Efek Samping**

Efek samping dari doksorubisin berkaitan dengan mekanisme kerja obat tersebut. Doksorubisin memiliki cincin C yang berbentuk kuinon yang dapat dioksidasi menjadi radikal semikuinon melalui penambahan 1 elektron yang dimediasi oleh sejumlah NAD (P) H- *oksidoreduktase*. Bentuk *semiquinone* adalah bentuk radikal bebas. Jika terdapat oksigen, semi quinone akan memberikan elektron yang tidak berpasangan kemolekul oksigen sehingga terbentuklah *superoxide anion* O<sup>2-</sup>. *Anion superoxide* melalui proses enzimatik oleh *superoxide dismutase* akan membentuk molekul oksigen dan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Eliminasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> merupakan tahapan yang penting, karena H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mempunyai kemampuan memicu pembentukan radikal hidroksil suatu oksidan yang sangat reaktif dan destruktif. Hidrogen peroksida diinaktivasi oleh dua enzim, yaitu katalase dan glutathion peroksidase. Katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen, sedangkan glutathion peroksidase memakai glutathion untuk mereduksi hidrogen peroksida menjadi air dan glutathion teroksidasi (Siahaan *et al*, 2007). Doksorubisin menginduksi pelepasan radikal bebas

sehingga menyebabkan stress oksidatif yang dapat mengakibatkan kerusakan DNA, dan kematian sel. Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang kemudian berpotensi menimbulkan kerusakan sel termasuk sel hati (Thorn *et al*, 2011). Penggunaan doksorubisin dapat menyebabkan efek samping sitotoksik pada organ tubuh seperti pada jantung, otak, hati, ginjal dan testis (Shivakumar *et al*, 2012).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efek doksorubisin terhadap ginjal. Dari penelitian Ayla *et al*, (2011) menunjukkan bahwa injeksi tunggal doksorubisin sebanyak 20 mg/kg menyebabkan luka pada ginjal yang ditandai dengan adanya lesi glomerulus dan tubular setelah diinjeksikan doksorubisin selama 10 hari.

Hasil histopatologi yang telah dilakukan oleh Haider *et al*, (2014) menunjukkan adanya perubahan degeneratif pada glomerulus dan tubulus ginjal yang telah diinjeksikan doksorubisin yang dapat dilihat dengan melebarnya kapiler dan kandung kemih, degenerasi tubulus proksimal dan sel epitel tubulus distal dengan mengganggu bagian luar dari tubulus, sumbatan pada tubulus dan adanya perdarahan pada interstisial.

## II.2 Virgin Coconut Oil

### II.2.1 Klasifikasi Tanaman Kelapa



Gambar 3. Buah Kelapa (*Cocos nucifera* L.) dan Minyak Kelapa (Wibowo dkk. 2020)

Kerajaan : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Liliopsida

Bagsa : Arecales

Keluarga : Arecaeae

Marga : *Cocos*

Jenis : *Cocos nucifera* L. (Wibowo dkk. 2020)

### II.2.2 Morfologi Tanaman

Tanaman ini adalah pohon monokotil dengan tinggi sekitar 25 m. Akar kelapa fasikulasi. Batangnya tidak bercabang dan dipucangnya seberkas daun melindungi tunas apical tunggal. Daunnya menyirip berbentuk bulu, memiliki tangkai daun, rakis dan selebaran. Perbungaan aksila memiliki kelompok bunga betina berbentuk bulat. Buah kelapa terdiri atas *epicarp* luar, *mesocarp*, *endocarp* dalam, *epicarp* yang merupakan kulit luar buah dan *mesocarp* yang berat, berserat dan kecoklatan saat kering. *Endocarp* adalah inti gelap yang keras. Di dalamnya ada albumen putih

solid dengan ketebalan bervariasi, tergantung pada usia buah dan konsistensi bubur berminyak dan air kelapa yang tebal, manis dan sedikit asam (Wibowo dkk. 2020).

### **II.2.3 Kandungan Kimia dan Kegunaan**

*Virgin Coconut Oil* (VCO) adalah minyak kelapa murni yang terbuat dari buah kepala (*Cocos nucifera*) famili *Arecaceae*. VCO dibuat tanpa mengalami pemanasan. VCO memiliki warna bening dan jernih serta mempunyai aroma khas kelapa (Suryani, 2020). VCO bermerek (Alfisalam®VCO) yang diperoleh dari apotek sejati.

