

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BUAH NAGA  
(*Hylecereus polyrhizus*) TERHADAP PERUBAHAN  
PEROKSIDASI LIPID PLASMA DAN ORGAN  
TIKUS YANG DIINDUKSI OBAT  
ISONIAZID DAN RIFAMPISIN**

***EFFECT OF GIVING DRAGON FRUIT (*hylocereus polyrhizus*) SKIN  
EXTRACT ON CHANGES IN PLASMA LIPID PEROXIDATION  
AND RET ORGANS INDUCED BY ISONIAZID AND  
RIFAMPICIN MEDICINES***

**NINI SAHRIANTI S.**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BUAH NAGA  
(*Hylecereus polyrhizus*) TERHADAP PERUBAHAN  
PEROKSIDASI LIPID PLASMA DAN ORGAN  
TIKUS YANG DIINDUKSI OBAT  
ISONIAZID DAN RIFAMPISIN**

Tesis  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**NINI SAHRIANTI S.**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**



# TESIS

## PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NAGA (*Hylecereus polyrhizus*) TERHADAP PERUBAHAN PEROKSIDASI LIPID PLASMA DAN ORGAN TIKUS YANG DIINDUKSI OBAT ISONIAZID DAN RIFAMPISIN

Disusun dan diajukan oleh

**NINI SAHRIANTI S.**  
Nomor Pokok P1503216008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal, **30 Desember 2019**  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

  
Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK., Sp.J(K)  
Ketua

  
Yulia Yusrini Diabir, S.Si., MBMSc., M.Si., Ph.D., Apt.  
Anggota

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik,

  
Gustia, M.Sc

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin,

  
Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc



## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : NINI SAHRIANTI S.

NIM : P1503216008

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 05 Januari 2020

Yang Menyatakan

**Nini Sahrianti S.**



## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan Rahmat, Hidayah, dan Karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Naga (*Hylecereus polyrhizus*) Terhadap Perubahan Peroksida Lipid Plasma dan Organ Tikus yang Diinduksi Obat Isoniazid dan Rifampisin ”, proposal tesis ini sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian studi pada Program Studi Biomedik Farmakologi Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis dalam rangka penyusunan tesis ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin, M.Sc. sebagai Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc. sebagai Ketua Program Studi Biomedik
3. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK., Sp.JP (K) Sebagai Ketua Komisi Penasehat
4. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBMSC., M.Si., Ph.D., Apt sebagai Sekertaris Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. Rosdiana Natsir, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasehat
6. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS. sebagai Anggota Komisi Penasehat
7. Cahyono Kaelan, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasehat



Atas bantuan, arahan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari tahap pengembangan minat sampai ditemukannya permasalahan ini, sampai dengan terselesaikannya penulisan proposal tesis ini. Tak lupa pula penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada ayahanda Simun, S.Pd., Ibunda Alm. Satriah, S.Pd., Adik saya Didin Ashari S. S.Kel, adik saya Dini Wahyuni S. yang masih mengejar sarjananya saya ucapkan banyak terima kasih atas bantuan, dukungan dan doanya. Kepada rekan-rekan mahasiswa Biomedik Farmakologi angkatan 2016 Nevi Sulvita Karsa, Rafly Suwandhi Wahid, Laswan Siallagan, Utami Murti Pratiwi, Mirnawati Salampe, serta senior saya yang paling banyak membantu Hudayah saya ucapkan banyak terima kasih, dan juga kepada semua crew Laboratorium Biofarmasi dan teman-teman peneliti di lab. Biofarmasi yang telah membantu dalam proses penelitian.

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritikan dan saran agar tesis ini bisa lebih baik untuk penelitin dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberi manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan yang ramah lingkungan.

Makassar, 24 Desember 2019

Nini Sahrianti S.



## ABSTRAK

**NINI SAHRIANTI S.** *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Perubahan Peroksidasi Lipid Plasma dan Organ Tikus Yang Diinduksi Obat Isoniazid Dan Rifampicin.* (dibimbing oleh Peter Kabo dan Yulia Yusrini Djabir).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap penurunan peroksida lipid plasma dan organ tikus.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biofarmasi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, pada bulan Oktober 2019. Jenis penelitian ini berupa penelitian eksperimental dengan desain prauji dan pascauji. Subjek penelitian adalah tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi. Peroksidasi lipid plasma, organ hati dan ginjal dinilai dari kadar MDA menggunakan Spektrofotometri. Data diolah menggunakan uji-T dan One Way ANOVA Posthoc LSD Test. Kelompok I sebagai kelompok positif diberi Curcuma; kelompok II sebagai kelompok negatif, dan kelompok III diberi ekstrak 50mg/kgBB; kelompok IV diberi ekstrak 75 mg/kgBB dan kelompok V diberi ekstrak 100mg/kgBB. Semua kelompok diinduksi obat isoniazid dan rifampisin.

Hasil analisis data konsentrasi MDA plasma memperlihatkan bahwa semua kelompok terjadi penurunan kadar konsentrasi MDA plasma dan hasil analisis data antara hasil pengukuran sebelum dan sesudah perlakuan diperoleh hasil yang signifikan ( $p < 0.05$ ). Hasil analisis data MDA organ hati dan ginjal diperoleh hasil yang tidak signifikan ( $p > 0.05$ ). jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan terhadap penurunan MDA plasma setelah diberi perlakuan dan tidak terdapat pengaruh yang signifikan terhadap penurunan MDA organ hati dan ginjal.

Kata Kunci : Ekstrak kulit buah naga (*H.Polyrhizus*), antioksidan, Malondialdehida, hepatoprotektor



## ABSTRACT

**NINI SAHRIANTI S.** *Effect of Giving Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) Skin Extract on Changes in Plasma Lipid Peroxidation and Ret Organs Induced by Isoniazid and Rifampicin Medicines* (Supervised by **Peter Kabo** and **Yulia Yusrini Djabir**)

The research aims to determine the effect of giving red dragon fruit peel extract (*H. polyrhizus*) to the reduction of plasma lipid peroxide and ret organs.

