

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVA*  
TERHADAP KADAR SERUM *TUMOR NECROSIS*  
*FACTOR- $\alpha$*  dan SKOR HISTOPATOLOGI GINJAL**  
Studi Eksperimental pada Kelinci dengan Ligasi Ureter Bilateral

***NIGELLA SATIVA CRUDE EXTRACT EFFECT OF TUMOR  
NECROSIS FACTOR- $\alpha$  SERUM LEVELS and  
HISTOPATHOLOGY KIDNEY SCORE***  
*Experimental Study on Rabbits with Bilateral Ureter Ligation*



**Tesis**  
**untuk memenuhi sebagian persyaratan**  
**mencapai derajat Sarjana S-2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Riza Pahlevi**  
**G4A009065**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS DIPONEGORO**  
**SEMARANG**  
**2013**

## TESIS

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVA*  
TERHADAP KADAR SERUM *TUMOR NECROSIS*  
*FACTOR- $\alpha$*  dan SKOR HISTOPATOLOGI GINJAL  
Studi Eksperimental pada Kelinci dengan Ligasi Ureter Bilateral

disusun oleh :

Riza Pahlevi  
G4A009065

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 8 Oktober 2013  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui  
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. H. Rifki Muslim, Sp.B., Sp.U.  
NIP. 194 30714 196902 1 001

Dr. dr. Selamat Budijitno, MsiMed, Sp.B.,  
Sp.B(K)Onk  
NIP. 197108072008121001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes  
NIP. 195905271986032001

## LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 8 Oktober 2013 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Riza Pahlevi

NIM : G4A0090065

Judul : Efek Pemberian Ekstrak *Nigella sativa* terhadap Kadar Serum *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  dan Skor Histopatologi Ginjal  
(Studi Eksperimental pada Kelinci dengan Ligasi Ureter Bilateral)

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M (K)	Ketua Penguji		
2.	Prof. Dr. dr. H. Rifki Muslim, Sp.B., Sp.U.	Penguji Anggota/ Pembimbing I		
3.	Dr. dr. Selamat Budijitno, M.Si.Med, Sp.B., Sp.B (K) Onk	Penguji Anggota/ Pembimbing II		
4.	Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes	Penguji Anggota		

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 8 Oktober 2013

Riza Pahlevi

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. IDENTITAS**

Nama : dr. Riza Pahlevi

NIM Magister Biomedik : G 4A 009065

NIM PPDS I Bedah : G3A 009007

Tempat/ Tgl Lahir : Jakarta, 18 Mei 1978

Agama : Islam

Jenis Kelamin : Laki-Laki

### **B. RIWAYAT PENDIDIKAN**

1. SDN Kemanggisan 17 Pagi, Jakarta Barat : Lulus tahun 1991
2. SMPN 111, Jakarta Barat : Lulus tahun 1994
3. SMUN 78, Jakarta Barat : Lulus tahun 1997
4. FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta : Lulus tahun 2005
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP Semarang, Jawa Tengah

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan penelitian dengan judul

### **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVA* TERHADAP KADAR SERUM *TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$* dan SKOR HISTOPATOLOGI GINJAL**

#### **Studi Eksperimental pada Kelinci dengan Ligasi Ureter Bilateral**

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana. Kami berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap Ilmu Bedah. Dalam kesempatan yang baik ini, kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. H. Rifki Muslim, Sp.B., Sp.U., selaku pembimbing I dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran waktu tenaga, dan perhatian dalam penulisan serta penyusunan tesis ini..
2. Dr. dr. Selamat Budijitno, MsiMed, Sp.B., Sp.B(K)Onk, selaku pembimbing II dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu tenaga, dan perhatian sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Prof. Sudharto P. Hadi, MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.

4. Prof. Dr. dr. Anies, Mkes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
7. Prof. Dr. dr. Suprihati, M.Sc., Sp.THT-KL(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Dr. Sahal Fatah, Sp.B., Sp.BTKV, Ketua bagian Bedah dan Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang.
9. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.
11. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar dan berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan residen dan seluruh karyawan Bagian Bedah FK UNDIP, karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan tesis ini berlangsung.

13. Ucapan terimakasih kepada bapak (alm), ibu, mertua dan saudara saya atas kesabarannya dan dukungan material dan moral untuk menyelesaikan tesis ini.
14. Isteri dr. Nuccie Indah Purbosari dan anak kami Yasmin Afifah Candrasmurti dan Sheila Aisyah Maheswari yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja, baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama menyelesaikan tesis ini.

