

PENELITIAN TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK NIGELLA SATIVA PERORAL
TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN JARINGAN HATI DAN GINJAL
PADA MUS MUSCULUS YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL**



Disusun dan diajukan oleh:
RISKAWATI HASANUDDIN
P062202005

PEMBIMBING:

1. Dr. dr. Mirna Muis, Sp. Rad (K)
2. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

HALAMAN JUDUL

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK NIGELLA SATIVA PERORAL
TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN JARINGAN HATI DAN GINJAL
PADA MUS MUSCULUS YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL**

*THE EFFECT OF THE BLACK SEED OIL PERORAL SUPPLEMENTATION ON THE REPAIR
OF HEART AND KIDNEY TISSUE INJURY AFTER ETHAMBUTOL DRUG INDUCE ON
MICE (MUSMUSCULUS) MODEL SUBJECT*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Studi Ilmu Biomedik
dan mencapai sebutan Magister Biomedik

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

RISKAWATI HASANUDDIN

P062202005

PEMBIMBING:

1. DR.dr. Mirna Muis, Sp. Rad (K)
2. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM

KONSENTRASI HISTOLOGI
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2021

Handwritten mark

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK NIGELLA SATIVA PERORAL
TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN JARINGAN HATI DAN GINJAL
PADA MUS MUSCULUS YANG DIINDUKSI ETAMBTOL**

Disusun dan diajukan oleh

RISKAWATI HASANUDDIN
P062202005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Magister **Program Studi Ilmu Biomedik** Sekolah Pascasarjana

Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 19 Agustus 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Handwritten signature
Dr.dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)
NIP. 19710908 200212 2 002

Handwritten signature
dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM
NIP. 19680218 199903 2 002

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik

Handwritten signature
Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.
NIP. 1977 0121 2003 12 2003


Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Handwritten signature
Prof. Dr. Buda, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : RISKAWATI HASANUDDIN

NIM : P062202005

JUDUL :

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK NIGELLA SATIVA PERORAL TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN JARINGAN HATI DAN GINJAL PADA MUS MUSCULUS YANG DIINDUKSI ETAM BUTOL

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah 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 makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Agustus 2022



RISKAWATI HASANUDDIN
P062202005

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
ABSTRAK	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	xi
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
a) Tujuan umum	4
b) Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat penulisan	5
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.3 Nigella sativa	11
2.4 Etambutol	19
2.5 Toksisitas etambutol	30
KERANGKA PENELITIAN	35
3.1. Kerangka Teori	35
3.2. Kerangka Konsep	36
3.3. Hipotesis Penelitian	36
METODE PENELITIAN	37
4.1. Rancangan penelitian	37
4.2. Waktu dan lokasi penelitian	37
4.3. Variabel penelitian	38
4.4. Partisipan penelitian	38

4.5.	Alat dan bahan penelitian	41
4.6.	Definisi operasional	43
4.7.	Teknik pengumpulan data	45
4.8.	Teknik pengolahan dan analisis data	49
4.9.	Etika penelitian	49
4.10.	Alur penelitian	50
BAB VII		90
PENUTUP		90
7.2	Kesimpulan	Error! Bookmark not defined.
7.2	Saran	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Anatomi Hepar.....	6
Gambar 2. Struktur Histologi Hepar.....	7
Gambar 3. Struktur Anatomi Ginjal.....	8
Gambar 4 Histologi corpusculur renal.....	10
Gambar 5.1 Gambaran mikroskopik jaringan hepar kelompok kontrol normal negatif.....	49
Gambar 5.2 Gambaran mikroskopik jaringan hepar kelompok kontrol normal positif.....	50
Gambar 5.3 Gambaran mikroskopik jaringan hepar kelompok 3.....	50
Gambar 5.4 Gambaran mikroskopik jaringan hepar kelompok 4.....	50
Gambar 5.5 Gambaran mikroskopik jaringan hepar kelompok 5.....	51
Gambar 5.6 Gambaran mikroskopik jaringan hepar kelompok 6.....	51
Gambar 5.7 Gambaran mikroskopik jaringan renal kelompok kontrol normal negatif.....	59
Gambar 5.8 Gambaran mikroskopik jaringan renal kelompok kontrol normal positif.....	59
Gambar 5.9 Gambaran mikroskopik jaringan renal kelompok 3.....	60
Gambar 5.10 Gambaran mikroskopik jaringan renal kelompok 4.....	60
Gambar 5.11 Gambaran mikroskopik jaringan renal kelompok 5.....	60
Gambar 5.12 Gambaran mikroskopik jaringan renal kelompok 6.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Dosis awal ethambutol yang di rekomendasikan untuk infeksi mikroba umum.....	18
Tabel 2. Karakteristik Lesi Mikroskopis Hepar.....	52
Tabel 3. Derajat Radang Jaringan Hepar.....	54
Tabel 4. Derajat Nekrosis Jaringan Hepar.....	55
Tabel 5. Derajat Kongesti Jaringan Hepar.....	56
Tabel 6. Perlemakan Jaringan Hepar.....	57
Tabel 7. Degenerasi Balloning Jaringan Hepar.....	58
Tabel 8. Karakteristik Lesi Mikroskopis Renal.....	61
Tabel 9. Tingkat Nekrosis Ginjal.....	63
Tabel 10. Tingkat Kerusakan Tubulus Ginjal.....	64
Tabel 11. Tingkat Kerusakan Glomerulus Ginjal.....	65

ABSTRAK

RISKAWATI HASANUDDIN. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Nigella sativa Peroral terhadap Perbaikan Kerusakan Jaringan Hati dan Ginjal pada Mus Musculus yang Diinduksi Etambutol* (dibimbing oleh **Mirna Muis** dan **Rahmawati Minhajat**)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak minyak *Nigella sativa* (NS) terhadap perbaikan struktur histologi jaringan hepar dan renal mencit yang diinduksi dengan obat etambutol (EMB). Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancang *post-test only group design* yang melibatkan 30 ekor mencit albino berusia 2-3 minggu dengan berat 50-60 gram. Kelompok perlakuan dibagi menjadi 6 grup yang terdiri dari kelompok tanpa perlakuan apapun, kelompok yang hanya diinduksi EMB 35mg/kgBB/hari, kelompok yang diberi EMB dan ekstrak NS 0,2 mL/hari selama 2 bulan, kelompok yang diberi EMB dan ekstrak NS 0,2 mL/hari selama 1 bulan, kelompok yang diberi EMB dan ekstrak NS 0,1 mL/hari selama 1 bulan, serta kelompok yang diberi EMB dan ekstrak NS 0,15 mL/hari selama 1 bulan. Setelah 90 hari perlakuan, seluruh hewan coba diterminasi dan dilakukan pengangkatan organ untuk menganalisis perubahan histopatologi jaringan hati dan ginjal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada indikator histopatologi kerusakan hati dan ginjal, yakni tingkat nekrosis hepar, kongesti hepar, nekrosis ginjal, dan kerusakan tubulus ginjal setelah intervensi NS antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi suplementasi peroral ($P < 0.005$). Perbedaan ini menandakan adanya efek pemberian NS terhadap derajat lesi yang lebih minimal, yakni pemberian minyak jintan hitam 0,20 mL/hari menunjukkan nilai yang paling dekat dengan kelompok kontrol negatif. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa gambaran histopatologi jaringan hepar dan renal mencit yang terinduksi etambutol mengalami penghambatan kerusakan setelah pemberian ekstrak NS, dengan hasil terbaik ditunjukkan oleh pemberian 0,2 mL NS selama 2 bulan.