This research was conducted at the Biopharmacy and Clinical Pharmacy Laboratory of the Faculty of Pharmacy, Hasanuddin University, in October 2019. This type of research was in the form of experimental research with a pretest and post test design. Subjects were male wistar rats that met the inclusion criteria. Plasma, liver and kidney lipid peroxidation were assessed from MDA levels using spectrophotometry. Data were processed using the T-test and One-Way ANOVA Post Hoc LSD Test. Group one as positive grup was given Curcuma, group 2 as negative group, and group 3 was given extract 50mg/kgBW, group 4 was given extract 75/mg/kkBW, and group 5 was given extract 100 mg/kgB. All groups are drug isoniazid and rifampicin.

The results of the analysis of plasma MDA concentration data show that all groups have decreased levels of plasma MDA concentration and the results of data analysis between the measurement results before and after treatment obtained significant result ( $p < 0.05$ ). The results of MDA data analysis of liver and kidney organs obtain insignificant result ( $p > 0.05$ ). So it can be concluded that there is a significant effect on decreasing plasma MDA after being treated and there is no significant effect on decreasing MDA of liver and kidney

Keywords : Dragon fruit peel extract (*H. polyrhizus*), antioxidant, malondialdehyde, hepatoprotector



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xiii</b>
 <b>I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Hipotesis Penelitian .....	6
E. Manfaat Penelitian .....	6
 <b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Peroksida Lipid .....	7
B. Malondialdehida (MDA) .....	9
C. Tinjauan Umum Tentang Hati .....	10
D. Tinjauan Umum Tentang Ginjal .....	12
E. Tinjauan Umum Tentang Antioksidan .....	13
F. Tinjauan Umum Tentang Radikal Bebas .....	16
G. Tinjauan Umum Tentang Buah naga merah .....	17
H. Tinjauan Umum Tentang Temulawak .....	20
I. Tinjauan Umum Tentang Ekstraksi .....	21
Tinjauan Umum Tentang Isoniazid.....	22
Tinjauan Umum Tentang Rifampisin .....	24



### III. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

A. Kerangka Teori.....	27
B. Kerangka Konsep .....	29

### IV. METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian.....	30
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
C. Populasi Penelitian .....	30
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	30
E. Perkiraan Besar Sampel .....	33
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	34
G. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance (Kode Etik) .....	34
H. Cara Kerja .....	34
I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	36
J. Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	37
K. Alur Penelitian .....	38
L. Pengolahan Data dan Analisis Data.....	39

### V. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian .....	40
B. Pembahasan .....	48

### VI. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan .....	52
B. Saran .....	52

### R PUSTAKA



## DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Konversi dosis .....	32
2	Absorbansi dan konsentrasilarutan standar TMP (1,1,3,3 tetrametoksi propana) yang diukur dengan spektrofotometri sinar tampak pada panjang gelombang 532 nm .....	40
3	Pengukuran rata-rata $\pm$ SD MDA Serum .....	41
4	Hasil pengukuran konsentrasi MDA organ hati .....	42
5	Hasil pengukuran konsentrasi MDA organ ginjal .....	45



## DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Reaksi berantai peroksidasi lipid .....	8
2	Proses peroksidasi lipid hingga terbentuk malondialdehida .....	9
3	Struktur radikal bebas .....	17
4	Tanaman temulawak dan rimpang temulawak .....	20
5	Kurva baku yang diperoleh dari pengukuran absorbansi standar TMP yang diukur dengan spektrofotometri sinar tampak pada panjang gelombang 532 nm .....	40
6	Grafik hasil pengukuran rata-rata MDA serum .....	42
7	Grafik hasil pengukuran rata-rata MDA hati .....	44
8	Grafik hasil pengukuran rata-rata MDA ginjal .....	46



## DAFTAR SINGKATAN

BHA	: Butylated Hydroxy Anisol
BHT	: Butylated Hydroxy Toluene
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
EDTA	: Ethylene Diamine Tetra Acetic
INH	: Isoniazid
MAH	: Mono Asetil Hidrazin
MDA	: Malondialdehida
NAT2	: N-Asetil Transferase 2
Na-CMC	: Natrium Carboxy Methyl Cellulosa
PUFA	: Poly Unsaturated Fatty Acid
RNA	: Ribose Nucleic Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
ROOH	: Hidroperoksida
SO	: Stress Oksidatif
SOD	: Superoksida Dismutase
SOR	: Senyawa Reaktif Oksidatif
TBARS	: Thiobarbituric Acid Reaktif Substance
TMP	: 1,1,3,3- Tetramethoxypropana



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Kerusakan sel atau jaringan pada manusia sangat sering terjadi akibat keberadaan radikal bebas. Banyak studi yang telah dilakukan untuk mengetahui peran radikal bebas dalam menimbulkan kerusakan sel dan terjadinya bermacam kelainan tubuh. Radikal bebas, terutama radikal bebas oksigen (*Reactive Oxygen Species*, ROS) dan derivatnya, mampu mengoksidasi membran sel yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda (*Polyunsaturated Fatty Acid*, PUFA). Proses oksidasi ini dikenal dengan peroksidasi lipid (Hasanah, 2008).

Peroksidasi lipid dalam jumlah yang tidak terkendali berefek langsung terhadap kerusakan membran sel (Emami et al., 2007). Selain itu, produk akhir peroksidasi lipid adalah kadar malondialdehida (MDA) juga dilaporkan sangat toksik terhadap membrane sel karena dianggap sebagai inisiator suatu reaksi, karsinogen, dan mutagen (Indrayana, 2008). Malondialdehida terbentuk dari peroksidasi lipid pada membran sel yaitu reaksi radikal bebas dengan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA). Reaksi tersebut terjadi secara berantai, akibat akhir dari reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel. Selain itu efek samping dari penggunaan obat yang bersifat hepatotoksik dapat juga memicu radikal bebas yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Penggunaan terapi isoniazid diduga menyebabkan kerusakan sel hepar dengan cara membentuk



metabolit reaktif yaitu acetyl hidrazine yang dapat memicu radikal bebas yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Rifampisin menyebabkan kerusakan sel hepar melalui cara meningkatkan metabolit reaktif dari isoniazid yaitu acetyl hydrazine dan hydrazine yang dapat menstimulus terbentuknya Senyawa Reaktif Oksidatif (SOR) yang dapat memicu stres oksidatif yang akan mengakibatkan sel hepar menjadi rusak akibat penggunaan terapi anti tuberkulosis (Pillai, 2012). Penelitian Delita dkk. (2005) menunjukkan bahwa rifampisin 85-90% di metabolisme di hati dan metaboli aktifnya diekskresikan melalui urine dan saluran cerna, bekerja secara sinergis dengan INH. Pada penderita dengan kelainan hepar akan ditemukan kadar rifampisin serum yang lebih tinggi.

