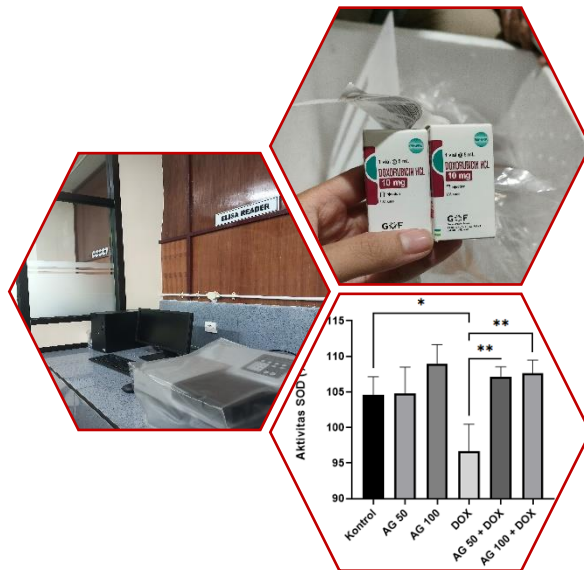


**UJI EFEK PROTEKTIF DARI ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSIK
YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN DENGAN PEMERIKSAAN KADAR
SOD (*superoxide dismutase*) PADA GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*)**



**NURUL AFIA HASIR
N011201055**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**UJI EFEK PROTEKTIF DARI ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSIK
YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN DENGAN PEMERIKSAAN KADAR
SOD (*superoxide dismutase*) PADA GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*)**

**NURUL AFIA HASIR
N011201055**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**UJI EFEK PROTEKTIF DARI ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSIK
YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN DENGAN PEMERIKSAAN KADAR
SOD (*superoxide dismutase*) PADA GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*)**

NURUL AFIA HASIR
N011201055

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

**PROGRAM STUDI FARMASI
DEPARTEMEN FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

**UJI EFEK PROTEKTIF DARI ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSIK
YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN DENGAN PEMERIKSAAN KADAR
SOD (*superoxide dismutase*) PADA GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*)**

**NURUL AFIA HASIR
N011201055**

Skripsi

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 25 April
2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

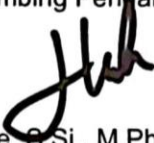
pada

Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201304 1 001


Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19830920 200801 1 003

Mengetahui
Ketua Program Studi,


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



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "UJI EFEK PROTEKTIF DARI ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSIK YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN DENGAN PEMERIKSAAN KADAR SOD (*superoxide dismutase*) PADA GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. dan Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 25 April 2024



Nurul Afia Hasir
NURUL AFIA HASIR
N011201055

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang penulis lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan skripsi ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan Bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. sebagai pembimbing utama dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada mereka yang telah membimbing, memberikan arahan dan motivasi dalam penelitian hingga penyusunan skripsi ini. Terima kasih kepada Ibu Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Ibu Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM,Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran membangun kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih kepada Bapak Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahannya selama perkuliahan. Terima kasih kepada Dekan dan Wakil Dekan, serta seluruh staff dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah berkontribusi dalam peningkatan mutu dan kualitas serta fasilitas yang diberikan sehingga dapat digunakan dalam penelitian ini.

Dengan rendah hati, saya ingin menyampaikan terima kasih kepada teman-teman satu penelitian Gusni, Tari dan Mashur yang saling membantu dan menyemangati selama penelitian. Terima kasih kepada teman-teman Korps Asisten Biofar, Gusni, Tari, Jihan, Maung, Nadiyah, Hiday, Ame, Musda, Rayya, Nurfi, Atisa, Mashur, Ilham dan Alm, Fail yang telah kebersamai, mendukung satu sama lain, memberikan motivasi, mendengar segala keluh kesah selama perkuliahan berlangsung. Teruntuk sahabat-sahabat penulis, Wirda, Humaira, Fani, dan Astrid. Terima kasih telah menjadi penyemangat yang tiada henti serta selalu menjadi tempat penulis berbagi cerita. Terima kasih juga kepada HE2OIN (Angkatan 2020) dan teman-teman posko Pasi-pasi yang sudah menjadi warna dan cerita tersendiri. Terima kasih semoga kita semua bisa sukses dikemudian hari *'Aamiin ya Rabbal'alamin'*.

Akhirnya, saya ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Hasir dan Ibunda Salmawati atas doa, dukungan batin, materi, dan bantuan tak ternilai lainnya yang telah diberikan kepada penulis hingga bisa mencapai titik ini. Semoga Ayah dan Ibu selalu sehat, bahagia, dan semua berkah yang diberikan dapat dibalas oleh Allah SWT dengan cara sebaik-baiknya *'Aamiin ya Rabbal'alamin'*. Teruntuk kakak saya tersayang, Eka Sasmita Hasir dan Muh. Fajrin Hasir. Terima kasih atas dukungan yang selalu diberikan kepada penulis hingga saat ini. Semoga kakak juga selalu diberikan kebahagiaan dan kesuksesan dalam kehidupan *Aamiin ya Rabbal'alamin'*.

