

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Obstruksi dan stasis aliran kemih merupakan gangguan urologi yang paling penting karena menyebabkan efek kerusakan pada fungsi ginjal dan dapat memicu terjadinya hidronefrosis, atrofi ginjal, yang pada akhirnya dapat terjadi insufisiensi ginjal atau, jika unilateral dapat menyebabkan kerusakan dari ginjal. Selain itu, obstruksi dapat menyebabkan infeksi, yang menyebabkan kerusakan tambahan pada organ-organ yang terlibat. <sup>(1,2,3,4,5,6,7,8)</sup>

Nefropati Obstruksi merupakan keadaan ditandai dengan rusaknya parenkim ginjal akibat obstruksi aliran urin sepanjang traktus urinarius dapat disebabkan dari batu mengakibatkan obstruksi aliran urin <sup>(2,3,4,5,7)</sup>

Penyakit pada ginjal yang disebabkan oleh batu pada umumnya terjadi di usia 20 sampai 40 tahun dan prevalensi umumnya pada pria dibanding wanita 3:1, sedangkan prevalensi batu saluran kemih diperkirakan sekitar dua sampai tiga persen <sup>(5)</sup>.

Obstruksi pada saluran kemih bilateral sering menyebabkan kerusakan tubulointerstisial ginjal. Proses kelainan morfologi pada ginjal yang mengalami obstruksi pada saluran kemih; mulanya jaringan interstisium menjadi edematosa dan diinfiltrasi oleh sel radang-mononukleus. Dengan berlanjutnya obstruksi, interstisium menjadi fibrotik; menimbulkan jaringan

parut, serta atrofi pada papila dan medula dan mendahului timbulnya proses ini pada korteks <sup>(5,7,8,9)</sup>. Pada anjing, pelepasan obstruksi total dalam waktu 1 sampai 2 minggu mengembalikan laju filtrasi glomerulus secara berturut-turut sampai 60 dan 30 persen dari normal, ginjal yang mengalami obstruksi setelah 8 minggu, kesembuhan tidak terjadi. Namun tanpa adanya tanda ireversibilitas yang pasti, setiap usaha untuk menghilangkan obstruksi pada saluran kemih diharapkan dapat mengembalikan fungsi ginjal paling tidak sebagian <sup>(5)</sup>.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Yeh dkk, adanya apoptosis pada pada tubulus renalis terjadi melalui stress oksidatif yang terjadi pada tikus wistar yang dilakukan ligasi pada ureter selama 4 sampai 7 hari. Menurut Vernon dkk, dilatasi dari pelvis renalis dan mendatarnya papilla renalis dimulai sejak 42 jam sejak terjadi obstruksi total, dan dalam 7 hari didapatkan edema parenkim ginjal <sup>(3)</sup>.

Penelitian sebelumnya menjelaskan model cedera pada ginjal dan perbaikan setelah pelepasan obstruksi ureter unilateral (UUO) pada tikus jantan yang mengalami 10 hari UUO dengan atau tanpa menghilangkan UUO dalam waktu 1,2,4 atau 6 minggu. UUO mengakibatkan atrofi sel kortikal tubulus dan dilatasi tubulus dalam hubungannya dengan ablasi dari luar medula <sup>(10)</sup>.

*Nigella sativa* merupakan tanaman herbal tahunan dari famili *Ranunculaceae*, yang telah digunakan selama berabad-abad di Timur Tengah, Afrika Utara, dan Asia untuk pengobatan bermacam-macam penyakit, yang dikenal sebagai *Black Seed* atau Jintan Hitam <sup>(11-28)</sup>. Penelitian eksperimental

dan studi klinis mengenai pengaruh dari ekstrak *Nigella sativa* telah menunjukkan efek antioksidan<sup>(11,12,17,22,23)</sup>, immunomodulator<sup>(11,15-17,20-24)</sup>, antiinflamasi<sup>(11,12,18,20,22-24,26,29,30)</sup>, antitumor<sup>(11,15,19,20,22-24,32)</sup>, antidiabetes<sup>(13,20,23,26,28,29)</sup>, antihipertensi<sup>(13,14,20,23,27,28)</sup>, antibakterial<sup>(13,14,16-20,22-24,30)</sup>.