Saat ini manusia sangat mudah terpapar radikal bebas, sehingga berpotensi meningkatkan peroksidasi lipid di dalam tubuh. Produksi radikal bebas dalam tubuh dapat meningkatkan kondisi stres oksidatif (SO) (Kikuzaki *et al.*, 2002). Pada keadaan normal radikal bebas yang diproduksi di dalam tubuh akan dinetralisir oleh antioksidan yang ada di dalam tubuh. Bila kadar radikal bebas terlalu tinggi maka kemampuan dari antioksidan endogen tidak memadai untuk menetralsir radikal bebas sehingga terjadi keadaan yang tidak seimbang, untuk mengatasi hal tersebut tubuh memerlukan pasokan antioksidan dari luar (*eksogen*) untuk menetralkan radikal yang terbentuk (Heryani, 2016).

Antioksidan adalah zat penghambat reaksi oksidasi akibat radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan asam lemak tak jenuh, membran dinding

sel, sel darah, basa DNA, dan jaringan lipid sehingga menimbulkan stres oksidatif (Widaystuti, 2010). Bila terdapat radikal bebas dalam tubuh secara



berlebih maka akan terjadi perampasan elektron atom komponen struktural maupun fungsional sel kemudian terjadi reaksi berantai dan berdampak negative (Fatimah, 2014). Sebenarnya, tubuh mempunyai sejumlah enzim dan zat yang dapat menetralkan radikal bebas yang disebut antioksidan (Darwadi dkk, 2013). Namun tingginya kadar radikal bebas dapat menyebabkan mekanisme pertahanan di dalam tubuh melemah, sehingga antioksidan tidak mampu menetralsir efek radikal bebas. Oleh karena itu, dibutuhkan suplemen antioksidan tambahan yang berasal dari obat, makanan atau minuman (Sinaga, 2012).

Suatu tanaman dapat memiliki aktivitas antioksidan apabila mengandung senyawa yang mampu menangkal radikal bebas seperti antosianin yang terdapat pada buah naga. Kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) ternyata menyimpan potensi sebagai antioksidan alami. *H.polyhizus* mengandung antioksidan yang bersifat lipofilik seperti  $\beta$ -kriptoxantin,  $\beta$ -karoten, tokoferol, dan tokotrienol serta beberapa penelitian menyatakan bahwa kulit buah *H.polyhizus* yang mengandung alkaloid, flavonoid dan terpenoid (Isabelle *et al.*, 2010). Hasil penelitian Rahmadan (2016) menunjukkan bahwa adanya aktivitas antioksidan didalam ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan konsentrasi 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; dan 1 gram/100 mL memberikan persentase aktivitas antioksidan dengan rata-rata masing-masing sebesar 6,468%; 9,738%; 12,286%; 13,141% dan 20,867% dan IC<sub>50</sub> sebesar 3,14 gram/100 ml. Penelitian Ni ketut Mediyanti (2015)

menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit buah naga super merah memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan kadar total antosianin pada ekstrak kulit buah



naga super merah menunjukkan kadar total antosianin dengan kadar rata-rata sebesar  $58,0720 \pm 0,0001$ mg/L.

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti memutuskan untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) terhadap perubahan kadar peroksidasi lipid pada tikus yang di Induksi obat isoniazid dan rifampicin karena ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) memiliki aktivitas antioksidan kuat sehingga dapat meredam produksi radikal bebas dalam tubuh yang dapat meningkatkan kondisi stres oksidatif (SO).

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid plasma tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin?
2. Apakah ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid organ hati tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin?
3. Apakah ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) dapat menurunkan kadar peroksidasi lipid organ ginjal tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin?



## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) terhadap penurunan peroksidasi lipid plasma dan organ tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampicin.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kadar peroksidasi lipid plasma pada kelompok tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin yang diberikan ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*).
- b. Untuk mengetahui kadar peroksidasi lipid organ hati pada kelompok tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin diberikan ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*).
- c. Untuk mengetahui kadar peroksidasi lipid organ ginjal pada kelompok tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin diberikan ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*).

## D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Kadar peroksidasi lipid organ hati dan ginjal lebih tinggi pada kelompok tikus yang diinduksi obat isoniazid dan rifampisin dibandingkan kadar peroksidasi lipid hati dan ginjal pada kelompok perlakuan ekstrak.
2. Kadar peroksidasi lipid plasma pada kelompok tikus yang diinduksi obat

isoniazid, rifampisin dan diberi ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*)



lebih rendah dibandingkan kontrol negatif yang hanya diberikan isoniazid dan rifampisin.

### **E. Manfaat Penelitian**

#### 1. Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

#### 2. Manfaat Bagi Masyarakat

a. Penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah dan meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai pengaruh ekstrak kulit buah naga merah (*H.polyhizus*) dalam tubuh terhadap pasien yang mengkonsumsi obat isoniazid dan rifampicin.

b. Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar acuan promosi kesehatan masyarakat

#### 3. Manfaat Bagi Sistem Layanan Kesehatan dan Institusi

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi dalam evaluasi dan pelayanan bagi kelompok perokok aktif maupun perokok pasif. Bila hipotesis penelitian terbukti maka dapat diteliti lebih lanjut untuk diaplikasikan.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid merupakan proses kompleks yang terbentuk dari hasil reaksi antara radikal bebas dengan asam lemak tidak jenuh (PUFA) yang merupakan unsur utama dari membran sel. Secara biokimia, peroksidasi lipid terdiri dari tiga tahap utama yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi (Setiawan dkk., 2007).