*Virgin Coconut Oil* (VCO) memiliki komponen aktif yaitu asam-asam lemak (asam lemak jenuh 92,96% dan asam tak jenuh 7,04%), *triasilglyserol*, *tocopherol* sebagai antioksidan, *phytosterol* sebagai zat aktif yang membantu menurunkan kadar kolesterol dan mengurangi gejala membengkaknya prostat serta mengontrol kadar gula darah, *Phytosanol* sebagai penghambat penyerapan kolesterol yang masuk dari makanan, *tocotrienol* yang berfungsi sebagai antioksidan, flavonoid dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antikanker, fosfolipid yang berfungsi dalam membantu pencernaan dan perkembangan otak (Suryani, 2020).

VCO mengandung peroksida yang lebih rendah dibandingkan minyak kelapa biasa. VCO juga mengandung *Saturated Fatty Acid* (SFA) (asam miristat, asam palmitat, dan asam stearat) dan asam lemak tak jenuh (Babu *et al*, 2014). Kemudian VCO juga mengandung polifenol tinggi yang dapat meningkatkan enzim antioksidan seperti superoksida dismutase

(SOD) dan glutathion peroksidase (GSH) sehingga dapat mengikat oksigen reaktif dalam plasma dan peroksidasi dalam mikrosomal lipid (Oseni *et al*, 2017). VCO mengandung tokoferol yang dapat berfungsi sebagai antioksidan dan mampu mencegah oksidasi LDL. Efek dari antioksidan VCO dapat mencegah peroksida lipid (Nurul-Iman *et al*, 2013).

## II.3 Extra Virgin Olive Oil

### II.3.1 Klasifikasi Tanaman Zaitun



**Gambar 4.** Buah zaitun (*Olea europaea* L.) dan Minyak Zaitun (Hashmi dkk, 2015)

Kingdom	: Plantae
Filum	: Magnoliophyta
Kelas	: Roopsida
Ordo	: Lamiales
Famili	: Oleaceae
Sub-famili	: Oleidae
Genus	: Olea
Spesies	: <i>Olea europaea</i> L. (Hashmi dkk, 2015)

### II.3.2 Morfologi Tanaman

Pohon zaitun mampu bertahan hingga ratusan tahun, dimulai pada usia 5 tahun mulai menghasilkan buah. Pada saat 15-20 tahun pohon zaitun telah menghasilkan buah secara penuh. Buah zaitun yang matang berwarna ungu kehitaman sering diekstrak untuk diambil minyaknya, sedangkan buah yang berwarna hijau kekuningan sering kali digunakan untuk bumbu penyedap rasa pada makanan (Astawan dkk, 2015).

### II.3.3 Kandungan Kimia dan Kegunaan

Minyak zaitun (*Extra virgin olive oil*) dengan merek (Tursina Bin Afif®) yang diperoleh dari took obat herbal. *Extra virgin olive oil* mengandung senyawa bioaktif seperti polifenol, asam lemak tak jenuh tunggal (terutama asam oleat), tokoferol, squalene, dan sterol yang semuanya bermanfaat bagi kesehatan manusia.

Minyak zaitun (*Extra virgin olive oil*) juga mengandung 98% - 99% trigliserida dan komponen minor 1% hingga 2%. Minyak zaitun terdiri atas asam lemak tak jenuh 12,8% (termasuk asam palmitat 9,2% dan asam stearat 2,6%); *Monounsaturated fatty acids* (MUFA) sebanyak 74,8% (termasuk asam oleat omega 9 dan asam palmitoleat); *Polyunsaturated fatty acids* (PUFA) sebanyak 12,4% (termasuk diantaranya, asam lemak omega-3 0,5% dan asam lemak omega-6 11,9%). Komponen minornya adalah  $\alpha$ -tokoferol, senyawa fenol, karotenoid, squalene, pitosterol, dan klorofil (Viola *et al*, 2009; Jovic *et al*, 2018). Selain itu, *Extra virgin olive oil* mengandung antioksidan dalam jumlah yang tinggi, terutama senyawa

fenolik dan vitamin E ( $\alpha$ - tokoferol), dimana senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder dari tanaman (Ghanbari *et al*, 2012). Minyak zaitun yang berasal dari buah zaitun mengandung *monosaturated fatty acid* atau asam lemak tak jenuh dengan konsentrasi tinggi, asam linoleat dan senyawa polifenol seperti *hydroxytyrosol*, *tyrosol*, *oleuropein*, *beta-caroten* dan *alfa tokoferol*. Senyawa paling aktif di antara berbagai polifenol zaitun dan memiliki antioksidan sangat kuat yaitu *Hydroxytyrosol* (Sonje, 2010).

