

**UJI EFEK PROTEKTIF ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSISITAS YANG
DIINDUKSI DOKSORUBISIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
DENGAN PARAMETER HISTOPATOLOGI GINJAL**



**GUSNI WIRIANTI
N011201098**



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

**UJI EFEK PROTEKTIF ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSISITAS YANG
DIINDUKSI DOKSORUBISIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
DENGAN PARAMETER HISTOPATOLOGI GINJAL**

**GUSNI WIRIANTI
N011201098**



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

**UJI EFEK PROTEKTIF ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSISITAS YANG
DIINDUKSI DOKSORUBISIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
DENGAN PARAMETER HISTOPATOLOGI GINJAL**

GUSNI WIRIANTI
N011201098

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 ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSISITAS YANG
DIINDUKSI DOKSORUBISIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
DENGAN PARAMETER HISTOPATOLOGI GINJAL**

GUSNI WIRIANTI

N011201098

Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 2 Mei 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada

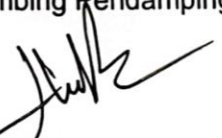


Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

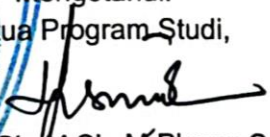
Mengesahkan:
Pembimbing Utama

Pembimbing Rendamping


Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001


Habibe, 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

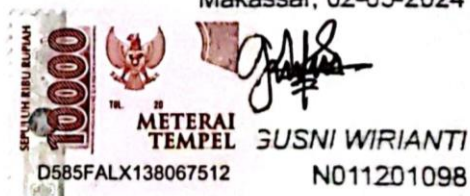


PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "UJI EFEK PROTEKTIF ASAM GALAT TERHADAP NEFROTOKSISITAS YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) DENGAN PARAMETER HISTOPATOLOGI GINJAL" 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, 02-05-2024



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan Syukur ke hadirat Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini begitu banyak kesulitan yang dihadapi, namun berkat pertolongan Allah SWT, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak maka kesulitan tersebut dapat dilewati dengan baik. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt selaku pembimbing kedua yang dengan ikhlas meluangkan waktu, memberikan bantuan, dan senantiasa sabar dalam memberikan arahan kepada penulis selama penelitian hingga sampai di tahap menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga kepada para dosen penguji Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. dan Ibu Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si. MBM. Sc., M.Si., Ph.D., Apt. yang telah meluangkan waktunya dan memberikan kritik, saran untuk perbaikan dalam penyusunan skripsi ini. Bapak Abdul Rahim S.Si., M.Si., Ph.D. Apt. selaku pembimbing akademik yang telah membantu serta memberikan arahan dan dukungan selama masa studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Terima kasih untuk segala bantuan, saran, hingga dukungan semangat dari Ibu Syamsiah S.T sehingga penulis bisa menjalani penelitian dengan lancar dan dapat terselesaikan dengan baik.

Terima kasih yang sebesarnya atas doa dari kedua orang tua dan kakak penulis yaitu ayahanda Darwis, ibunda Indriawati, dan adinda Mardianti yang begitu hebat membimbing, dan mendukung penulis dalam segala hal sehingga penulis bisa kuat dalam menjalani kuliah hingga sampai di tahap penyusunan skripsi ini.

Untuk teman-teman penelitian "*Doxorubicin Team*", Tari, Afia, dan Mashur yang telah kebersamai dalam suka dan duka untuk menyelesaikan penelitian hingga penyusunan skripsi ini. Tidak lupa juga teman-teman PT, Mira, Jihan, Inna, Aliyyah, Tari, Catlyea, Novi, Qila, Suge, Ijad, Adit, dan Firdaus yang selalu menemani dari proses perkuliahan sampai akhir, terima kasih sudah berjuang menemani di kala waktu susah dan senang. Teman-teman Reveurs x Pojok Curhat, Dina, Fira, Hera, Atti, Mupe, dan Lilis yang tidak pernah berubah dan selalu memberi dukungan sejak masa putih abu-abu hingga saat ini. Teman-teman KKN 110 Watang Palakka Bercerita, Lipka, Nunu, Caca, Emi, Dila, Didit, dan Assir, yang telah memberi kesan dan memori berharga dalam kehidupan KKN semasa perkuliahan. Teman-teman angkatan "Farmasi 2020" dan Korps Asisten Biofarmasi, terima kasih untuk kebersamaan, solidaritas, dan canda tawa dari awal mahasiswa baru hingga saat ini. Terima kasih juga kepada pihak lain yang membantu proses penyusunan skripsi ini dan tidak sempat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis,



Gusni Wirianti

ABSTRAK

GUSNI WIRIANTI. **Uji efek protektif asam galat terhadap nefrotoksisitas yang diinduksi doksorubisin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan parameter histopatologi ginjal** (dibimbing oleh Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. dan Habibie, S.Si., M.Pharm. Sc., Ph.D., Apt.).