Semarang, 8 Oktober 2013

dr. Riza Pahlevi



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS.....	iii
SURAT PERNYATAAN PLAGIARISM.....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
ABSTRAK.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5

1.3.1. Tujuan Umum .....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. Manfaat Penelitian .....	6
1.5. Orisinalitas .....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>9</b>
2.1. Obstruksi Traktus Urinarius .....	9
2.1.1. Perubahan Hemodinamik pada Obstruksi Ureter Bilateral ...	13
2.1.2. Mekanisme Seluler dan Molekuler Mendorong ke arah Kerusakan Ginjal .....	17
2.1.3. Perubahan Histopatologi dari Obstruksi Ureter .....	22
2.1.3.1. Penemuan Histopatologi secara Makroskopis .....	22
2.1.3.2. Penemuan Histopatologi secara Mikroskopis .....	22
2.2. Faktor-Faktor yang berpengaruh pada Ginjal dengan Obstruksi Ureter .....	24
2.3. Nigella sativa .....	26
2.3.1. Kandungan dan Kegunaan .....	26
2.3.2. Studi Toksisitas .....	28
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP dan HIPOTESIS .....</b>	<b>30</b>
3.1. Kerangka Teori .....	30
3.2. Kerangka Konsep .....	31
3.3. Hipotesis .....	31
3.3.1. Hipotesis Mayor .....	31
3.3.2. Hipotesis Minor .....	31

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN .....	33
4.1. Rancangan Penelitian .....	33
4.2. Populasi dan Sampel .....	33
4.2.1. Populasi .....	33
4.2.2. Sampel .....	34
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	35
4.4. Variabel Penelitian .....	35
4.4.1. Variabel Bebas .....	35
4.4.2. Variabel Terikat .....	35
4.4.3. Definisi Operasional .....	36
4.5. Bahan dan Alat .....	37
4.5.1. Bahan .....	37
4.5.2. Alat .....	38
4.6. Alur Kerja .....	40
4.7. Prosedur Pengumpulan Data .....	41
4.8. Prosedur-Prosedur Laboratorium .....	41
4.8.1. Prosedur Operasi .....	41
4.8.2. Prosedur Pemeriksaan dengan <i>ELISA</i> .....	42
4.8.3. Prosedur Perhitungan Skor Histopatologi Ginjal .....	47
4.9. Cara Mengumpulkan Data .....	49
4.10. Analisis Data .....	50
4.11. Etika Penelitian .....	50

BAB 5. HASIL PENELITIAN .....	51
BAB 6. PEMBAHASAN .....	67
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN .....	71
7.1. Simpulan.....	71
7.2. Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Normalitas Kadar Serum TNF- $\alpha$ .....	53
Tabel 2. Homogenitas Kadar Serum TNF- $\alpha$ .....	54
Tabel 3. Normalitas hasil transformasi variabel Kadar Serum TNF- $\alpha$ .....	55
Tabel 4. Uji <i>Kruskal Wallis</i> Kadar Serum TNF- $\alpha$ .....	56
Tabel 5. Uji <i>Mann Whitney</i> Kadar Serum TNF- $\alpha$ .....	57
Tabel 6. Normalitas Derajat Kerusakan Tubulus Renalis.....	58
Tabel 7. Homogenitas Derajat Kerusakan Tubulus Renalis .....	58
Tabel 8. Uji <i>Kruskal Wallis</i> Derajat Kerusakan Tubulus Renalis.....	59
Tabel 9. Uji <i>Mann Whitney</i> Derajat Kerusakan Tubulus Renalis .....	60
Tabel 10. Normalitas Kelompok Kadar Serum TNF- $\alpha$ danDerajat Kerusakan Tubulus Renalis.....	61
Tabel 11. Uji Korelasi <i>Spearman's</i> antara Kadar Serum TNF- $\alpha$ terhadap Derajat Kerusakan Tubulus Renalis .....	61

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mekanisme dan akibat obstruksi .....	11
Gambar 2. Patogenesis hidronefrosis bilateral .....	12
Gambar 3. Ringkasan perubahan fungsi ginjal dengan obstruksi ureter.....	16
Gambar 4. Ringkasan <i>major pathways</i> menyebabkan fibrosis tubulointersitial dan apoptosis tubulus renalis.....	19
Gambar 5. Korteks bagian dalam dan medula bagian luar pada pasien uropati obstruktif kronik.....	23
Gambar 6. Morfologi Ginjal Kelinci.....	24
Gambar 7. <i>Consort</i> Penelitian.....	52
Gambar 8. <i>Box Plot</i> Kadar Serum TNF- $\alpha$ .....	54
Gambar 9. <i>Box Plot</i> Derajat Kerusakan Tubulus Renalis .....	62
Gambar 10. Kontrol hari ke-2 .....	63
Gambar 11. Preparat dengan Jintan Hitam hari ke-2 .....	63
Gambar 12. Preparat Tanpa Jintan Hitam hari ke-2.....	64
Gambar 13. Kontrol hari ke-7 .....	64