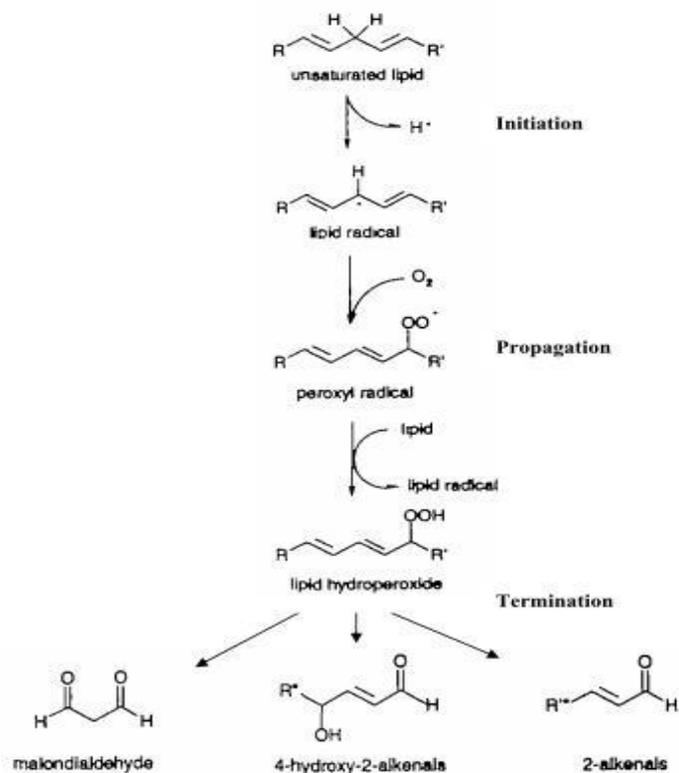
Pada tahap inisiasi terjadi pembentukan radikal asam lemak yaitu suatu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif akibat dari hilangnya satu atom hidrogen atau adisi pada karbon rangkap. Lemak tak jenuh mudah diserang radikal karena memiliki sistem 1,4-pentadien yang memungkinkan pengambilan atom hidrogen dari salah satu gugus metilen  $-CH_2-$  membentuk radikal karbon. Keberadaan ikatan rangkap karbon melemahkan ikatan karbon hidrogen dan memfasilitasi pengambilan atom hydrogen (Siswantono, 2008).

Ditahap propagasi, penghilangan atom hidrogen melibatkan penyusunan ulang ikatan sebagai stabilisasi dengan pembentukan konjugasi diena, yang mudah diserang oleh oksigen membentuk radikal peroksil  $ROO\cdot$ . Radikal peroksil lebih lanjut akan menyerang asam lemak lain menghasilkan hidroperoksida ( $ROOH$ ) dan radikal asam lemak baru melalui reaksi berantai hingga akan lebih banyak lagi hidroperoksida (Siswantono, 2008).



Tahap terminasi, sesama radikal dapat bergabung menjadi molekul yang tidak reaktif atau bereaksi dengan senyawa antioksidan setelah senyawa tersebut terbentuk (Munita, 2015).

Hati dan ginjal merupakan tempat terbanyak dalam proses pembentukan oksigen radikal dan peroksida lipid. Sifat Peroksida lipid antara lain yaitu bersifat adesif terhadap molekul lain, memiliki potensial aksi yang sedang, lama aksi yang panjang dalam sel, tetapi juga tidak dapat dikeluarkan melalui ginjal dan tetap tinggal di dalam tubuh (setiawan dkk., 2007).

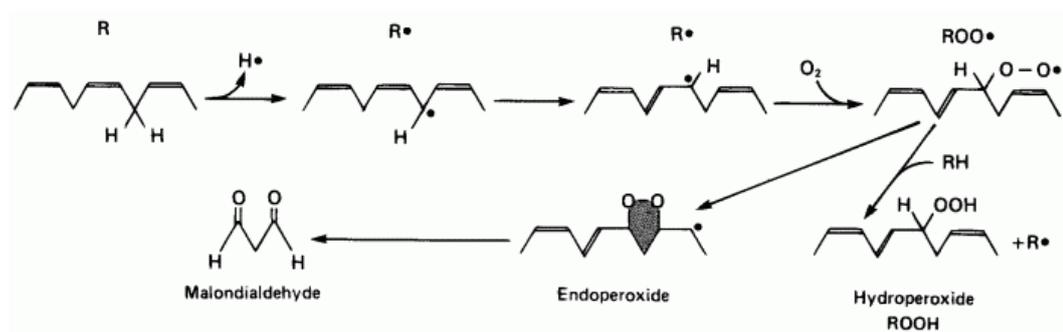


Gambar 1. Reaksi Berantai Peroksidasi Lipid



## B. Malondialdehida (MDA)

Produk akhir lipid hidroperoksida yang bersifat sitotoksik dan juga merupakan metabolit komponen sel yang dihasilkan oleh radikal bebas disebut MDA. Karena itu, konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. Proses peroksidasi lipid hingga terbentuknya Malondialdehida dapat terlihat seperti pada gambar 3 (Adiswastika, 2013).



Gambar 2. Proses peroksidasi lipid hingga terbentuk Malondialdehida.

MDA sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena beberapa alasan, yaitu: (1) pembentukan MDA meningkat sesuai dengan stres oksidatif, (2) kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode yang telah tersedia, (3) bersifat lebih stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) pengukurannya tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam diet, (5) merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, (6) terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis, sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval (7) metodenya murah dengan bahan yang lebih mudah didapat (Fatimah, 2014).



adar MDA diukur dengan menggunakan metode TBARS (*Thiobarbituric  
ctive Substance*), yang menggunakan dasar reaksi MDA terhadap asam

tiobarbiturat dan selanjutnya dinilai menggunakan spektrofotometer atau fluorometrik. Karena MDA tidak stabil maka cara penyimpanan sampel harus terlindung dari cahaya, dan bila tidak segera diperiksa harus disimpan pada suhu  $-70^{\circ}\text{C}$ . Penyimpanan  $-20^{\circ}\text{C}$  tidak memadai. Dalam uji TBARS supernatan direaksikan dengan asam tiobarbiturat menghasilkan kromofor berwarna merah muda yang dibaca pada panjang gelombang 545 nm (Munita, 2015).

### C. Hati

Hati adalah organ terbesar dalam rongga perut yang merupakan organ sentral dalam metabolisme tubuh. Hati memiliki berat sekitar 4 pond dan terbagi menjadi dua lobus utama lobus kanan dan lobus kiri yang berukuran lebih kecil, keduanya dipisahkan satu sama lain oleh ligament falciformis. Diantara kedua lobus terdapat portal hepatis, jalur masuk dan keluar pembuluh darah dan saraf. Lobus hati terdiri dari banyak structural dan unit fungsional yang disebut lobulus. (Rizzo, 2001)

Lobulus terdiri dari banyak sel hati yang tersusun dalam kelompok yang memancar keluar dari vena sentral. Triad portal terdiri dari tiga struktur yang berada diantara lobulus yaitu : vena portal hepatica yang mengangkut nutrisi dari usus, arteri hepatica yang membawa darah kaya akan  $\text{O}_2$  dan saluran empedu yang mengeluarkan empedu dari hati bergabung membentuk saluran hepatic. Vena porta hepatica dan arteri hepatica masuk ke hepar melalui porta hepatis yang kemudian bercabang menjadi dua yakni ke lobus kiri dan ke lobus kanan.

in darah yang dibawa dipisahkan ke dalam ruang kapiler yang melebar disebut sinusoid. Sinusoida hepatic memisahkan kelompok sel satu sama



lain. Sel fagosit yang disebut sel Kuffer melekat pada lapisan sinusoid hati. Sel ini menghilangkan patogen dan puing-puing yang memasuki vena portal hepatic di usus kecil. (Mader, 2004).