Kata kunci: *nigella sativa, etambutol, histopatologi, nefropati, sirosis*



ABSTRACT

RISKAWATI HASANUDDIN. *Effect of Oral Nigella sativa Extract on Repairing Liver and Kidney Tissue Damage in Ethambutol-Induced Mice* (supervised by **Mirna Muis** and **Rahmawati Minhajat**)

This study aimed to determine the effect of *Nigella sativa* (NS) oil extract on the the histological structure of the liver and kidney tissues of ethambutol (EMB)-induced mice. This study was an experimental study with a post-test only group design involved 30 albino mice aged 2-3 weeks, weighed 50-60 grams. The intervention group was divided into 6 groups consisting of a group without any intervention, a group that only induced by EMB 35mg/kgBW/day, and 4 groups that was given EMB and NS extract with these following dose, respectively: 0.2 mL/day for 2 months, 0.2 mL/day for 1 month, 0.1 mL/day for 1 month, and 0.15 mL/day for 1 month. After 90 days of intervention, model animals were terminated, liver and kidney organs were removed to analyze the histopathological changes. Results showed that there were significant differences in histopathological indicators of liver and kidney damage, namely the level of liver necrosis, liver congestion, renal necrosis, and renal tubular damage after NS supplementation between the control and intervention group ($P < 0.005$). This difference indicates the effect of NS administration on the degree of lesion is more minimal in the intervention group, where the administration of NS by 0.20 mL/day shows the closest value to the negative control group. Thus, it can be concluded that the histopathological features of the liver and renal tissue of ethambutol-induced mice experienced inhibition of damage after administration of NS extract, with the best results shown by giving 0.2 mL of NS for 2 months.

Keywords: *nigella sativa*, ethambutol, histopathology, nephropathy, cirrhosis



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis masih dapat bernafas dan diberi kesempatan untuk menyelesaikan karya ilmiah yang berjudul ” **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *NIGELLA SATIVA* PERORAL TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN JARINGAN HATI DAN GINJAL PADA MUS MUSCULUS YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL**” ini.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini tentu terdapat banyak kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan yang tidak henti-hentinya diberikan kepada tim penulis dari berbagai pihak, akhirnya proposal ini dapat terselesaikan. Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT., Tuhan yang memberikan kekuatan kepada penulis.
2. Bapak dan Ibu orang tua penulis, yang selalu memberikan do'anya.
3. Bapak Prof. dr. Budu, Sp.M-KVR, M.MedEd, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas dukungan dan nasihatnya.
4. Dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD – KHOM selaku ketua konsentrasi Histologi Program Studi Ilmu Biomedik atas bimbingan dan pengarahannya.
5. DR.dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku pembimbing penulis yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan dan bantuan kepada penulis.
6. Dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Menyadari ketidaksempurnaan dan keterbatasan yang ada, penulis mengharapkan kritik dan saran, guna perbaikan kedepannya.

Makassar, Oktober 2021

Penulis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Indonesia merupakan negara berkembang dengan jumlah penduduk terbesar urutan ke empat yang juga memiliki banyak masalah terutama penyakit infeksi, diantaranya infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran pencernaan, dan infeksi menular seksual. Salah satu upaya untuk mengobati penyakit infeksi adalah menggunakan antibiotik, namun penggunaan antibiotik secara luas dan tidak terkontrol dapat memicu gangguan fungsi organ terutama hati dan ginjal. Di sisi lain masyarakat Indonesia sejak dahulu telah mengenal berbagai pengobatan tradisional dan herbal untuk mengobati berbagai macam penyakit. Salah satunya adalah *Nigella sativa* atau yang dikenal masyarakat dengan jintan hitam, sejak dahulu digunakan dalam penyembuhan berbagai masalah kesehatan, namun belum banyak diteliti secara ilmiah.

Penggunaan antibiotik irasional, jangka panjang, terputus, dan tanpa resep dokter menyebabkan efek samping yang tidak diharapkan. Penggunaan antibiotik yang berlebihan jelas mendorong evolusi resistensi. Studi epidemiologis telah menunjukkan hubungan langsung antara konsumsi antibiotik dan munculnya dan penyebaran strain bakteri resisten. Pada bakteri, gen dapat diturunkan dari kerabat atau dapat diperoleh dari non-kerabat pada elemen genetik bergerak seperti plasmid. Transfer gen horizontal (HGT) ini memungkinkan resistensi antibiotik ditransfer di antara spesies bakteri yang berbeda. Resistensi juga dapat terjadi secara spontan melalui mutasi. Antibiotik menghilangkan pesaing yang peka terhadap obat, meninggalkan bakteri yang resisten untuk bereproduksi sebagai hasil seleksi alam.

Meskipun ada peringatan tentang penggunaan yang berlebihan, antibiotik diresepkan secara berlebihan di seluruh dunia.[5]

Antibiotik yang diresepkan secara tidak tepat juga berkontribusi pada peningkatan bakteri resisten. Studi telah menunjukkan bahwa indikasi pengobatan, pilihan agen, atau durasi terapi antibiotik tidak benar pada 30% sampai 50% kasus. Satu penelitian di AS melaporkan bahwa patogen didefinisikan hanya pada 7,6% dari 17.435 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan community-acquired pneumonia (CAP).[7]

Salah satu antibiotik yang banyak diresepkan adalah etambutol, Etambutol adalah antibiotik bakteriostatik yang digunakan dalam pengobatan *Mycobacterium tuberculosis*. Etambutol mencegah sintesis dinding sel di mikobakteri dengan menghambat transferase arabinosil, tetapi obat ini juga memiliki efek buruk pada sel manusia. Etambutol diperkirakan menghambat sejumlah metabolit penting untuk kelangsungan hidup bakteri. Ini terutama menghambat sintesis arabinogalacton-komponen penting dari dinding sel mikobakteri. Hampir 80% dari dosis diserap dari saluran pencernaan dan sisanya diekskresikan tidak berubah melalui feses. Ethambutol (EMB) dan isoniazid (INH) adalah obat antituberkulosis (anti-tB) lini pertama. Namun, neurotoksisitasnya dapat menyebabkan efek samping dan pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir sangat rentan karena penurunan klirens obat ginjal. [8]