Dollah MA. Parhizkar S. dan Izwan M. menjelaskan penggunaan dosis rendah (0,01g/kgBB), dosis normal (0,10 g/kgBB), dan dosis tinggi (1,00g/kgBB) didapatkan penurunan serum ureum dan kreatinin signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan tidak didapatkan efek toksisitas dalam dosis tinggi pada pemberian *Nigella sativa*.<sup>(31-32)</sup> Penelitian ini menggunakan dosis 300 mg/KgBB/hari berdasarkan penelitian Atef M. Al-Attar dan Wafa'a A.Al-Taisan.<sup>(33)</sup>

Penelitian lain menjelaskan mengenai efek pemberian *Nigella sativa* terhadap ginjal pada hewan percobaan yang diberi perlakuan menjelaskan efek pemberian *Nigella sativa* melindungi dari cedera iskemia atau reperfusi pada ginjal tikus mengakibatkan status oksidan total yang lebih rendah dan antioksidan kapasitas total yang lebih tinggi dan *Nigella sativa* juga mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam serum urea nitrogen darah dan kreatinin serta *nitric oxide* (NO) pada cedera iskemik atau reperfusi ginjal. Ginjal tikus iskemik yang diberi *Nigella sativa* memiliki skor histopatologi yang lebih tinggi daripada yang tidak diberi. Skor histopatologi dinilai berdasarkan nekrosis tubulus renalis yang digambarkan sebagai dilatasi tubulus renalis, degenerasi luas struktur tubulus renalis, lepasnya sel epitel

tubulus renalis dari membrana basalis, dan pembentukan intratubulus *cast*.

(30)

Soliman, M.M.; El-Senosi, Y.A. El-Fatah; El-Hamid, O.M.A; et al. menjelaskan mengenai ekstrak *Nigella sativa* mempunyai efek imunomodulator pada *bovine adipocytes* dengan menstimulasi ekspresi sitokin yang berbeda yang memberikan potensi inflammasi berbeda dan fungsi antiinflamasi pada *bovine adipocytes* dimana *Nigella sativa* menghambat mediator proinflamasi atau *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ).<sup>(29)</sup>

Peneliti lainnya, Navdeep, Chehl; Galina, Chipitsyana; Qiaoke, Gong; et al. menjelaskan efek anti inflamasi ekstrak biji *Nigella sativa*, *thymoquinone*, pada sel kanker pankreas dimana dosis *thymoquinone* dan waktu sebagai variabel bebas secara signifikan mengurangi sintesis sel *pancreatic ductal adenocarcinoma*, TNF- $\alpha$ . *Thymoquinone* juga menghambat konstitutif dan aktivasi mediasi-TNF- $\alpha$  dari NF $\kappa$ B pada sel *pancreatic ductal adenocarcinoma*<sup>(34)</sup>.

Penelitian ini ingin melihat pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap kadar serum *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  sebagai mediator proinflamasi dan skor histopatologi ginjal kelinci dengan ligasi ureter bilateral.

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah kadar serum *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  pada ginjal kelinci yang dilakukan ligasi ureter bilateral dan diberi ekstrak *Nigella sativa*

terdapat penurunan dibanding yang tidak diberi ekstrak *Nigella sativa*?

2. Apakah derajat kerusakan epitel tubulus renalis (skor histopatologi ginjal) pada kelinci yang dilakukan ligasi ureter bilateral dan diberi ekstrak *Nigella sativa* terdapat perbedaan dibanding yang tidak diberi ekstrak *Nigella sativa*?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh ekstrak *Nigella sativa* dosis 300 mg/kgBB/hari terhadap aktivitas antiinflamasi dan histopatologi ginjal kelinci yang dilakukan ligasi ureter bilateral.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Membuktikan penurunan kadar serum *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  pada kelompok kelinci dengan ginjal yang dilakukan ligasi ureter bilateral diberi ekstrak *Nigella sativa* dosis 300 mg/kgBB/hari selama 2 hari dan 7 hari dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella sativa*.
2. Membuktikan perbedaan derajat kerusakan epitel tubulus renalis (skor histopatologi ginjal) pada kelompok kelinci dengan ginjal yang dilakukan ligasi ureter bilateral diberi ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 300 mg/kgBB/hari selama

2 hari dan 7 hari dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella sativa*.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi bahan informasi mengenai ada tidaknya manfaat penggunaan ekstrak *Nigella sativa* dalam terapi ginjal yang mengalami obstruksi total ureter bilateral.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi keilmuan mengenai kemungkinan pemanfaatan obat herbal, khususnya *Nigella sativa* dalam pengelolaan ginjal yang mengalami obstruksi total ureter bilateral.