Penulis,



Nurul Afia Hasir

ABSTRAK

NURULAFIA HASIR. **Uji efek protektif dari asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan pemeriksaan kadar SOD (*Superoxide dismutase*) pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)** (dibimbing oleh Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. dan Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.)

Latar belakang. Doksorubisin (DOX) merupakan salah satu obat kemoterapi yang dapat memberikan efek nefrotoksitas karena dapat memicu terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Produksi ROS dalam jumlah berlebih dapat menyebabkan kerusakan sel akibat stres oksidatif. Adapun cara untuk mencegah stres oksidatif yaitu dengan pemberian antioksidan. Asam galat diketahui memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat melindungi dari kerusakan sel akibat stres oksidatif.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek protektif dari asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan parameter kadar superoksida dismutase (SOD) ginjal tikus **Metode.** Pada penelitian ini dilakukan pengukuran SOD pada ginjal tikus sebanyak 24 ekor yang dibagi ke dalam 6 kelompok, kelompok I (kontrol sehat), kelompok II (asam galat 50 mg/kgBB), kelompok III (asam galat 100 mg/kgBB), kelompok IV (Doksorubisin 20mg/kgBB), kelompok V (asam galat 50 mg/kgBB + doksorubisin), kelompok VI (asam galat 100 mg/kgBB + doksorubisin). Asam galat diberikan selama 10 hari dan injeksi doksorubisin diberikan pada hari ke- 8. Setelah itu pada hari ke-11 dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ ginjal. Kemudian dilakukan pengukuran kadar SOD. Analisis data hasil penelitian dilakukan menggunakan program Graphad Prism. **Hasil.** Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian doksorubisin secara signifikan menurunkan kadar SOD ginjal tikus yang signifikan dibandingkan dengan kontrol sehat dan pemberian kombinasi doksorubisin dengan asam galat dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB secara signifikan dapat meningkatkan kadar SOD ginjal tikus dibandingkan dengan kelompok yang diberikan doksorubisin. **Kesimpulan.** Pemberian asam galat selama 10 hari dapat memberikan efek protektif terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan meningkatkan kadar SOD pada ginjal tikus.

Kata kunci: Doksorubisin; asam galat; superoksida dismutase; nefrotoksik

ABSTRACT

NURUL AFIA HASIR. **Effect protective of gallic acid against doxorubicin-induced nephrotoxicity by examining SOD (Superoxide dismutase) levels in the kidneys of white rats (*Rattus norvegicus*)** (supervised by Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. and Habibie, S .Sc., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.)

Background. Doxorubicin (DOX) is acknowledged as a chemotherapeutic agent capable of instigating nephrotoxicity through the initiation of Reactive Oxygen Species (ROS) formation. Excessive ROS production precipitates cellular damage attributable to oxidative stress. Mitigation of oxidative stress is feasible through the administration of antioxidants, with gallic acid emerging as a well-recognized candidate due to its antioxidant properties, which confer protection against oxidative stress-induced cellular injury. **The principal** aim of this investigation is to ascertain the protective efficacy of gallic acid against doxorubicin-induced nephrotoxicity, with a specific focus on assessing superoxide dismutase (SOD) levels in rat kidneys as a pertinent parameter. **The methodology** encompassed the measurement of SOD levels in the kidneys of 24 rats, categorized into six groups: a healthy control cohort (group I), two groups receiving different dosages of gallic acid (groups II and III), a doxorubicin-treated group (group IV), and two groups receiving combinations of gallic acid and doxorubicin (groups V and VI). Gallic acid administration persisted for 10 days, with doxorubicin injections administered on the 8th day. Surgical procedures were conducted on the 11th day to extract kidney specimens for subsequent SOD level assessments. Data analysis was conducted employing the GraphPad Prism software. **The results** unequivocally demonstrated a substantial reduction in SOD levels in rat kidneys following doxorubicin administration compared to the healthy control group. Conversely, co-administration of doxorubicin with gallic acid at doses of 50 mg/kgBW and 100 mg/kgBW elicited a marked elevation in SOD levels relative to the doxorubicin-alone group. **In conclusion**, the administration of gallic acid over a 10-day duration confers a protective effect against doxorubicin-induced nephrotoxicity, as evidenced by the augmentation of SOD levels in rat kidneys.