Antioksidan zaitun digolongkan termasuk dalam tokoferol, squalene, dan, dalam jumlah yang lebih sedikit karotenoid. *Extra virgin olive oil* mengandung beberapa karoten sebagai  $\beta$ -karoten dan lutein (pigmen warna kuning), dan terutama banyak senyawa fenol (*hydroxytyrosol* dan *oleuropeine*) dengan kemampuan untuk menurunkan kadar kolesterol, agregasi trombosit, dan resiko tumor (Sonje, 2010).

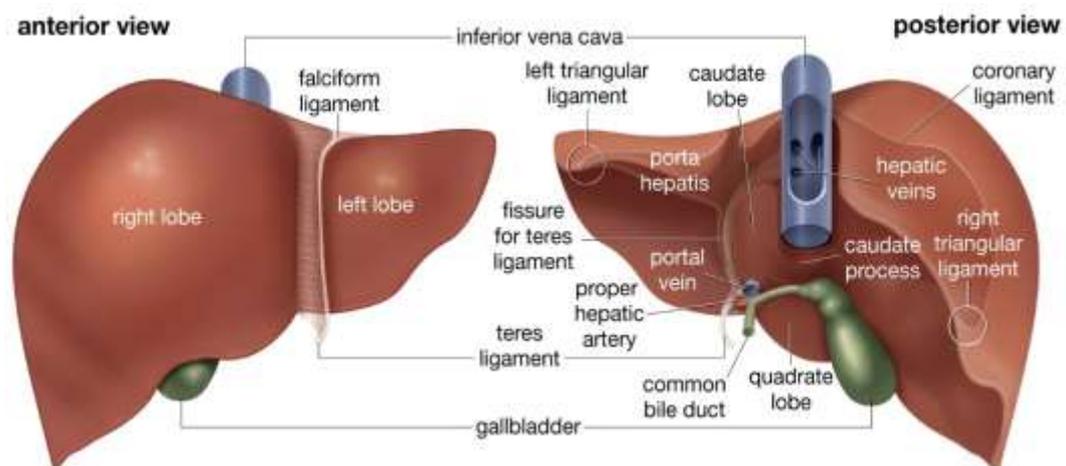
*Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) juga mengandung senyawa fenol yang bertindak sebagai antioksidan yang dapat memperkuat daya tahan tubuh, mengurangi risiko penyakit kanker dan penyakit jantung dengan cara menangkap molekul-molekul dari radikal bebas. *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) juga mampu meningkatkan aktifitas antioksidan enzim hepatic seperti catalase, superoxide dismutase dan glutathion peroxidase (Ruiz-Gutierrez dkk. 1999).

## II.4 Hati

### II.4.1 Anatomi Hati

Hati adalah kelenjar tubuh terberat, dengan berat sekitar 1,4 kg rata-rata pada orang dewasa. Hati lebih rendah dari diafragma dan menempati sebagian besar kuadran kanan atas rongga perut. Hati terletak dibagian atas dalam rongga abdomen disebelah kanan dibawah diafragma. Hati dilindungi iga-iga (Tortora and Jenkins, 2012).

Hati terbagi menjadi dua lobus utama yaitu lobus kanan yang besar dan lobus kiri yang lebih kecil. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma. Permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan, *fisura transversus*. Permukaannya dilintasi oleh berbagai pembuluh darah yang masuk-keluar hati. *Fisura longitudinal* memisahkan belahan kanan dan kiri di permukaan bawah, sedangkan *ligamen falsiformis* melakukan hal yang sama dipermukaan (Pearce, 2007).



Gambar 5. Anatomi Hati (Britannica, 2020)

## II.4.2 Fungsi Hati

Hati berfungsi dalam memetabolisme. Hati mempertahankan kadar glukosa darah normal. Ketika darah glukosa rendah, hati memecah glikogen menjadi glukosa dan melepaskan glukosa ke dalam aliran darah. Hati juga mengubah asam amino seperti asam laktat menjadi glukosa. Ketika glukosa darah tinggi, hati menyimpan glukosa sebagai glikogen dan trigliserida (Tortora and Jenkins, 2012).