Latar belakang. Doksorubisin (DOX) sebagai antibiotik kanker dapat menyebabkan gangguan ginjal melalui efek nefrotoksik. Dosis tunggal 20 mg/kg DOX yang diberikan secara intraperitoneal pada tikus dapat mengakibatkan nefrotoksisitas dan fibrosis ginjal dalam waktu 1 hari. Hal ini disebabkan peningkatan stres oksidatif tubuh yang dapat diatasi dengan pemberian antioksidan asam galat (3,4,5-*trihydroxybenzoic acid*). Asam galat yang diberikan secara peroral dalam rentang 50-100 mg/kg dapat mengurangi efek nefrotoksik dengan meningkatkan pertahanan antioksidan tubuh dan mengurangi kerusakan ginjal. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dosis dan efek protektif asam galat terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin. **Hasil.** Pemberian asam galat menunjukkan gambaran histopatologis ginjal yang normal, berbeda dengan pemberian doksorubisin yang menunjukkan adanya kerusakan pada ginjal meliputi bagian korteks, glomerulus, tubulus, dan pembuluh darah ginjal. Hal ini dapat diamati pada kelompok kontrol negatif (DOX 20 mg/kgBB) dengan total skoring sebesar 4,43, dan pada perlakuan 3 (AG 50 mg/kgBB + DOX 20 mg/kgBB) dengan total skoring sebesar 1,98. Adapun gambaran histopatologis ginjal yang normal dapat dilihat pada kelompok kontrol sehat (air suling), perlakuan 1 (AG 50 mg/kgBB), perlakuan 2 (AG 100 mg/kgBB) dan perlakuan 4 (AG 100 mg/kgBB + DOX 20 mg/kgBB) dengan total skoring 0. **Kesimpulan.** Pemberian asam galat pada dosis 100 mg/kgBB terbukti optimal dalam memberikan perlindungan terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi DOX, hal ini terlihat dari perubahan pada skor histopatologi. Meskipun demikian, dosis asam galat yang lebih rendah (50 mg/kgBB) tidak memberikan efek protektif yang sama kuat dalam mengobati kerusakan ginjal akibat pemberian doksorubisin.

Kata kunci: asam galat, doksorubisin, histopatologi ginjal

ABSTRACT

GUSNI WIRIANTI. **Testing The Protective Effect of Gallic Acid Against Doxorubicin Induced Nephrotoxicity in White Rats (*Rattus norvegicus*) with Kidney Histopathological Parameters** (supervised by Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. dan Habibie, S.Si., M.Pharm. Sc., Ph.D., Apt.).

Background. Doxorubicin (DOX), as a cancer antibiotic, can cause kidney disorders through nephrotoxic effects. A single dose of 20 mg/kg DOX administered intraperitoneally to rats can result in nephrotoxicity and kidney fibrosis within 1 day. This is due to an increase in body oxidative stress, which can be overcome by administration of the antioxidant gallic acid (3,4,5-trihydroxybenzoic acid). Gallic acid given orally in the range of 50-100 mg/kg can reduce nephrotoxic effects by enhancing the body's antioxidant defense and reducing kidney damage. **Aim.** This study aimed to determine the dose and protective effect of gallic acid on histopathological appearance of nephrotoxic kidneys induced by doxorubicin in white rats (*Rattus norvegicus*). **Results.** Gallic acid administration showed normal histopathological appearance of the kidneys, in contrast to administration of doxorubicin which showed damage to the kidneys including the cortex, glomeruli, tubules, and renal blood vessels. This was observed in the negative control group (DOX 20 mg/kgBW) with a total score of 4,43, and in treatment 3 (AG 50 mg/kgBW + DOX 20 mg/kgBW) with a total score of 1,98. Normal histopathological appearances of the kidneys were observed in the healthy control group (distilled water), treatment 1 (AG 50 mg/kgBW), treatment 2 (AG 100 mg/kgBW), and treatment 4 (AG 100 mg/kgBW + DOX 20 mg/kgBW) with a total score of 0. **Conclusion.** Gallic acid administration at a dose of 100 mg/kgBW proved to be optimal in providing protection against DOX-induced kidney damage, as evidenced in histopathological scores. However, the lower dose of gallic acid (50 mg/kgBW) did not provide equally strong protective effects in treating kidney damage caused by doxorubicin administration.