Hati memiliki beberapa fungsi utama antara lain :

1. Hati memproduksi heparin antikoagulan dan protein plasma lainnya, seperti protrombin dan thrombin, yang terlibat dalam mekanisme pembekuan darah.
2. Sel Kuffer dari hati berperan memfagositosis bakteri, sel darah merah dan sel darah putih yang telah rusak.
3. Sel hati mengandung berbagai enzim yang bisa menghilangkan racun atau mengubahnya menjadi zat yang kurang berbahaya. Ketika kita mencerna protein menjadi asam amino, asam amino masuk ke mitokondria untuk diubah menjadi ATP. Proses ini menghasilkan ammonia sebagai produk buangan yang beracun bagi sel. Sel hati mengubah ammonia menjadi urea yang kemudian diekskresikan oleh ginjal atau kelenjar keringat.
4. Nutrisi yang diserap berlebihan dikumpulkan dihati. Kelebihan glukosa dan monosakarida lainnya dapat disimpan sebagai glikogen (animal starch) atau diubah menjadi lemak. Bila dibutuhkan, hati kemudian bisa mengubah glikogen dan lemak menjadi glukosa.
5. Hati menyimpan glikogen, tembaga dan zat besi, serta vitamin A, D, E dan K.
6. Hati menghasilkan garam empedu yang memecah lemak. Garam empedu ini dikirim ke duodenum usus kecil untuk emulsifikasi (pemecahan) dan

erapan lemak.



#### **D. Ginjal (Ren)**

Secara anatomi ginjal merupakan organ retroperitoneal, yang menempel di dinding posterior abdomen. Ginjal berbentuk seperti kacang berwarna merah keunguan yang terletak di kedua sisi kolumna vertebralis dan dikelilingi oleh jaringan adiposa. Ginjal kanan sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena tertekan oleh hepar (Sudoyo, 2009).

Struktur makroskopis ginjal terdiri dari medulla di bagian dalam dan korteks di bagian luar. Medulla terbagi menjadi pyramid-piramid yang diselengi oleh bagian korteks yang disebut kolumna bertini. Apeks tiap pyramid (*papilla*) membentuk duktus papillaris yang masuk ke dalam suatu perluasan ujung pelvis ginjal berbentuk seperti cawan yang disebut kaliks minor. Beberapa kaliks minor bersatu membentuk kaliks mayor, yang dilanjutkan dengan membentuk pelvis ginjal. Ureter akan menghubungkan pelvis ginjal dengan vesika urinaria (Sudoyo, 2009)

Struktur mikroskopis ginjal terdiri dari nefron. Nefron merupakan unit fungsional ginjal, setiap ginjal berisi 1 juta nefron. Terdapat 2 macam nefron, yaitu kortikal dan juksta medular. Setiap nefron terdiri dari kapsula Bowman yang mengitari rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan lengkung Henle yang mengosongkan diri ke duktus pengumpul (Standring,2005).



**Ginjal**

Secara fisiologi fungsi dari organ ginjal yaitu mengatur keseimbangan air, mengatur konsentrasi garam dalam darah, mengatur keseimbangan asam-basa darah, mengatur pengeluaran bahan buangan dan kelebihan garam (Irianto, 2013). Terdapat 2 fungsi utama ginjal yaitu fungsi ekskresi dan nonekskresi :

1. Fungsi ekskresi ginjal berlangsung dengan cara menyaring plasma dan memindahkan zat dari filtrate pada kecepatan yang bervariasi, bergantung pada kebutuhan tubuh. Akhirnya ginjal membuang zat yang tidak diinginkan dari filtrasi dengan mengekskresikannya dalam urin, sementara zat yang dibutuhkan dikembalikan ke dalam darah.( Irianto, 2013).
2. Fungsi nonekskresi ginjal berlangsung dengan cara ;pengaturan tekanan darah, merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang, hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk yang paling kuat, degradasi hormone polipeptida, insulin, 13 glukagon, parahormon, prolactin, hormone pertumbuhan, ADH, dan hormon gastrointestinal (Guyton, 1990).

### **E. Antioksidan**

Antioksidan adalah zat yang dapat melawan pengaruh bahaya dari radikal bebas yang terbentuk sebagai hasil metabolisme oksidatif yaitu hasil dari reaksi-reaksi kimia dan proses metabolik yang terjadi didalam tubuh. Metode yang paling sering digunakan untuk mengukur aktivitas antioksidan adalah metode yang melibatkan spesies radikal bebas yang kemudian akan dinetralisasi oleh senyawa antioksidan. Radikal bebas didefinisikan sebagai sebuah atom atau

yang memiliki minimal sebuah electron yang tidak berpasangan . Radikal



bebas umumnya dapat memisahkan elektron-elektron dari molekul lain yang dapat menyebabkan reaksi pembentukan radikal yang berantai (Owen.2002).

Antioksidan dibagi menjadi 4 tipe berdasarkan fungsinya, yaitu:

1. Tipe pemutus rantai reaksi pembentuk radikal bebas dengan cara menyumbangkan atom H, contohnya vitamin E.
2. Tipe pereduksi yang mampu mentransfer atom H atau oksigen dan bersifat pemulung, contohnya vitamin C.
3. Tipe pengikat logam yang mampu mengikat zat peroksidan ( $\text{Fe}^{2+}$  dan  $\text{Cu}^{2+}$ ), contohnya flavonoid, asam sitrat dan EDTA.
4. Antioksidan selular yang mampu mendekomposisi hidrogen peroksida menjadi bentuk stabil, contohnya pada manusia dikenal superoksida dismutase, katalase dan *glitacion peroksidase*.