EMB adalah obat anti-TB lini pertama yang terutama digunakan untuk mencegah munculnya resistensi rifampisin. Hampir 80% EMB dieliminasi oleh ginjal, tetapi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, pembersihan EMB menurun secara signifikan dan waktu paruhnya memanjang mengikuti dosis biasa 15 mg/kg. Satu

studi baru-baru ini melaporkan penurunan 41% konsentrasi etambutol serum selama dialisis pada pasien yang menggunakan Hemodialyzer Fluks Tinggi kontemporer. Sebuah studi farmakokinetik dari satu pasien CAPD menemukan bahwa 35,3% dari EMB dihilangkan dengan dialisis peritoneal. [9]

Nigella sativa (NS) atau yang dikenal dengan jintan hitam dalam bahasa Indonesia dan *habbatussauda* dalam bahasa Arab, adalah tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional karena kemampuan penyembuhannya dalam berbagai masalah kesehatan sudah dikenal sejak dulu. [11] NS, yang termasuk dalam keluarga botani Ranunculaceae, dapat ditemukan di Eropa Timur, Timur Tengah, dan Asia Barat. Tanaman ini telah banyak digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit di seluruh dunia, dan telah terbukti bermanfaat dalam mengobati disentri, asma bronkial, obesitas, gastritis, hipertensi, dan sakit kepala. [12] Selain itu, beberapa sifat seperti tonik hati, diuretik, pencernaan, anti-diare, perangsang nafsu makan, analgesik, dan anti-bakteri telah dikaitkan dengan tanaman ini. [13] NS telah diselidiki untuk efek biologis dan potensi terapeutik dan terbukti memiliki spektrum yang luas termasuk antidiabetik, antikanker, imunomodulator, analgesik, antimikroba, anti-inflamasi, spasmolitik, bronkodilator, hepatoprotektif, pelindung ginjal, gastro-protektif, dan antioksidan. NS biji mengandung lebih dari 30% minyak tetap dan 0,4-0,45% minyak atsiri. [14]

Menurut penelitian oleh Khuder, NS menunjukkan efek protektif terhadap spesies bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, dan spesies *Streptococcus*. [47] Bahkan, NS memiliki efek antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap methicillin. Selain itu, salah satu komponen NS, thymohydroquinone memiliki efek protektif yang lebih tinggi terhadap spesies bakteri gram positif dan

menunjukkan aktivitas spektrum luas terhadap berbagai macam bakteri. Komponen etanol dan n-hexana dari NS juga tercatat memiliki efek antibakterial terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, serta metanol pada NS yang memiliki efek antibakterial terhadap *Streptococcus pyogenus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Proteus vulgaris* [47] [48]

Berdasarkan latar belakang diatas, maka akan melakukan penelitian dengan judul **“Pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* peroral terhadap perbaikan kerusakan jaringan hati dan ginjal pada mus musculus yang diinduksi etambutol”**, penelitian ini memiliki urgensi dalam dunia biomedik dengan memanfaatkan obat herbal untuk penyembuhan kerusakan pada jaringan hati dan ginjal, terutama diinduksi etambutol dan diberikan ekstrak *Nigella sativa*.

1.2 Rumusan masalah

- 1) Bagaimanakah gambaran histopatologi pada jaringan hepar dan renal mencit sebelum dan setelah diinduksi dengan obat etambutol?
- 2) Bagaimanakah perubahan gambaran histopatologi pada jaringan hepar dan renal mencit yang diinduksi etambutol setelah diberikan terapi ekstrak NS?

1.3 Tujuan penelitian

a) Tujuan umum

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak minyak NS terhadap perbaikan struktur histologi jaringan hepar dan renal mencit yang diinduksi dengan obat etambutol.

b) Tujuan khusus

1. Mengetahui gambaran lesi makroskopik hepar yang diinduksi etambutol
2. Mengetahui gambaran lesi makroskopik ginjal yang diinduksi etambutol
3. Mengetahui gambaran lesi mikroskopik hepar yang diinduksi etambutol
4. Mengetahui gambaran lesi mikroskopik ginjal yang diinduksi etambutol
5. Mengetahui gambaran lesi mikroskopik hepar yang diinduksi etambutol dan diberikan ekstrak *Nigella sativa*
6. Mengetahui gambaran lesi mikroskopik ginjal yang diinduksi etambutol dan diberikan ekstrak *Nigella sativa*

1.4 Manfaat penulisan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

1. Manfaat praktis

Penelitian ini dapat di aplikasikan dalam dunia medik sebagai bahan herbal alternatif sebagai obat untuk perbaikan jaringan hati dan ginjal.

2. Manfaat teoritis

Penelitian ini dijadikan sebagai rujukan untuk pengembangan ilmu biomedik khususnya diterapkan pada pemanfaatan herbal alami sebagai bahan obat.

3. Manfaat klinis

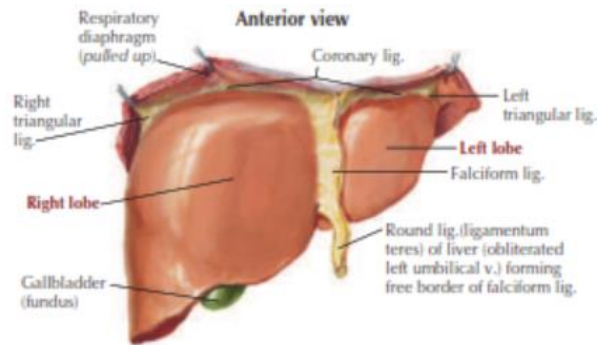
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi klinis bagi para tenaga medis (ATLM) dalam melatih teknik pembuatan preparat dan analisis gambaran mikroskopik jaringan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi, Histologi dan Fisiologi Hepar

2.1.1 Anatomi Hepar



Gambar 1. Struktur anatomi hepar [2]

Hati adalah organ padat terbesar dalam tubuh dan anatomis dibagi menjadi empat lobus yaitu:

1. Lobus kanan: lobus terbesar
2. Lobus kiri: terletak di sebelah kiri ligament falciformis.
3. Lobus kuadratus: terletak di antara kantung empedu dan ligamentum bundar.
4. Lobus kaudatus: terletak di antara vena inferior cava (IVC), ligamentum venosum, dan porta hepatitis.

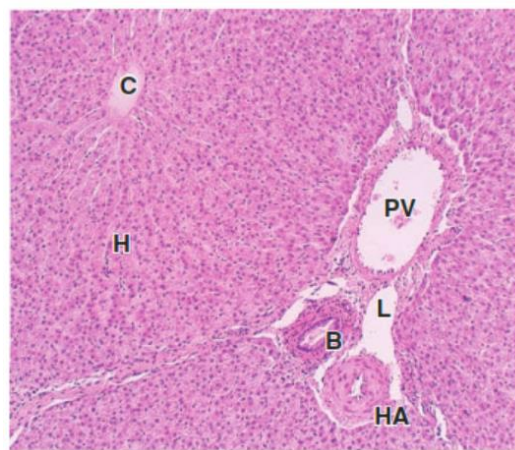
Dari segi operatif, hati dibagi menjadi kanan dan kiri lobus anatomi dan kemudian dibagi lagi menjadi delapan segmen fungsional yang sebagian besar didasarkan pada distribusi pembuluh darah dan saluran empedu intrahepatik; pembagian ini berguna untuk hepatektomi parsial dan/atau eksisi nodul metastatik atau segmen spesifik. Untuk ahli *gross anatomy*, lobus kuadratus dan kaudatus sering dianggap sebagai bagian dari lobus kiri hepar. Pembatas eksternal dari kedua lobus hepar terbagi oleh bidang sagittal imajiner yang melalui kantung empedu dan vena cava inferior.