Keywords: Doxorubicin; gallic acid; superoxide dismutase; nephrotoxic.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan Masalah dan Tujuan	2
BAB II METODE PENELITIAN.....	3
2.1 Bahan dan alat.....	3
2.2 Metode penelitian.....	3
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	5
4.1 Hasil.....	5
4.2 Pembahasan.....	6
BAB IV KESIMPULAN	8
DAFTAR PUSTAKA.....	9
LAMPIRAN.....	12

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Hasil Pembacaan Absorbansi Sampel.....	14
2. Hasil Pengukuran Kadar SOD pada Ginjal Tikus.....	14
3. Hasil <i>One-way</i> Anova Uji Kadar SOD pada Ginjal Tikus.....	15
4. Hasil Tukey.s Multiple Comparisons Uji Kadar SOD pada Ginjal Tikus..	15

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Hasil pengukuran SOD ginjal tikus.....	5
2. Preparasi Bahan.....	16
3. Pemberian Asam Galat.....	16
4. Pemberian Doksorubisin.....	16
5. Proses Pengambilan Organ.....	16
6. Proses Preparasi Sampel.....	16
7. Proses Pengukuran SOD.....	16

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja.....	12
2. Perhitungan.....	13
3. Hasil Penelitian.....	14
4. Dokumentasi.....	16
5. Persetujuan Etik.....	17

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Doksorubisin (DOX) adalah salah satu obat kemoterapi golongan antrasiklin yang diisolasi dari *Streptomyces peucetius* dan menjadi salah satu obat paling efektif untuk pengobatan penyakit kanker (Zanden et al., 2020). Berdasarkan penelitian selama 20 tahun pada pasien dengan kanker payudara menunjukkan bahwa pengobatan awal dengan kemoterapi berbasis DOX yang diikuti dengan terapi lokal dan kemoterapi pasca operasi memberi peluang 28% untuk menambah kelangsungan hidup pasien selama 15 tahun (NCCN Guidelines, 2021). Akan tetapi, penggunaan DOX dapat menimbulkan efek samping seperti nefrotoksisitas. Pada penelitian Altinoz et al (2021), dilaporkan bahwa pemberian DOX dengan dosis 20mg/kgBB secara intraperitoneal dapat mengakibatkan toksisitas pada ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid serta penurunan kadar superoksida dismutase, katalase, dan glutathion.

Mekanisme kerja DOX melalui interkalasi ke dalam DNA (*deoxyribonucleic acid*) dan penghambatan topoisomerase II dalam pembelahan sel kanker yang cepat dapat memberikan efek sitotoksik. Selain itu, DOX menghasilkan kuinon yang direduksi menjadi semikuinon sehingga berkontribusi terhadap produksi radikal superoksida (O_2^-) yang merupakan salah satu *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Ali et al., 2021). Peningkatan produksi ROS dapat meningkatkan stres oksidatif pada ginjal. Stres oksidatif terjadi apabila ROS atau radikal bebas yang dihasilkan lebih besar dari antioksidan yang ada sebagai pertahanan endogen (Arief dan Widodo, 2018).

Superoksida dismutase (SOD) merupakan salah satu enzim antioksidan endogen yang berperan untuk melawan stres oksidatif. Sehingga, aktivitas SOD dapat digunakan sebagai salah satu biomarker terjadinya stres oksidatif dalam tubuh (Priyanto et al., 2023). Pada penelitian Jawi et al (2014), melaporkan bahwa tikus yang mengalami gangguan fungsi ginjal menunjukkan penurunan kadar SOD. Penurunan kadar SOD menandakan terjadinya stres oksidatif akibat ketidakseimbangan antara antioksidan di dalam tubuh dan radikal bebas yang ada (Priyanto et al., 2023). Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal sehingga diperlukan suplementasi antioksidan yang berasal dari luar tubuh untuk meningkatkan kadar antioksidan (Kuncorojati et al., 2023).

Asam galat merupakan salah satu senyawa yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh stres oksidatif. Pada penelitian efek protektif asam galat terhadap hepatotoksik yang diinduksi metotreksat menunjukkan bahwa pemberian asam galat dengan dosis 20 mg/kgBB selama tujuh hari dapat memperbaiki perubahan biokimia dan melindungi terhadap hepatotoksitas dengan mengurangi dampak kerusakan

oksidatif pada jaringan (Olayinka et al., 2016). Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa asam galat pada dosis 50 mg/Kg dan 100 mg/Kg dapat meningkatkan konsentrasi SOD dan glutation (Moradi et al., 2020).

Sampai saat ini, belum terdapat penelitian yang mengevaluasi efek protektif asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). Sehingga, hal ini yang mendasari peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai efek protektif dari asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin melalui pemeriksaan kadar SOD pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana efek protektif asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan parameter SOD (*Superoxide* dismutase) pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)?
2. Berapa dosis asam galat yang dapat memberikan efek protektif yang baik terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan parameter SOD (*Superoxide* dismutase) pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini, yaitu:

1. Untuk mengetahui efek protektif asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan parameter SOD (*Superoxide* dismutase) pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Untuk mengetahui dosis asam galat yang dapat memberikan efek protektif yang baik terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan parameter SOD (*Superoxide* dismutase) pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).