Hati juga berfungsi Memetabolisme lipid. Hepatosit menyimpan beberapa trigliserida, memecah asam lemak untuk menghasilkan ATP, mensintesis lipoprotein yang mengangkut asam lemak dan kolesterol ke dan dari sel-sel tubuh, menggunakan kolesterol untuk membuat garam empedu (Tortora and Jenkins, 2012).

Hati berfungsi dalam pengolahan obat dan hormon. Hati mendetoksifikasi zat seperti alkohol dan mengeluarkan obat-obatan ke dalam empedu sehingga bisa menonaktifkan hormon tiroid dan hormon steroid (Tortora and Jenkins, 2012).

Hati berfungsi sebagai tempat penyimpanan utama untuk vitamin A, B12, D, E dan K dan mineral (Besi dan tembaga) yang dilepaskan dari hati Ketika dibutuhkan di tempat lain di tubuh. Hati juga berfungsi untuk memfagositosis sel darah tua dan beberapa bakteri serta berfungsi sebagai aktivasi vitamin D (Tortora and Jenkins, 2012).

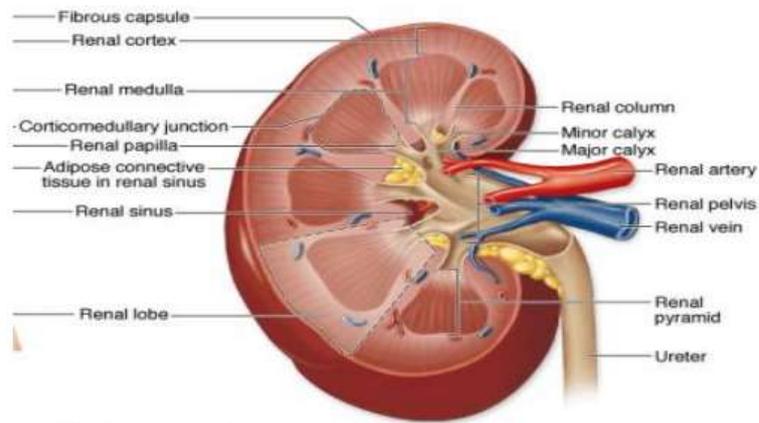
Hati tersusun menjadi unit-unit fungsional yang dikenal sebagai lobulus. Hepatosit secara terus menerus mengeluarkan empedu ke dalam

saluran tipis yang disebut kanalikulus biliaris yang mengangkat empedu ke duktus biliaris di tepi lobulus. Duktus-duktus biliaris dari berbagai lobulus menyatu untuk akhirnya membentuk duktus biliaris komunis, yang mengangkat empedu dari hati ke duodenum. Lubang duktus biliaris ke dalam duodenum dijaga oleh sfingter Oddi yang mencegah empedu masuk ke duodenum kecuali sewaktu pencernaan makanan. Ketika sfingter ini tertutup, sebagian besar empedu yang disekresikan oleh hati dialihkan balik ke dalam kandung empedu. Empedu tidak diangkut langsung dari hati ke kandung empedu. Empedu kemudian disimpan dan dipekatkan di kandung empedu diantara waktu makan. Setelah makan, empedu masuk ke duodenum akibat efek kombinasi pengosongan kandung empedu dan peningkatan sekresi empedu oleh hati. Jumlah empedu yang disekresikan per hari berkisar dari 250 ml sampai 1 liter (Halliwell, 1999).

Empedu mengandung beberapa konstituen organik, yaitu garam empedu, kolesterol, lesitin dan bilirubin yang semuanya berasal dari aktivitas hepatosit. Meskipun empedu tidak mengandung enzim pencernaan apapun, namun bahan ini penting dalam pencernaan dan penyerapan lemak, terutama melalui aktivitas garam empedu. Membran-membran mikrosom hati sangat rentan terhadap peroksidasi lipid, karena membran tersebut banyak sekali mengandung asam lemak tak jenuh. Proses peroksidasi lipid pada mikrosom hati dapat berlangsung secara enzimatis dan nonenzimatis (Halliwell, 1999).