Adapun ligamen yang mempertahankan posisi hepar yaitu:

- Ligamentum bundar: Ligamen yang mengandung obliterasi vena umbilikal
- Ligamentum falsiformis: Refleksi peritoneum dari dinding perut anterior dengan ligamen bundar di tepinya
- Ligamentum venosum: Sisa ligament duktus venosus janin, memungkinkan darah janin dari plasenta memotong hati
- Ligamentum coroner: Refleksi peritoneum dari hati ke diafragma [15]

2.1.2 Histologi Hepar

Sebagai organ besar di kuadran kanan atas abdomen, tepat di bawah diafragma, hati terdiri atas ribuan struktur poligonal yang disebut lobulus hati, yang merupakan unit fungsional dasar organ tersebut. Sebuah vena sentral kecil yang menonjol melalui pusat setiap lobulus hati dan sejumlah set pembuluh darah membatasi bagian tepi lobulus. Pembuluh perifer berkelompok terutama pada jaringan ikat yang membentuk saluran portal, yang biasanya mencakup cabang vena porta dan cabang a. hepatica, serta cabang duktus biliaris. Kedua pembuluh darah di setiap lobulus membentuk sinusoid yang terbentang melalui lempeng hepatosit dan bermuara ke dalam vena sentralis.



Gambar 2. Histologi hepar

Terlihat trias porta pada hepar yang menunjukkan sebuah venula Portal (PV), arteriol hati (HA), dan duktus empedu (B) [16]

2.1.3 Fisiologi Hepar

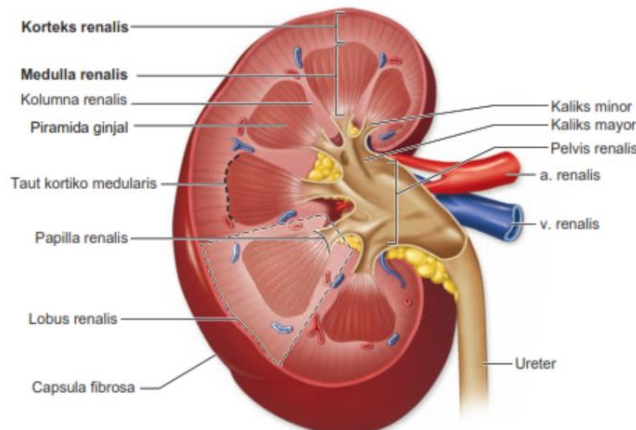
Hati penting karena menerima drainase vena dari saluran GI, organ aksesorinya, dan limpa melalui vena portal. hati melakukan fungsi penting sebagai berikut:

- a) Penyimpanan sumber energi (glikogen, lemak, protein, dan vitamin).
- b) Produksi bahan bakar seluler (glukosa, asam lemak, dan asam keto).
- c) Produksi protein plasma dan factor pembekuan, dan produksi cairan getah bening.
- d) Metabolisme racun dan obat-obatan.
- e) Modifikasi banyak hormon.
- f) Produksi asam empedu.
- g) Ekskresi zat (bilirubin).
- h) Penyimpanan zat besi dan banyak vitamin.
- i) Fagositosis benda asing yang masuk ke sirkulasi portal dari usus.

[15]

2.2 Anatomi, Histologi dan Fisiologi Renal

2.2.1 Anatomi Renal



Gambar 3. Struktur anatomi ginjal [16]

Ginjal adalah organ yang terletak retroperitoneal dan menerima suplai arteri yang kaya. Ginjal kanan biasanya terletak agak lebih rendah daripada ginjal kiri karena adanya hati.

Setiap ginjal terbungkus dalam lapisan fascia dan lemak berikut:

- a) Kapsul ginjal: menutupi setiap ginjal dan membentuk kapsul jaringan fibrokonektif yang tebal.

- b) Lemak perirenal (perinefrik): mengelilingi langsung ginjal (dan kelenjar adrenal) dan menjadi bantalan.
- c) Fasia ginjal (Gerota): mengelilingi ginjal (dan kelenjar adrenal), ureter, pembuluh darah ginjal, dan lemak perirenal; dari superior melanjutkan diri dengan fasia yang menutupi diafragma; dari inferior mungkin menyatu dengan fasia transversalis; dari medial lapisan depan tercampuran dengan pembuluh darah di hilum ginjal dan jaringan penghubung dari aorta dan IVC.

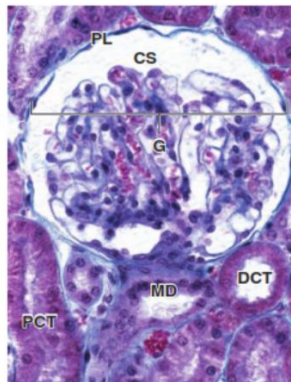
Secara struktural, setiap ginjal memiliki fitur berikut:

- a) Kapsul ginjal: jaringan fibrokonektif tipis kapsul yang mengelilingi korteks ginjal.
- b) Korteks ginjal: lapisan luar yang mengelilingi medula ginjal dan mengandung nefron (satuan filtrasi berjumlah sekitar satu juta di masing-masing ginjal) dan tubulus ginjal.
- c) Medula ginjal: lapisan dalam (biasanya lebih gelap) yang berisi tubulus ginjal dan saluran pengumpul yang menyalurkan filtrat ke kaliks minor.
- d) Kaliks minor: struktur yang menerima urin dari saluran pengumpul piramida ginjal.
- e) Kaliks mayor: tempat di mana beberapa kaliks minor bermuara.
- f) Pelvis ginjal: titik di mana beberapa kaliks mayor bersatu; menyalurkan urin ke saluran kencing proksimal.
- g) Hilus: aspek medial setiap ginjal, di mana panggul ginjal keluar dari ginjal dan di mana pembuluh darah, saraf, dan limfatik masuk atau keluar ginjal. [15]