Keywords: gallic acid, doxorubicin, kidney histopathology

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	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	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
BAB II METODE PENELITIAN.....	3
2.1 Alat dan Bahan.....	3
2.2 Metode Kerja.....	3
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	7
3.1 Hasil.....	7
3.2 Pembahasan.....	9
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	12
4.1 Kesimpulan	12
4.2 Saran	12
DAFTAR PUSTAKA	13
LAMPIRAN	15

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Sistem skoring histopatologi ginjal.....	5
2. Hasil rata-rata skoring histopatologi ginjal tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	9
3. Data hasil skoring histopatologi ginjal tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) dalam 3 lapang pandang	17

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Gambaran histopatologi ginjal kontrol sehat (A,a), perlakuan 1 (B,b), perlakuan 2 (C,c), kontrol negatif (D,d), perlakuan 3 (E,e), perlakuan 4 (F,f) (A,B,C,D,E,F = perbesaran 100x; a,b,c,d,e,d = perbesaran 400x; —: atrofi glomerulus; —: kongesti pembuluh darah; —: <i>ballooning</i> pada tubulus)	7
2. Penyiapan hewan uji	19
3. Aklimatisasi hewan uji	19
4. Pembuatan larutan asam galat.....	19
5. Pemberian asam galat pada hewan uji.....	19
6. Pemberian injeksi doksorubisin pada hewan uji	20
7. Pembiusan hewan uji	20
8. Pembedahan hewan uji	20
9. Pembuatan preparat histopatologi organ ginjal hewan uji	20

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema kerja.....	15
2. Perhitungan dosis.....	16
3. Data hasil skoring.....	17
4. Dokumentasi	19
5. Persetujuan etik.....	21

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Doksorubisin (DOX) merupakan salah satu antibiotik golongan antrasiklin yang banyak digunakan sebagai agen kemoterapi untuk pengobatan berbagai jenis kanker. DOX bekerja dengan melakukan interkalasi DNA pada sel tumor yang membelah dengan cepat sehingga dapat menghambat sintesis DNA sel tumor. Meskipun telah banyak digunakan dalam pengobatan kanker dan memiliki efek samping kardi toksisitas, namun ternyata penggunaan doksorubisin juga dapat menginduksi terjadinya efek nefrotoksik yang dapat menyebabkan gangguan pada ginjal (Alhusaini et al., 2022). Pemberian DOX secara intraperitoneal pada dosis tunggal 20 mg/kg telah terbukti dapat menginduksi nefrotoksitas dan fibrosis pada ginjal tikus selama 1 hari. Efek nefrotoksik dari penggunaan DOX dapat terjadi akibat adanya peningkatan stres oksidatif dan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam tubuh yang akan menyebabkan adanya degenerasi tubulus hingga disfungsi pada ginjal (Fouad & Ahmed, 2021).

Kerusakan pada ginjal akibat efek nefrotoksik dapat terjadi karena penggunaan obat-obatan (Goldstein, 2017). Saat ini, penggunaan obat dengan potensi efek samping nefrotoksik dapat mengakibatkan disfungsi atau cedera ginjal dengan persentase sebanyak 14-21% kasus gagal ginjal akut pada pasien sakit kritis. Faktanya, hingga 22 dari 100 obat yang digunakan dalam perawatan intensif pada pasien dewasa berpotensi menyebabkan nefrotoksik (Zhu et al., 2023). Nefrotoksik pada ginjal terjadi akibat adanya peningkatan stres oksidatif berlebih yang sangat reaktif terhadap sel. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada histopatologi ginjal yang ditandai dengan adanya perubahan mikroskopik dan kerusakan pada jaringan, seperti pembuluh darah, glomerulus, tubulus, dan interstisial ginjal (Toprak et al., 2020).

Peningkatan stres oksidatif di dalam tubuh dapat diatasi dengan suatu agen antioksidan. Berbagai jenis tanaman memiliki kandungan antioksidan yang dapat digunakan untuk menangkal radikal bebas dalam tubuh. Asam Galat (AG) (*3,4,5-trihydroxybenzoic acid*) merupakan senyawa antioksidan golongan asam fenolik yang dapat ditemukan pada teh hijau, mangga, anggur, dan buah lainnya. AG yang diberikan secara peroral pada rentang dosis 50-100 mg/kg dapat mengurangi efek nefrotoksik dengan meningkatkan aktivitas dan tingkat pertahanan antioksidan tubuh serta mengurangi kerusakan pada ginjal (Ghaznavi et al., 2017; Moradi et al., 2021).

Hingga saat ini, belum terdapat penelitian mengenai pengaruh pemberian asam galat terhadap kerusakan ginjal yang disebabkan oleh doksorubisin. Oleh karena itu, hal ini yang mendasari perlunya dilakukan penelitian mengenai efek protektif dari asam galat terhadap nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin dengan pengamatan terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana efek protektif dari asam galat terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin?
2. Berapa dosis asam galat yang dapat memberikan efek protektif yang baik terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui efek protektif dari asam galat terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin
2. Untuk mengetahui berapa dosis asam galat yang dapat memberikan efek protektif yang baik terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) nefrotoksik yang diinduksi doksorubisin