Antioksidan mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan spesies oksigen reaktif, mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif serta mampu menghambat peroksidase lipid pada makanan. Antioksidan sangat bermanfaat bagi kesehatan dan berperan penting untuk mempertahankan mutu produk pangan. Berbagai kerusakan, yaitu ketengikan, perubahan gizi, perubahan warna dan aroma serta kerusakan fisik lain pada produk pangan karena oksidasi. Proses oksidasi tersebut dapat dihambat oleh antioksidan.

Radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS) merupakan kondisi

dari penyakit tertentu seperti terjadinya inflamasi, gangguan metabolik, sel, aterosklerosis, dan karsinogen. Inflamasi adalah proses yang



diperantarai sintesis prostaglandin dengan katalis sikooksigenase. Pada proses ini dihasilkan zat antara berupa radikal bebas (Lautan, 1997). Radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (ROS) merupakan radikal hidroksil (OH), radikal anion superoksida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), dan singlet oksigen ( $1 O_2$  Radikal bebas adalah senyawa oksigen yang reaktif dan tidak memiliki elektron yang tidak berpasangan. Jika tubuh memiliki kadar radikal bebas yang tinggi memicu munculnya berbagai macam penyakit degeneratif. Adanya antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari radikal bebas dan dapat mengurangi atau meredam dampak negatif dari radikal bebas tersebut, antioksidan menjadi suatu komponen yang sangat penting. Antioksidan sendiri merupakan suatu molekul yang sangat reaktif yang dapat menghambat adanya reaksi oksidasi pada tubuh dengan mengikat radikal bebas (Winarsi, 2007). ). Radikal bebas dan ROS menyebabkan kerusakan pada komponen biologi seperti protein, DNA, dan lipid. Kerusakan makromolekul bisa menimbulkan katarak, kanker, dan penyakit pembuluh darah (Langsethm, 1995 dalam Suryanto dan Wehantouw, 2009).

Senyawa antioksidan dapat menonaktifkan dan menghambat radikal bebas. Antioksidan dapat menghambat reaksi oksidasi dengan menyumbangkan atom hidrogen atau chelating logam. Sintetis antioksidan seperti *butylated hidroksi anisol* (BHA) dan *butylated hydroxy toluene* (BHT) digunakan sebagai bahan tambahan dalam makanan untuk mencegah oksidasi lipid. Antioksidan alami biasanya ada pada tanaman yang mengandung senyawa polifenol.



## F. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital luarnya. Adanya elektron yang tidak berpasangan menyebabkan senyawa tersebut sangat reaktif mencari pasangan dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul yang berada disekitarnya. Jika elektron yang terikat oleh senyawa radikal bebas tersebut bersifat ionik, dampak yang timbul tidak berbahaya. Akan tetapi, bila elektron yang terikat radikal bebas berasal dari senyawa yang berikatan kovalen, akan sangat berbahaya karena ikatan digunakan secara bersama-sama pada orbital terluarnya. Umumnya, senyawa yang memiliki ikatan kovalen adalah molekul-molekul besar (biomakromolekul), seperti lipid, protein, maupun DNA (winarsi, 2007).

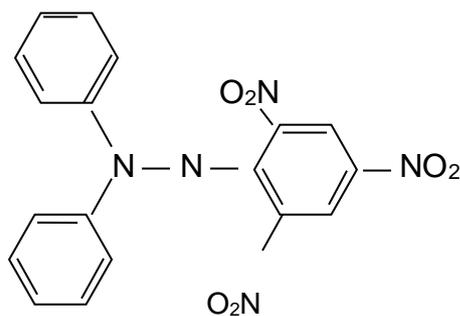
Radikal dapat terbentuk secara endogen dan eksogen. Radikal endogen terbentuk dalam tubuh melalui proses metabolisme normal di dalam tubuh. Contohnya oksidasi enzimatik, fagositosis, transport elektron, dan oksidasi logam transisi melalui *ischemic* (Widianti, 2012).

Mekanisme reaksi pembentukan radikal bebas terdiri atas tiga tahap, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Tahap inisiasi, merupakan tahap awal pembentukan radikal bebas. Tahap kedua adalah propagasi, yaitu perubahan suatu molekul radikal bebas menjadi radikal bentuk lain. Tahap yang terakhir adalah terminasi. Terminasi adalah tahap dimana terjadi penggabungan dua molekul

radikal bebas dan membentuk produk yang stabil. Radikal bebas dalam jumlah berlebihan bermanfaat bagi kesehatan misalnya, memerangi peradangan, membunuh



bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah serta organ-organ dalam tubuh Sementara dalam jumlah berlebih mengakibatkan stress oksidatif. Keadaan tersebut dapat menyebabkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan, hingga ke organ tubuh yang mempercepat terjadinya proses penuaan dan munculnya penyakit. Antioksidan dibutuhkan untuk dapat menunda atau menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas (Widianti, 2012).



Gambar 3. Struktur Radikal Bebas (Widianti, 2012)

### G. Buah naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

Tanaman buah naga berasal dari Amerika Tengah yang baru dikembangkan di Indonesia. Buah naga berasal dari daerah beriklim tropis yang dipengaruhi oleh kelembaban udara, suhu, keadaan tanah dan curah hujan (Kristanto, 2008).

Tumbuhan buah naga dapat tumbuh dan berbuah lebat dengan kualitas buah yang baik bila ditanam pada daerah yang keadaan lingkungan (iklim dan tanah) yang sesuai. Suhu udara untuk pertumbuhan buah naga 22°C-35°C, kelembaban udaranya 40%-60%, ketinggian tempat pada dataran rendah sampai

0-500 m dari permukaan laut, tekstur dan struktur tanah yaitu tanah liat asir atau berkrikil, keadaan tanah yang mengandung zat besi berlebihan



dapat mengganggu pertumbuhannya dimana hal ini biasanya terjadi pada tanah basah, sifat tanah yang baik apabila tanah banyak mengandung bahan organik tanah(humus) dan organisme tanah (mikroba tanah) pengurai bahan organik tanah (Cahyono, 2009).

### 1. Sistematika tumbuhan

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledonae  
Ordo : Cactales  
Suku : Cactaceae  
Genus : *Hylocereus*  
Spesies : *Hylocereus undatus* (buah naga daging putih), *Hylocereus costaricensis* (buah naga daging super merah), *Hylocereus polyrhizus* (buah naga daging merah), *Seleniceraus megalanthus* (buah naga kulit kuning daging putih)  
(Cahyono, 2009).