## II.5 Ginjal

### II.5.1 Anatomi Ginjal



**Gambar 6. Anatomi Ginjal (Mescher, 2013)**

Ginjal merupakan organ yang berbentuk kacang berwarna merah terletak tepat di atas pinggang antara peritoneum dan dinding posterior perut. Ginjal terletak di antara tingkat vertebrata toraks kedua belas dan lumbal ketiga. Ginjal terbagi menjadi dua yaitu ginjal kiri dan kanan. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dari kiri karena hati menempati ruang yang cukup besar disisi kanan lebih tinggi dari ginjal (Tortora and Jenkins, 2012).

Ginjal orang dewasa memiliki Panjang 10-12 cm (4-5 inci), 5-7 cm (2-3 inci) lebar dan tebal 3 cm (1 inci) dan memiliki massa 135-150 g (4,5-5 oz). Dekat pusat perbatasan cekung adalah lekukan disebut hilus ginjal, dimana ureter meninggalkan ginjal, pembuluh darah, pembuluh limfatik dan saraf masuk dan keluar. Lapisan dalam kapsul ginjal adalah lembaran transparan yang halus dari jaringan ikat padat tidak teratur yang berlanjut dengan lapisan luar ureter yang berfungsi sebagai penghalang terhadap

trauma dan membantu menjaga bentuk ginjal. Lapisan tengah terdapat kapsul adiposa yaitu massa jaringan lemak yang mengelilingi ginjal kapsul untuk melindungi ginjal dari trauma dan menahan kuat pada tempatnya di dalam rongga perut. Lapisan superfisial adalah lapisan tipis lain dari jaringan ikat padat tidak teratur yang menambatkan ginjal ke sekitarnya, struktur dan ke dinding perut (Tortora and Jenkins, 2012).

Anatomi bagian dalam ginjal. Korteks ginjal disebut dengan area merah muda dan coklat kemerahan yang lebih gelap disebut dengan ginjal medula. Medula terdiri atas beberapa piramida ginjal yang berbentuk kerucut. Ujung yang lebih lebar dari setiap piramida menghadap korteks ginjal dan puncak yaitu di ujung yang lebih sempit disebut papilla ginjal yang mengarah ke hilus ginjal. Korteks ginjal adalah area bertekstur halus yang memanjang dari kapsul ginjal ke dasar piramida ginjal. Kolom ginjal terdapat di bagian korteks ginjal yang memanjang di antara piramida ginjal. Lobus ginjal terdiri atas piramida ginjal, daerah atas ginjal korteks dan setengah dari setiap kolom ginjal yang berdekatan. Di dalam korteks ginjal dan piramida ginjal terdapat unit fungsional ginjal sekitar 1 juta struktur mikroskopid yang disebut nefron. Air seni dibentuk oleh nefron mengalir ke saluran papiler besar melalui papilla ginjal piramida. Kaliks minor dan mayor adalah ductus papil laring. Setiap ginjal memiliki 8 sampai 18 kaliks minor dan 2 atau 3 kaliks mayor. Kaliks minor menerima urin dari ductus papiler satu papilla ginjal kemudian ke kaliks mayor. Dari kaliks, urin mengalir ke rongga besar yang disebut ginjal panggul. Kemudian keluar melalui ureter

menuju vesika urinaria. Hilum mengembang ke dalam rongga di dalam ginjal disebut sinus ginjal yang terdiri atas pelvis ginjal, kaliks dan cabang pembuluh darah, ginjal serta saraf. Jaringan adiposa membantu menstabilkan posisi struktur disinus ginjal (Tortora and Jenkins, 2012).

### **II.5.2 Fungsi Ginjal**

Ginjal berfungsi sebagai pembantu dalam mengatur kadar ion dalam darah seperti ion natrium (Na), ion kalium (K), ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ion klorida (Cl) dan ion fosfat ( $\text{HPO}_4$ ). Ginjal mengatur pH dalam darah dengan cara ginjal mengeluarkan ion hydrogen ke dalam urin dan menghemat ion bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) yang merupakan penyangga penting dalam darah. Ginjal juga berfungsi sebagai pengatur volume darah dengan cara menyimpan atau menghilangkan air dalam urin. Selain itu ginjal juga mengatur tekanan darah dengan cara mensekresikan enzim renin yang mengaktifasi jalur renin angiotensin aldosterone. Jika terjadi peningkatan renin maka akan menyebabkan peningkatan tekanan darah (Tortora and Jenkins, 2012).