2.2.2 Histologi Renal

Setiap ginjal mengandung sekitar 1 juta unit fungsional yang disebut nefron. Setiap nefron berasal korteks, pada korpuskel renalis sekitarnya seberkas kecil kapiler glomerular. Memperluas dari korpuskel adalah tubulus kontortus proksimal panjang yang mengarah ke proksimal lurus yang pendek tubulus yang memasuki medula luar. Tubulus ini terus

berlanjut sebagai segmen desendens tipis dan segmen asendens tipis putaran nefron untuk Henle di medula. Gelung Henle berakhir dengan asenden tebal, tubulus lurus yang kembali memasuki korteks dan berakhir di area macula densa menebal yang mana menghubungkan arterioli memasuki glomerulus. Di luar macula densa tubulus ini adalah tubulus kontortus distal, akhir yang merupakan tubulus penghubung yang pendek. Tubulus penghubung dari banyak nefron bergabung menjadi tubulus colligens kortikal dan duktus colligens yang mengangkut urin ke kaliks. [16]



Gambar 4. Histologi corpusculum renale [16]

2.2.3 Fisiologi Renal

Ginjal menyaring sekitar 180 liter cairan setiap hari, masing-masing sekitar 20% dari curah jantung dipompa ke ginjal setiap menit. Ginjal berfungsi untuk:

- a) menyaring plasma dan memulai proses pembentukan urin.
- b) Menyerap kembali elektrolit penting, molekul organik, vitamin, dan air dari filtrat.
- c) Mengekskresikan sisa metabolisme, metabolit, dan bahan kimia asing (misalnya, obat-obatan).
- d) Mengatur volume, komposisi, dan pH cairan.
- e) Mengeluarkan hormon yang mengatur tekanan darah, eritropoiesis, dan metabolisme kalsium.
- f) Menyalurkan urin ke ureter, yang kemudian melewati urin ke kandung kemih. [2]

2.3 *Nigella sativa*

2.3.1 Definisi

Biji hitam (*Nigella sativa*) adalah tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional karena kemampuan penyembuhannya dalam berbagai masalah kesehatan.[17] Habbatussauda telah terbukti bermanfaat dalam mengobati disentri, asma bronkial, obesitas, gastritis, hipertensi, dan sakit kepala. [18]

Biji hitam (*Nigella sativa*) atau dikenal sebagai *Habbatussauda* adalah rempah-rempah yang berasal dari timur tengah yang telah digunakan sebagai obat. Dalam hadist Bukhari Muslim, Rasulullah SAW menganjurkan kita untuk menggunakan habbatussauda yang dapat menyembuhkan segala penyakit, kecuali As-Sam / kematian. [19]

Habbatussauda menjadi lebih familiar saat ini karena banyaknya pengobatan berbasis thibbun nabawi yang mengacu pada Al-Qur'an dan AsSunnah. Beberapa referensi Islam percaya bahwa habbatussauda adalah salah satu herbal yang digunakan berdasarkan sunnah. Masyarakat kini lebih mudah menggunakan habbatussauda karena diproduksi dalam berbagai kemasan praktis seperti kapsul, minyak, atau bubuk. Habbatussauda secara empiris digunakan untuk meningkatkan kekebalan tubuh, stamina, menyembuhkan diabetes, kolesterol, kanker, asma, radang, stroke dan maag. [19]

NS, yang termasuk dalam keluarga botani Ranunculaceae, umumnya dikenal sebagai jintan hitam. Tumbuh di Eropa Timur, Timur Tengah, dan Asia Barat. NS telah banyak digunakan dalam pengobatan

berbagai penyakit di seluruh dunia. NS termasuk dalam daftar natural obat-obatan dalam berbagai obat termasuk Tibb-e- Nabavi (Obat Nabi Muhammad), Unani Tebb, dan obat tradisional India. Dalam pengobatan tradisional, NS bijinya biasa digunakan sebagai bumbu dan karminatif. Selain itu, beberapa sifat seperti tonik hati, diuretik, pencernaan, anti-diare, perangsang nafsu makan, analgesik, dan anti-bakteri telah dikaitkan dengan tanaman ini. NS telah diselidiki untuk efek biologis dan potensi terapeutik dan terbukti memiliki spektrum yang luas termasuk antidiabetik, antikanke, imunomodulator, analgesik, antimikroba, anti-inflamasi, spasmolitik, bronkodilator, hepatoprotektif, pelindung ginjal, gastro-protektif, dan antioksidan. [20,21] Sifat NS mengandung lebih dari 30% minyak tetap dan 0,4-0,45% minyak atsiri. Thymoquinone (TQ) adalah komponen yang melimpah dari ekstrak NS. TQ memiliki potensi antioksidan yang kuat karena aktivitas penangkapan radikal bebasnya. Ada banyak laporan tentang aktivitas biologisnya termasuk analgesik, anti-inflamasi, antitusif, anti-hipertensi, anti-diabetes, anti-bakteri, dan antikanker. Selain itu, efek perlindungan dari NS dan konstituen utamanya dalam jaringan yang berbeda termasuk otak, jantung, hati, ginjal, paru-paru, dll telah ditetapkan terhadap beberapa agen beracun. Dalam artikel ulasan ini, beberapain vitro dan studi hewan dalam database ilmiah yang menyelidiki efek penawar dan perlindungan dari NS dan konstituen utamanya terhadap toksisitas alami dan kimia yang diinduksi diperkenalkan (Tabel 1, Gambar 1). Karena laporan manusia jarang, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan kemanjuran

tanaman ini sebagai penangkal atau agen pelindung dalam keracunan manusia. fosfatase) dan juga melalui pencegahan nekrosis dan degradasi jaringan hati. Malondealdehid (MDA), yang merupakan indikator peroksidasi lipid meningkat secara nyata pada tikus yang diracuni AFB1 di hati, sedangkan pra-perlakuan TQ secara signifikan mencegah produksi MDA. Efek histopatologi seperti peradangan, nekrosis, gangguan hepatosit, hiperplasia sel kupffer, infiltrasi sel mononuklear dan peningkatan diameter hepatosit diamati sebagai tanda toksisitas. TQ mengurangi jumlah sel inflamasi dan memperbaiki perubahan histopatologis. Studi lain mengungkapkan bahwa diet yang terkontaminasi aflatoxin menginduksi perubahan hematologi dan biokimia pada tikus. NS dan *Syzygium aromaticum* minyak secara signifikan mengembalikan perubahan tesis. Efek perlindungan dari NS minyak lebih dari *Syzygium aromaticum* minyak. [20]

2.3.2 Taksonomi

Klasifikasi tanaman *Nigella sativa L.*

Divisi : *Antophyta*
Subdivisi : *Angiospermae*
Kelas : *Dicotyledones*
Bangsa : *Ranunculales*
Suku : *Ranunculaceae*
Marga : *Nigella L.*
Jenis : *Nigella sativa L.*

[21]

NS termasuk dalam famili Ranunculacea merupakan tanaman obat yang memiliki banyak sifat terapeutik. [23] NS telah digunakan untuk pengobatan selama lebih dari 2000 tahun. NS umumnya dikenal sebagai biji jintan hitam. NS berasal dari Eropa Selatan, Afrika Utara dan Asia Barat Daya dan dibudidayakan di banyak negara di dunia seperti kawasan Mediterania Timur Tengah, Eropa Selatan, India, Pakistan, Turki, Arab Saudi. NS biji dan minyaknya telah umum digunakan sebagai pengobatan untuk berbagai kondisi kesehatan yang berkaitan dengan sistem pernapasan, saluran pencernaan, fungsi ginjal dan hati, sistem kardiovaskular, dan dukungan sistem kekebalan, serta untuk kesejahteraan umum. [24] NS juga memiliki berbagai aplikasi dalam budidaya seperti peningkatan kekebalan. [25,22]