Gambar 14. Preparat dengan Jintan Hitam hari ke-7 ..... 65

Gambar 15. Preparat Tanpa Jintan Hitam hari ke-7..... 66

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	80
Lampiran 2. Pelaksanaan Penelitian .....	81
Lampiran 3. Pembuatan Preparat Hematoksin Eosin .....	83
Lampiran 4. Pemeriksaan ELISA .....	86
Lampiran 5. Hasil Kadar Serum TNF- $\alpha$ dan Skor Histopatologi Ginjal .....	87
Lampiran 6. Hasil dan Analisis Data .....	88



## DAFTAR SINGKATAN

UUO	: Obstruksi ureter unilateral
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor- <math>\kappa</math>B</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
RBF	: <i>Renal Blood Flow</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
PAF	: <i>Platelet-Activating Factor</i>
TXA <sub>2</sub>	: <i>Thromboxane A2</i>
ANP	: <i>Atrial Natriuuretic Peptide</i>
P <sub>GC</sub>	: <i>Glomerular Capillary Hydraulic Pressure</i>
K <sub>f</sub>	: Permeabilitas Membran Kapiler
IL	: <i>Interleukin</i>
LD	: <i>Lethal Dose</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Obstruksi saluran kemih bilateral sering menyebabkan kerusakan tubulus renalis. Pemakaian *Nigella sativa* diharapkan menurunkan mediator proinflamasi atau *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan memperbaiki derajat kerusakan tubulus renalis ginjal kelinci.

**Tujuan:** Membuktikan efek pemberian *Nigella sativa* dalam menurunkan kadar serum TNF- $\alpha$  dan memperbaiki derajat kerusakan tubulus renalis kelinci dengan ureter yang diligasi bilateral.

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji eksperimental dengan pendekatan *pre and pos test control design*. Kelinci jantan (n = 30) dibagi 5 kelompok: K (kontrol), P1 dan P2 (ligasi ureter bilateral selama 2 hari dan 7 hari dan diberi *N.sativa* 300 mg/KgBB/hari), P3 dan P4 (ligasi ureter bilateral selama 2 hari dan 7 hari dan tidak diberi *N.sativa*), kemudian dilakukan pemeriksaan kadar serum TNF- $\alpha$  dan derajat kerusakan tubulus renalis kelinci. Analisis statistik menggunakan Uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan Uji *Mann-Whitney*. Uji korelasi antara kadar serum TNF- $\alpha$  dan derajat kerusakan tubulus renalis kelinci menggunakan uji korelasi *Spearman*.

**Hasil:** Kadar serum TNF- $\alpha$  kelinci dan derajat kerusakan tubulus renalis kelinci dapat diturunkan dengan pemberian *Nigella sativa* meskipun tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Simpulan:** Pemberian *Nigella sativa* dengan dosis 300 mg/KgBB/hari selama 2 hari dan 7 hari pada kelinci yang dilakukan ligasi ureter bilateral tidak dapat menurunkan kadar serum TNF- $\alpha$  dan tidak dapat memperbaiki derajat kerusakan tubulus renalis secara bermakna.

**Kata Kunci :** obstruksi ureter bilateral, *Nigella sativa*, kadar serum TNF- $\alpha$ , derajat kerusakan tubulus renalis.

## ABSTRACT

**Background:** Urinary tract obstruction bilateral often causes damage of the renal tubular. Using the *Nigella sativa* is expected to reduce the pro-inflammatory mediators or tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and improve the degree of the renal tubular damage rabbits.

**Purpose:** Prove the effects of giving *Nigella sativa* in lowering levels of serum TNF- $\alpha$  and improve the degree of renal tubular damage rabbits with bilateral ureteral ligated.

**Methods:** This study is an experimental test with pre and post test approach control design. Male rabbits (n = 30) were divided 5 groups: C (control), P1 and P2 (bilateral ureteral ligation for 2 days and 7 days and given *N.sativa* 300 mg/kg/day), P3 and P4 (bilateral ureteral ligation for 2 days and 7 days and not be given *N.sativa*), then examined serum levels of TNF- $\alpha$  and the degree of the renal tubular damage rabbits. Statistical analysis using the Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test. Correlation between serum levels of TNF- $\alpha$  and the degree of renal tubular damage rabbits using Spearman correlation test.

**Results:** Serum levels of TNF- $\alpha$  rabbits and the degree of renal tubular damage rabbits can be reduced by administration of *Nigella sativa* though not significantly ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** Giving of the *Nigella sativa* with a dose of 300 mg/kg/day for 2 days and 7 days in rabbits with bilateral ureteral ligation can not reduce levels of serum TNF- $\alpha$  and can not improve the degree damage of the renal tubular significantly.

**Keywords:** bilateral ureteral obstruction, *Nigella sativa*, serum levels of TNF- $\alpha$ , the degree damage of the renal tubular.