Ginjal menghasilkan dua hormon yaitu calcitriol bentuk aktif vitamin D membantu mengatur homeostasis kalsium dan eritropoietin merangsang produksi sel darah merah. Ginjal berfungsi sebagai pengatur kadar glukosa darah dengan menggunakan asam amino glutation dalam gluconeogenesis kemudian melepaskan glukosa ke dalam darah untuk membantu mempertahankan kadar glukosa darah normal. Dan juga ginjal berfungsi dalam membantu mengeluarkan limbah zat yang tidak berfungsi bagi tubuh.

Limbah lainnya seperti zat sisa dari makanan seperti obat-obatan dan racun lingkungan diekskresikan dalam urin (Tortora and Jenkins, 2012).

## II.6 Peroksidasi Lipid

Radikal bebas merupakan suatu molekul atom yang tidak mempunyai pasangan elektron sehingga tidak stabil. Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif dan memiliki waktu paruh yang sangat singkat sehingga berpotensi untuk merusak makromolekul seluler dalam tubuh (Shafira dkk. 2019). Salah satu organ yang dapat mengalami kerusakan akibat mengonsumsi obat-obatan karena adanya radikal bebas yaitu ginjal dan hati. Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam proses eliminasi obat-obat dari tubuh sehingga sangat rentan mengalami kerusakan akibat radikal bebas (Shafira dkk. 2019). Hati berperan dalam memetabolisme sehingga mengalami kerusakan karena disebabkan oleh proses inflamasi, radikal bebas, stress oksidatif dan peroksidasi lemak (Ibrahim *et al*, 2010).

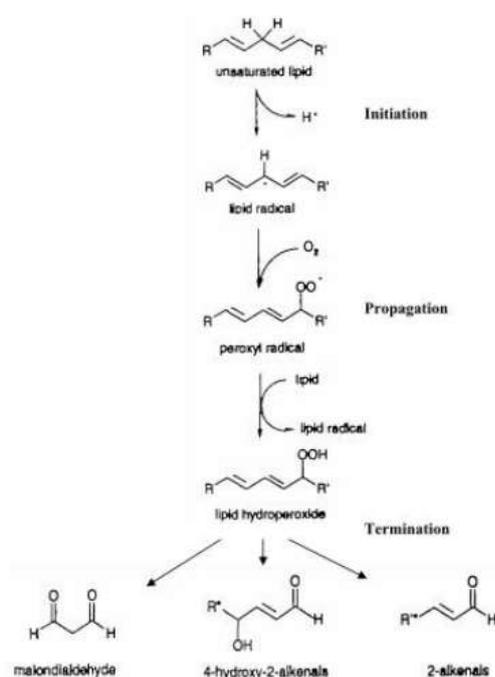
Peroksidasi lipid merupakan reaksi yang terjadi pada radikal bebas dengan asam lemak tak jenuh seperti PUFA (*Polyunsaturated fatty acid*) yang melibatkan abstraksi karbon-hidrogen (Ayala *et al*, 2014). Reactive Oxygen terdiri dari superoksida ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), hidroksil ( $\text{OH}^{\cdot}$ ), peroksil ( $\text{ROO}^{\cdot}$ ), hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), singlet oksigen ( $\text{O}_2$ ), oksida nitrit ( $\text{NO}^{\cdot}$ ), peroksinitrit ( $\text{ONOO}^{\cdot}$ ) dan asam hipoklorit ( $\text{HOCl}$ ). Radikal bebas yang paling banyak terbentuk di dalam tubuh adalah superoksida. Superoksida ini akan diubah menjadi hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Hidrogen ini dalam

tahap propagasi akan diubah menjadi radikal hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ). Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan. Hati dan ginjal merupakan tempat kegiatan radikal bebas dan peroksidasi lemak terbanyak. Peroksidasi lemak bersifat adesif terhadap molekul lain, memiliki potensi aksi sedang dan aksi yang panjang di dalam sel tetapi tidak dapat dikeluarkan melalui ginjal dan tetap di dalam tubuh (Ayala *et al*, 2014).

Peroksidasi lipid terdiri atas 3 tahap reaksi utama yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Murray, 2003). Reaksi peroksidasi lipid diawali dengan tahap inisiasi, tahap ini terjadi pembentukan radikal asam lemak dimana suatu senyawa turunan asam lemak yang sangat reaktif akibat hilangnya satu atom hydrogen. Lemak tidak jenuh mudah diserang radikal pada rantai asil karena memiliki sistem 1,4-pentadien yang diambil dari atom hydrogen yang merupakan salah satu gugus metilen- $\text{CH}_2$ - membentuk radikal karbon. Adanya ikatan rangkap karbon melemahkan ikatan karbon hydrogen dan memfasilitasi pengambilan atom hydrogen (Barrera, 2012).