2.3.3 Kandungan biokimiawi

Kandungan kimia NS telah banyak diteliti. NS dilaporkan mengandung minyak atsiri, minyak lemak, limonen, simena, glukosida, saponin, karvakol, zat pahit, nigelin, nigelon, timokuinon, ditimokuinon, p-simen dan α - pinen. Penelitian Merfort et al (1997) NS terdapat senyawa flavonoid dan fenolik yaitu triglikosida flavonoid yang merupakan golongan kuersetin dan asam vanilat. [26]

Menurut dokumen, NS dan komponen utamanya (TQ) menunjukkan efek penangkal terhadap beberapa racun alami termasuk mikotoksin, D-galaktosamin, dan lipopolisakarida (LPS). Efek ini mungkin karena antioksidannya, peningkatan sistem pertahanan

antioksidan, peningkatan penanda cedera biokimia yang terganggu, dan efek antiapoptosis. [20]

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Atef M. Al-Attar 2010 menunjukkan bahwa ekstrak NS yang diberikan secara oral selama tiga dan enam minggu melemahkan perubahan luas parameter hematologi dan biokimia pada tikus yang diberi diazinon. Berdasarkan hasil ini, kami menyarankan bahwa NS dapat dianggap sebagai agen terapi yang menjanjikan terhadap hematotoksisitas, imunotoksisitas, hepatotoksisitas, nefrotoksisitas dan kardiotoxikitas yang disebabkan oleh diazinon dan mungkin melawan polutan kimia lainnya, kontaminan lingkungan dan faktor patogen. [27]

2.3.4 Penggunaan dalam bidang medis

NS dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan dan imunomodulator. Ekstrak heksana NS dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag pada tikus betina yang diinduksi DMBA secara *in vitro*. Bagian dari tanaman NS yang paling banyak digunakan adalah minyaknya. NS mengandung minyak atsiri timokuinon non polar yaitu 27,8%. Mekanisme kerja timokuinon adalah dengan menghambat peroksidasi lipid non-enzimatik pada liposom dan berpotensi menetralkan radikal bebas serta menghambat sitokin pro inflamasi seperti interleukin 1β , interleukin-8 dan kemokin seperti macrophage chemotactic protein (MCP)-1 dengan mekanisme aksi melalui penghambatan TNF- α yang menginduksi aktivasi faktor transkripsi jalur pensinyalan faktor nuklir kappaB (NF-kB) terlibat dalam IL-21 dan menghambat translokasi NF-kB ke dalam nukleus. [28]

NS merupakan tanaman herbal tradisional yang dikenal dengan berbagai nama umum, antara lain jintan hitam dan habbatussauda. Minyak biji NS (NSO) dikonsumsi sebagai obat kesehatan pelindung dan dianggap meningkatkan kekebalan. Namun, efek NSO pada hemostasis masih kontroversial. [22]

NS memiliki batas keamanan yang luas jika dikonsumsi dalam dosis terapeutik. Penelitian menunjukkan dosis oral mematikan yang tinggi pada tikus adalah 28,8 ml/kg berat badan, yang menunjukkan toksisitas rendah NS. Selain itu, penelitian yang dilakukan pada pasien diabetes tipe II yang mengonsumsi lebih dari 2 g/hari suplemen NS selama 12 minggu menunjukkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik serta detak jantung. Beberapa in vivo dan in vitro efek farmakologis yang menguntungkan, termasuk antioksidan, hipoglikemik, antihipertensi, antimikroba, stabilisasi sel mast, efek antiinflamasi, antikarsinogenik dan antihistaminergik, dan efek hipokolesterolemia pada pasien dengan hiperkolesterolemia dan hiperlipidemia, telah dikaitkan dengan penggunaan berbagai komponen bubuk NS, minyak, atau ekstrak. [28]

Efek NS dan konstituennya pada hemostasis telah dipelajari pada tikus, tetapi ada sedikit studi pada manusia. Dengan dosis thymoquinone yang normal dan terapeutik dengan dosis 0,6 mg/kg/hari per oral, konstituen NSO memiliki efek antikoagulan dan fibrinolitik. Berdasarkan penelitian laboratorium, berbagai komponen NSO, seperti timol, memiliki efek penghambatan yang sangat kuat pada agregasi trombosit dan pembekuan darah melalui penghambatan asam arakidonat, menunjukkan

bahwa NSO adalah agen fibrinolitik. Dalam studi lain, NSO ditunjukkan untuk meningkatkan aktivator plasminogen jaringan dalam sel endotel, menunjukkan bahwa NSO memodulasi keseimbangan perkembangan trombus/fibrinolisis dengan merangsang situs fibrinolitik sel endotel. Pada tikus albino jantan, NSO menginduksi hiperfibrinogenemia, pemanjangan PT sementara, pemendekan TT, pemendekan APTT sementara dan peningkatan enzim hati. lebda dkk. menunjukkan bahwa setelah pemberian lebih dari 2 g/hari suplementasi NS bersama dengan peningkatan kontrol glikemik melaporkan peningkatan kadar fibrinogen. Ini bisa menjadi faktor risiko, yang mungkin berkontribusi pada trombosis luas pada pasien indeks. Meskipun peran suplementasi NS dalam meningkatkan trombosis pada pasien kami tidak jelas, penelitian sebelumnya menunjukkan dampak yang menguntungkan pada parameter hemodinamik termasuk tekanan darah, denyut jantung, dan tekanan arteri rata-rata setelah konsumsi NS 2 g/hari selama 12 minggu. [29]

2.3.5 Pembuatan dan Ekstraksi Minyak NS

Pembuatan ekstrak minyak NS dapat dilakukan dengan beberapa cara, seperti metode ekstraksi Soxhlet, *Supercritical Fluid Extraction* dan *liquefied dimethyl ether extraction*. Namun, pemilihan metode ekstraksi pada penelitian ini akan disesuaikan dengan ketersediaan alat dan bahan yang ada pada tempat pengambilan data penelitian.