#### **1.5. Orisinalitas**

Penelitian ini berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini dilakukan penambahan kelompok perlakuan yaitu obstruksi total ureter bilateral dan pemberian ekstrak *Nigella sativa* serta variabel yang diteliti yaitu kadar serum *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  dan skor histopatologi ginjal.

Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
Cochrane, Anita L; Kett, Michelle M.; Samuel, Chrisan S.; et al.	<i>Structural and Functional Repair in a Mouse Model of Reversal of Ureteral Obstruction</i>	Model cedera pada ginjal dan perbaikan setelah pelepasan obstruksi ureter unilateral (UUO) pada tikus jantan yang mengalami 10 hari UUO dengan atau tanpa menghilangkan UUO dalam waktu 1,2,4 atau 6 minggu. Setelah 6 minggu pelepasan UUO, terjadi peningkatan di area ginjal yang ditempati oleh tubulus ginjal yang diperbaiki ( $83,7\pm 5,9\%$ ), dibandingkan dengan 10 hari UUO ginjal ( $32,6\pm 7,3\%$ ). Hal ini bertepatan dengan penurunan jumlah makrofag, penurunan kandungan hidrosiprolin, dan berkurangnya akumulasi kolagen dan ekspansi matriks interstisial, dibandingkan dengan obstruksi ginjal dari UUO tikus. GFR dalam waktu 6 minggu pelepasan UUO ginjal mengembalikan GFR 43-88% pada kontralateral tanpa obstruksi ginjal <sup>(11)</sup>
Bayrak, Omer; Baybek, Nuket; Karatas, Omar Faruk; Bayrak, Reyhan; et al	<i>Nigella sativa</i> protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys	Mengakibatkan status oksidan total yang lebih rendah dan antioksidan kapasitas total yang lebih tinggi dan <i>Nigella sativa</i> juga mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam serum urea nitrogen darah dan kreatinin serta jaringan malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), dan kandungan protein karbonil (PCC) yang meningkat pada cedera iskemik atau reperfusi ginjal. Ginjal tikus iskemik yang diberi <i>Nigella sativa</i> memiliki skor histopatologis yang lebih tinggi daripada yang tidak diberi <sup>(32)</sup> .

<p>Soliman, M.M.; El-Senosi, Y.A. El-Fatah; El-Hamid, O.M.A; et al.</p>	<p><i>Nigella sativa</i> <i>Modulates Cytokines Expression in Mature Bovine Adipocytes.</i></p>	<p>Hasil penelitian mengindikasikan ekstrak <i>Nigella sativa</i> mempunyai efek imunomodulator pada <i>bovine adipocytes</i> dengan menstimulasi ekspresi sitokin yang berbeda yang memberikan potensi inflammasi berbeda dan fungsi antiinflamasi pada <i>bovine adipocytes</i> dimana <i>Nigella sativa</i> menghambat mediator proinflammasi (TNF-<math>\alpha</math>)<sup>(29)</sup>.</p>
<p>Navdeep, Chehl; Galina, Chipitsyana; Qiaoke, Gong; et al.</p>	<p><i>Anti-inflammatory effects of the Nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells</i></p>	<p>efek anti inflamasi ekstrak biji <i>Nigella sativa</i>, <i>thymoquinone</i>, pada sel kanker pankreas dimana dosis <i>thymoquinone</i> dan waktu sebagai variabel bebas secara signifikan mengurangi sintesis sel <i>pancreatic ductal adenocarcinoma</i> (PDA), <i>monocyte chemoattractant protein-1</i> (MCP-1), TNF-<math>\alpha</math>, interleukin (IL) -1b dan Cox-2. <i>Thymoquinone</i> juga menghambat konstitutif dan aktivasi mediasi-TNF-<math>\alpha</math> dari NF<math>\kappa</math>B pada sel PDA dan mengurangi transportasi NF<math>\kappa</math>B dari sitosol ke inti<sup>(34)</sup>.</p>