Pada tahap propagasi, radikal karbon distabilkan melalui suatu pengaturan ulang ikatan rangkap yang menghasilkan pembentukan diena terkonjugasi. Bila diena terkonjugasi bereaksi dengan  $\text{O}_2$  akan terbentuk radikal peroksida lipid ( $\text{ROO}\cdot$ ). Selanjutnya radikal peroksida lipid dapat juga menghilangkan sebuah atom hydrogen dari molekul lipid lainnya yang berdekatan untuk membentuk hidroperoksida lipid dan juga membentuk

radikal karbon lainnya. Jika radikal karbon lain tersebut bereaksi lagi dengan oksigen maka reaksi peroksidasi lipid akan terus berlanjut. Pada tahap terminasi, sesama radikal bergabung menjadi molekul yang tidak reaktif. Pembentukan endoperoksida lipid pada PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) yang mengandung sedikitnya tiga ikatan rangkap akan mendorong pembentukan malondialdehida (MDA) sebagai produk dari reaksi peroksidasi tersebut (Barrera, 2012; Murray, 2003).

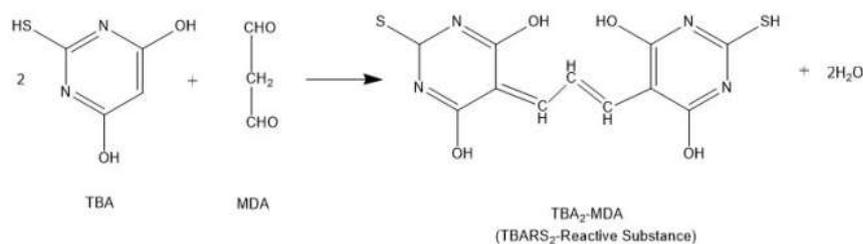


Gambar 7. Reaksi Peroksidasi Lipid (Murray, 2003)

## II.7 Malondialdehida

Malondialdehida merupakan senyawa dialdehida atau berkarbon tiga yang reaktif yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lemak dan menggambarkan derajat stress oksidatif. Produksi MDA menggunakan proses enzimatik dan non enzimatik. Senyawa tersebut terbentuk karena degradasi radikal bebas OH terhadap asam lemak tak jenuh kemudian

ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif. Semakin tinggi aktivitas radikal bebas di dalam tubuh maka semakin tinggi pula kadar MDA yang terukur sehingga resiko terjadinya kerusakan sel atau organ juga semakin meningkat. MDA memiliki reaktifitas yang tinggi dan toksisitas yang rendah sehingga penggunaan MDA sangat relevan untuk riset biomedis. MDA tidak hanya terdapat di dalam membran plasma tetapi juga terdapat di dalam jaringan, organ misalnya di hati dan ginjal (Shafira dkk. 2019).



**Gambar 8. Reaksi Pembentukan kompleks MDA-TBA (Sari dkk. 2014)**

Kadar MDA di ukur dengan menggunakan metode TBARs (*TBA-reactant substansi*). Prinsip metode TBARs yaitu TBA akan bereaksi dengan gugus karbonil dari MDA yaitu satu molekul MDA akan berikatan dengan dua molekul TBA sehingga membentuk senyawa kompleks yang berwarna merah. Kemudian di ukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 532 nm yang sebanding dengan tingkat oksidasi lipid. TBA digunakan pada pengukuran MDA karena mempunyai nilai kepekaan yang tinggi terhadap radikal bebas dan juga mudah diaplikasikan untuk sampel dalam berbagai tahap oksidasi. TBA berfungsi mengikat MDA dalam plasma (Momuat dkk. 2011). Pada pengukuran MDA digunakan larutan standar 1,1,3,3- tetrametoxipropane

(TMP) karena TMP berada dalam kondisi asam sehingga dapat terhidrolisis dan menghasilkan hemiasetal dan metanol. Hemiasetal yang terbentuk akan terdekomposisi kembali menjadi metanol dan aldehyd. Aldehyd nantinya akan bereaksi dengan TBA (Sari dkk. 2014).