Metode ekstraksi Soxhlet

Pada metode ini, minyak biji NS diperoleh dengan metode ekstraksi 25 g biji dihaluskan dan dibungkus dengan kertas saring dan dimasukkan ke dalam wadah. Thimble ditutup dengan kapas dan ditempatkan pada kolom ekstraksi yang dihubungkan dengan kondensor. Minyak diekstraksi selama 3 jam dengan menggunakan petroleum eter sebagai pelarut. Setelah ekstraksi, pelarut dihilangkan dengan oven udara panas. Metode yang sama diulangi dengan menggunakan aseton sebagai agen ekstrak.[45]

Supercritical Fluid Extraction (SFE)

Ekstraksi dengan metode ini dilakukan dengan memanfaatkan sistem alat canggih yaitu Suprex MPS/225 (Thar, Jerman) dengan mengisi bejana ekstraksi sebanyak 150 g biji NS yang telah benar-benar hancur. Biji kemudian diekstraksi dengan SFE pada tekanan 400 atm dan suhu 40°C selama 15 menit statis diikuti dengan 20 menit dinamis. Pembatas variabel manual Duraflow (Suprex) digunakan dalam sistem SFE untuk mengumpulkan analit yang diekstraksi. Laju aliran SFE melalui pembatas Duraflow kira-kira 25 g min⁻¹ (dikompresi). Ekstraksi analit ditampung dalam labu takar. Volume akhir ekstrak disesuaikan menjadi 35 mL (standar) atau bergantung pada keinginan peneliti yang dihitung pada akhir tahap ekstraksi. Untuk mendapatkan efisiensi pengumpulan yang lebih baik,

labu ukur 35 mL ditempatkan dalam penangas es selama tahap ekstraksi dinamis. [46]

Metode ekstraksi dengan dimetil eter cair (DME):

Pelaksanaan ekstraksi dengan metode ini dilakukan menggunakan 10 gr biji NS yang ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu alas bulat 500 ml yang dilengkapi dengan batang pengaduk magnet. Kemudian, 200 ml DME dikeluarkan pada tekanan 8 psi. Tidak ada pendinginan eksternal yang digunakan selama ekstraksi. Suspensi yang dihasilkan diaduk dengan kecepatan 500 rpm sambil dipasang pada vacuum trap. Setelah ekstraksi selesai, isi labu disaring dengan cepat ke dalam gelas kimia menggunakan corong yang telah didinginkan yang dilengkapi dengan kertas saring Whatman 185 mm. DME dibiarkan menguap dalam lemari asam pada suhu kamar dan massa minyak yang dihasilkan ditimbang sampai massa konstan.

Metode ini merupakan metode yang relatif cepat dan efektif untuk dilakukan. [47]

2.4 Etambutol

2.4.1 Profil obat

Etambutol adalah antibiotik bakteriostatik yang digunakan dalam pengobatan Mycobacterium jenis. Etambutol bertindak sebagai chelator logam. Sedangkan ini mencegah sintesis dinding sel di mikobakteri dengan menghambat transferase arabinosil, juga dapat memiliki sejumlah efek buruk pada sel manusia juga. [30]

Etambutol adalah obat lini pertama yang penting untuk melawan tuberkulosis. Etambutol diperkirakan menghambat sejumlah metabolit penting untuk kelangsungan hidup bakteri. Ini terutama menghambat sintesis arabinogalacton-komponen penting dari dinding sel mikobakteri. Hampir 80% dari dosis diserap dari saluran pencernaan dan sisanya diekskresikan tidak berubah melalui feses. [30]

2.4.2 Sediaan dan dosis

No	Organisme Menular	Dosis Awal Yang Direkomendasikan
1	Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium avium kompleks – rentan terhadap makrolida Ketahanan makrolida M.avium kompleks	15-20mg/kg per hari, 15mg/kg tiga kali seminggu, 25mg/kg per hari
2	Mycobacterium kansasii	15mg/kg per hari

Tabel 1. Dosis awal etambutol yang direkomendasikan untuk infeksi mikobakteri yang umum

Pedoman pengobatan WHO untuk M. tuberkulosis kakak inisiasi terapi termasuk dosis awal etambutol 15-20mg/kg per hari. Meskipun etambutol sering dikaitkan dengan tuberkulosis, infeksi mikobakteri nontuberkulosis juga diobati dengan etambutol dan memiliki dosis yang berbeda. Dua infeksi mikobakteri nontuberkular yang paling sering ditemui adalah M.avium kompleks dan Mycobacterium kansasii. Rekomendasi dosis awal dari American Thoracic Society untuk pengobatan infeksi ini berkisar dari 15mg/kg per hari untuk M. kansasii hingga 25mg/kg per hari untuk tahan makrolida M.avium kompleks. Variabilitas dalam dosis awal penting karena EO adalah toksisitas yang bergantung pada dosis. Pada dosis etambutol kurang dari 15mg/kg per

hari, risiko EO kurang dari 1%. Dengan dosis yang lebih tinggi dari 20, 25, dan lebih dari 35mg/kg per hari perkiraan risiko meningkat menjadi 3, 5-6, dan 18-33%, masing-masing. Tabel 1 menunjukkan dosis awal yang direkomendasikan untuk infeksi mikobakteri yang paling umum. Studi lain juga telah mengidentifikasi disfungsi ginjal sebagai faktor risiko utama untuk pengembangan EON. Karena etambutol diekskresikan oleh ginjal, pemberi resep etambutol dan mereka yang memantau perubahan penglihatan harus sangat waspada dengan pasien yang memiliki penyakit ginjal. [31]

2.4.3 Farmakokinetik

Dalam studi farmakologi klinis awal, konsentrasi serum EMB maksimal "sekitar 2 jam" setelah pemberian dosis, dan konsentrasi puncak setelah dosis harian 50 dan 25 mg/kg berat badan masing-masing adalah 10 dan 5 g/ml. Konsentrasi serum sebanding dengan dosis, kurang dari 10% dari dosis yang diberikan ada dalam serum setelah 24 jam, dan tidak ada bukti dalam serum akumulasi obat selama lebih dari 3 bulan. Dalam 6 jam, 28% dari dosis oral diekskresikan dalam urin. [32]

Setelah dosis 17 mg/kg, kadar serum 2 jam adalah 2 g/ml. Puncak harian 5 g/ml terbukti sangat efektif pada tikus [32] dan monyet. [33] Juga dicatat bahwa respons pada monyet adalah "terkait dosis dengan asupan harian 12,5 hingga 100 mg/kg" dan bahwa, Studi farmakokinetik yang lebih canggih selanjutnya cenderung mengkonfirmasi pengamatan awal ini. [31]

Menurut penelitian ini, sebagian besar obat (sekitar 80%) diekskresikan tidak berubah dalam urin, waktu maksimal cenderung agak tertunda (antara 2 dan 4 jam) dibandingkan dengan obat lain, dan $C_{maksimal}$ lebih rendah setelah makan daripada dalam kondisi puasa (4,5 g/ml dibandingkan dengan 3,8 g/ml setelah 25 mg/kg EMB). [31]

Dengan pengecualian sistem saraf pusat, distribusi jaringan EMB baik; dalam beberapa penelitian, konsentrasi jaringan yang lebih tinggi dari kadar serum atau plasma telah ditemukan pada pasien [34] dan hewan percobaan. [35] Sebaliknya, dua penelitian menemukan bahwa konsentrasi EMB pada abses nanah jauh lebih rendah daripada serum yang menyertainya. [36]