### 2. Nama asing

Indonesia : Buah Naga, Pitaya  
Inggris : Dragon Fruit  
Vietnam : Thanh Long  
Thailand : Kaeo Mangkon



### 3. Morfologi tumbuhan

- Habitus : Terna, memanjat, tinggi 1-2 m.
- Batang : Segi tiga, bersayap tiga, berlekuk atau bergerigi, berduri tajam, menyerupai akar lekat, kaku, hijau.
- Bunga : Tunggal, tersebar, di ujung batang atau di batang, panjang 30-40 cm, tangkai silindris, bersegi, dengan seludah bunga, panjang 14-18 cm, warna hijau kekuningan; didasar kadang-kadang berwarna merah, bunga berumah satu, mahkota berlepasan, panjang 13-15 cm, bagian tengah putih, dipinggir putih atau merah muda.
- Buah : Bentuk elips, panjang 7,5-12 cm, diameter 5,5-8 cm, lunak warna merah dengan sisik kehijauan.
- Biji : Bulat, elips, lunak, hijau.
- Akar : Serabut, berwarna coklat kemerahan

### 4. Kandungan dan kegunaan buah naga

Jaafar, et al. (2009) dalam penelitian Niah (2016) Buah naga mengandung senyawa kimia seperti vitamin C, vitamin E, vitamin A dan polifenol. buah naga kaya akan senyawa polifenol. Selain itu, kulit buah naga juga mengandung vitamin C, vitamin E, vitamin A, alkaloid, terpenoid, flavonoid, tiamin, niasin, piridoksin, kobalamin, fenolik, karoten, dan fitoalbumin yang berfungsi sebagai antioksidan dalam menangkap radikal bebas.



## H. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb)

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) dikenal dengan temulawak (jawa), kopeng gede (sunda), dan temulabak (madura). Temulawak banyak ditemukan di hutan-hutan daerah tropis (Mahendra, 2005). *Curcuma* berasal dari kata arab kurkumin yang berarti kuning, sedangkan *xanthorrhiza* berasal dari kata Yunani *xantos* yang berarti kuning dan *rhiza* yang berarti akar. Dalam bahasa Indonesia disebut temulawak yang berarti akar kuning (widastuty, 2006).

Temulawak termasuk jenis tumbuhan herba yang batang pohonnya berbentuk batang semu dan tingginya dapat mencapai 2 meter (mahendra, 2005). Rimpang temulawak sejak lama dikenal sebagai bahan ramuan obat. Rimpang temulawak berukuran besar, bercabang-cabang dan warna cokelat kemerahan atau kuning tua. Daging rimpang berwarna jingga tua atau kecokelatan, beraroma tajam yang menyengat dan rasanya pahit (MTIC, 2002). Temulawak secara tradisional telah banyak digunakan di negara-negara Asia Tenggara sebagai pangan dan obat-obatan.



Gambar 4. tanaman temulawak dan rimpang temulawak



## 1. Sistematika tumbuhan

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Genus : *Curcuma*

Spesies : *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.

## 2. Kandungan kimia

Kandungan utama rimpang temulawak adalah protein, karbohidrat dan minyak atsiri yang terdiri atas kamfer, glukosida, tumerol dan kurkumin. Kurkumin bermanfaat sebagai anti inflamasi, dan anti hepatotoksik. Temulawak memiliki efek farmakologi yaitu hepatoprotektor, menurunkan kadar kolesterol, anti inflamasi, laxative, diuretik dan menghilangkan nyeri sendi. Manfaat lainnya yaitu, meningkatkan nafsu makan, melancarkan ASI dan membersihkan darah.

### I. Ekstraksi

Menurut Departemen Kesehatan RI (2006), ekstraksi adalah proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut dari suatu serbuk simplisia, sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut. Beberapa metode yang banyak digunakan untuk ekstraksi bahan alam antara lain:

#### 1. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruangan. Prosedurnya dilakukan dengan



merendam simplisia dalam pelarut yang sesuai dalam wadah tertutup. Pengadukan dilakukan dapat meningkatkan kecepatan ekstraksi. Kelemahan dari maserasi adalah prosesnya membutuhkan waktu yang cukup lama. Ekstraksi secara menyeluruh juga dapat menghabiskan sejumlah besar volume pelarut yang dapat berpotensi hilangnya metabolit. Beberapa senyawa juga tidak terekstraksi secara efisien jika kurang terlarut pada suhu kamar (27°C). Ekstraksi secara maserasi dilakukan pada suhu kamar (27°C), sehingga tidak menyebabkan degradasi metabolit yang tidak tahan panas (Departemen Kesehatan RI, 2006).

## 2. Perkolasi

Perkolasi merupakan proses mengekstraksi senyawa terlarut dari jaringan selular simplisia dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Perkolasi cukup sesuai, baik untuk ekstraksi pendahuluan maupun dalam jumlah besar (Departemen Kesehatan RI, 2006).

### J. Isoniazid

Isoniazid merupakan obat utama pada kemoterapi tuberkulosis paru. Semua pasien dengan penyakit yang disebabkan infeksi galur basil tuberkulosis harus diberi obat ini jika mereka dapat menoleransinya (Gilman,2008). Isoniazid secara *in vitro* bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid. Efeknya menghambat pembelahan bakteri, terutama untuk bakteri yang sedang aktif membelah.

me kerja isoniazid belum diketahui secara pasti, namun ada pendapat oniazid bekerja dengan enghambat biosintesis asam mikolat, yaitu unsur



penting penyusun dinding sel bakteri. Isoniazid menghilangkan sifat tahan asam dari bakteri dan menurunkan kadar lemak terekstraksi methanol yang dihasilkan oleh bakteri (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Isoniazid segera diabsorpsi dari saluran pencernaan. Konsentrasi puncak plasma dicapai dalam 1-2 jam dengan pemberian dosis biasa yaitu 5 mg/kg/hari (Jawetz, 2004). Isoniazid mudah berdifusi ke seluruh cairan di sel tubuh. Konsentrasi terbesar obat ini adalah di dalam pleura dan ascites. Mula-mula konsentrasi isoniazid lebih tinggi dalam plasma dan jaringan otot daripada di jaringan yang terinfeksi, namun jaringan yang terinfeksi mampu menahan obat ini lebih lama dalam jumlah yang dibutuhkan untuk bakteristatis. Sebagian besar metabolit isoniazid diekskresi dalam urin dalam waktu 24 jam (Gilman, 2008).

INH juga berkaitan dengan hepatotoksitas. INH mempunyai efek langsung atau melalui produksi kompleks enzim-obat yang berakibat disfungsi sel, disfungsi membran, respons sitotoksik sel T (Jussi, 2006). Jenis reaksi yang terjadi adalah hepatoselular, kerusakan hati disebabkan karena metabolit toksik, yaitu pertama-tama INH mengalami asetilasi menjadi asetil-isoniazid oleh enzim N-asetil transferase (NAT). Asetyl-isoniazid dimetabolisme menjadi acetyl hydrazine dan isonicotinic acid. Isonicotinic acid dikonjugasi oleh glisin, Asetilhidrazin dimetabolisme lebih lanjut menjadi diasetilhidrazin dan diubah oleh sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif Mono-asetil Hidrazin (MAH). Metabolit reaktif MAH merupakan radikal bebas dan bersifat toksik. Pada tikus,

radikal bebas terkait thiols dan antioksidan glutathion peroksidase serta



aktivitas katalase dihilangkan oleh INH. MAH selanjutnya akan memacu asetilasi makromolekul dan berefek hepatotoksik (Troy et al, 1999).

Glutation Stransferase (GST) merupakan enzim detoksifikasi yang berperan protektif sebagai pemungut atau pengikat radikal bebas intraseluler, melalui reaksi konjugasi glutation dengan metabolit toksik yang dihasilkan dari CYP2E1. Konjugasi sulfhidril memfasilitasi pengeluaran metabolit dari tubuh dan mengurangi efek toksik. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak penelitian yang menunjukkan bahwa polimorfisme genetik pada gen NAT2, CYP2E1 dan GST berkaitan dengan kerentanan terhadap kejadian hepatotoksitas yang diinduksi obat (druginduced hepatotoxicity) selama pengobatan (Teixeira,2013).

Efek samping isoniazid bergantung pada lama dan dosis pemberian. Reaksi alergi terhadap isoniazid yang sering terjadi adalah demam dan kulit kemerahan. Sedangkan efek toksik yang paling sering terjadi pada sistem saraf pusat dan perifer berkaitan dengan defisiensi piridoksin. Isoniazid juga berkaitan dengan hepatotoksik. Pada pasien diketahui dapat menyebabkan uji fungsi hepar abnormal, penyakit kuning, dan nekrosis multilobular (Jawetz, 2005).

### **K. Rifampicin**

Rifampisin secara *in vitro* menghambat pertumbuhan *mycobacterium tuberculosis*. Mekanisme kerja rifampisin adalah menghambat *DNA dependent RNA polymerase* dari bakteri. Sama halnya seperti isoniazid, rifampisin aktif pada

yang sedang aktif membelah (Istiantoro dan Setiabudy, 2007). Bila



rifampisin diberikan bersama dengan isoniazid, rifampisin bersifat bakterisidal dan mensterilisasi jaringan yang terinfeksi, rongga, dan sputum (Jawetz, 2005).

Rifampisin merupakan penginduksi enzim sitokrom p-450 (CYP450). Cara kerja penginduksi enzim adalah dengan menstimulasi sintesis enzim sehingga kapasitas enzim untuk metabolisme substrat meningkat. Obat yang digunakan bersama dengan Rifampisin, akan mengalami proses metabolisme yang lebih cepat, sehingga terjadi penurunan efek farmakologi obat yang menjadi substrat enzim CYP450. Interaksi yang terjadi antara rifampisin dengan isoniazid dapat menyebabkan reaksi hepatotoksik karena meningkatnya metabolit toksik di hati. Rifampisin juga berinteraksi dengan pirasinamid menyebabkan reaksi hepatotoksik yang serius (Mulyani, 2006).

Rifampisin diabsorpsi baik dengan pemberian oral dan diekskresikan melalui hepar ke dalam empedu selanjutnya obat ini akan mengalami sirkulasi enterohepatik (Jawetz, 2004). Selama sirkulasi tersebut, rifampisin mengalami deasetilasi secara progresif, sehingga setelah 6 jam hampir semua antibiotik di empedu ditemukan dalam bentuk terdeasetilasi. Ekskresi terbesar obat ini adalah melalui feses, yaitu sebesar 60% (Gilman, 2008).

Efek samping rifampisin yang sering terjadi adalah ruam kulit, demam, mual, muntah, dan ikterus. Hepatitis jarang terjadi pada pasien dengan fungsi hepar normal. Pada pasien dengan penyakit hepar kronik dan alkoholisme, risiko terkena ikterus meningkat ( Istantoro dan Setiabudy, 2007).

ubulus proksimal ginjal memiliki fungsi utama yaitu menyerap kembali albumin, glukosa dan air juga bermanfaat dalam penggunaan kembali



bikarbonat. Epitelium tubulus proksimalis merupakan bagian yang paling sering terserang iskemia atau rusak akibat toksin, karena kerusakan yang terjadi akibat laju metabolisme yang tinggi (Chasani, 2008). Lamanya durasi penggunaan obat rifampisin akan sangat berpengaruh dalam menimbulkan efek nefrotoksik. Dilaporkan bahwa gangguan ginjal akut dapat muncul setelah 2 bulan penggunaan obat rifampisin namun reaksi awal dapat ditemukan setelah penggunaan rifampisin selama 13 hari (Singh et al., 2004).

Dalam kasus acute tubular necrosis, telah ditemukan rifampicin dependent antibodies dan Immunoglobulin G yang terdeposit pada lumen tubulus ginjal, hal tersebut menunjukkan adanya hubungan penggunaan rifampisin dengan kejadian gagal ginjal. Efek nefrotoksik dari rifampisin lebih banyak dibanding dengan OAT lainnya, insidensinya beragam, mulai dari 1,6% sampai 16% dari semua gangguan ginjal akut (GGA). Toksisitas pada ginjal secara histologis sering dihubungkan dengan kejadian acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), tubular necrosis, papillary necrosis, acute cortical necrosis, dan minimal change disease. Dari hal-hal yang terjadi pada ginjal tersebut, acute tubulointerstitial nephritis dan tubular necrosis merupakan kejadian yang paling sering terjadi (Min, 2013).