Ada beberapa penelitian tentang farmakokinetik EMB pada anak-anak dan tidak ada penelitian pada anak yang terinfeksi HIV. Konsentrasi serum pada anak-anak yang menerima dosis EMB bervariasi dari 15 sampai 35 mg/kg telah ditentukan oleh Hussels & Otto (1971), Hussels, Kroening & Magdorf. [37]

Dalam penelitian Benkert et al. (1974) dan Zhu et al. (2004), kelompok ini menemukan bahwa konsentrasi serum pada anak-anak lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa yang mengikuti dosis EMB yang sama (mg/kg). Selanjutnya, Hussels dan rekan (Hussels & Otto, 1971; Hussels, Kroening & Magdorf, 1973) juga menemukan konsentrasi serum yang lebih rendah pada anak-anak yang lebih muda daripada anak-anak yang lebih tua. Mengomentari hal ini, Schmid (1981) menyatakan bahwa itu adalah praktiknya dan rekan-rekannya untuk menggunakan EMB pada

anak-anak dengan dosis 20 mg/kg, meningkatkannya sebesar 5 mg/kg untuk anak di bawah 5 tahun, 8 tahun dan mengurangnya sebesar 5 mg/kg untuk mereka yang berusia di atas 11 tahun. [37]

Beberapa faktor yang mempengaruhi farmakokinetik tunduk pada variasi terkait usia dan ini harus diingat dalam mempertimbangkan hasil di atas. Mereka termasuk rasio ekstraseluler ke intraseluler dan total air tubuh, biotransformasi dan eliminasi. Rasio ekstraseluler terhadap intraseluler dan total air tubuh turun sepanjang masa kanak-kanak, tetapi paling cepat selama 3 bulan pertama kehidupan. Hati adalah organ terpenting untuk biotransformasi dan rasio volume hati terhadap berat badan unit menurun sepanjang masa kanak-kanak dan dua kali lebih besar pada usia 1 tahun dibandingkan pada 14 tahun. Nilai ekskresi glomerulus meningkat cukup cepat setelah lahir dan mencapai nilai dewasa antara 2,5 dan 5 bulan. [34]

Persentase EMB yang diekskresikan tidak berubah telah dilaporkan secara beragam sebagai 40-80% [38] dan 54-67%. Juga telah berspekulasi bahwa variasi yang cukup besar dalam penyerapan EMB yang dilaporkan - dan penyerapan yang agak tertunda - mungkin karena pengikatan di saluran pencernaan. [32] Dengan demikian menarik bahwa salah satu studi terbaru yang diterbitkan tentang farmakokinetik EMB pada anak-anak menemukan penyerapan EMB yang lambat dan tidak lengkap. [31]

Semua penerima etambutol harian memiliki konsentrasi 2-, 6-, dan 10-jam yang ditentukan, seperti halnya 18 (90%) dari 20 penerima

etambutol intermiten (konsentrasi 6-jam dan konsentrasi 10-jam tidak ditentukan untuk masing-masing 1 pasien) . Waktu rata-rata di mana sampel diperoleh untuk penentuan konsentrasi 10 jam adalah 9:31 jam (kisaran, 7:1 10:10 jam). Dosis harian rata-rata adalah 20,2 mg/kg (kisaran, 12,8- 28,8 mg/kg), dan median dosis intermiten adalah 42,2 mg/kg. [31]

Data mengenai farmakokinetik etambutol pada anak-anak terbatas secara global. Berbagai penulis telah melaporkan tingkat konsentrasi etambutol plasma yang rendah, dosis rata rata berkisar antara 15 mg/kg sampai 25 mg/kg. Mengingat lebih dari setengah (55,9%) anak-anak dalam penelitian kami memiliki kadar etambutol yang rendah dalam 2 jam dengan dosis rata-rata 21,7 mg/kg, pertimbangan dapat diberikan untuk meningkatkan dosis, meskipun mengingat kemungkinan toksisitas. Namun, studi farmakokinetik tambahan diperlukan untuk mengumpulkan bukti lebih lanjut sebelum saran dapat dibuat. [32]

2.4.4 Farmakodinamik

Etionamida digunakan baik dalam bentuk pengobatan tuberkulosis yang resistan terhadap obat (MDR) dalam bentuk panjang dan pendek, bersama-sama dengan agen lini pertama dan kedua. Etionamida diberikan dengan dosis 15-20 mg/kg/hari, biasanya dalam 2 sampai 3 dosis terbagi; tidak ada studi farmakokinetik/ farmakodinamik (PK/PD) untuk mendukung pilihan dosis ini. Selain itu, masih ada banyak perdebatan mengenai apa sebenarnya yang ditambahkan ethionamide pada rejimen MDR tuberkulosis dengan agen yang sangat aktif seperti

fluoroquinolones. Ada 2 pendekatan yang mungkin untuk mengidentifikasi kontribusi ethionamide pada rejimen MDR tuberculosis: studi PK/PD praklinis atau studi klinis yang menunjukkan bahwa ethionamide. [39]

resistensi dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk. Di sini, kami melakukan studi PK/PD untuk ethionamide dalam model sistem serat berongga tuberculosis (HFS-TB), model dengan akurasi prediksi klinis yang baik. Hasil digunakan untuk mengidentifikasi dosis ethionamide yang dapat mencapai eksposur optimal yang teridentifikasi pada pasien. Secara paralel, kami juga menggunakan algoritme pembelajaran mesin untuk mengidentifikasi prediktor hasil terpenting pada pasien Tanzania pada rejimen berbasis Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) yang mengandung ethionamide. [39]

Pada tahun 2015, sekitar 1,8 juta orang meninggal karena *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*) dan 10,4 juta kasus baru dilaporkan di seluruh dunia.¹ Belum ada rejimen yang terbukti lebih unggul dari rejimen standar untuk TB yang rentan terhadap obat, yang terdiri dari rifampisin fase awal 2 bulan, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol diikuti dengan fase lanjutan rifampisin dan isoniazid selama 4 bulan. Karena berkembangnya resistensi obat, masa pengobatan yang lama menyebabkan tingginya risiko kepatuhan pasien yang rendah serta kekambuhan penyakit pada pasien. Obat atau kombinasi baru sangat dibutuhkan untuk mengatasi kendala tersebut. Potensi interaksi obat farmakodinamik (PD) (yaitu, efek yang lebih rendah (antagonisme) atau

lebih tinggi (sinergi) dibandingkan dengan aditif yang diharapkan, seperti menambahkan setiap efek obat dalam monoterapi), menghadirkan kesulitan yang timbul dari terapi kombinasi. Interaksi PD sulit untuk dinilai dalam pengaturan klinis, terutama di bidang pengembangan obat antituberkular di mana rejimen mengandung dua atau lebih obat. Oleh karena itu, sistem praklinis harus mengisi kesenjangan pengetahuan ini, tetapi evaluasi interaksi PD secara metodologis menantang. [39]

Model Interaksi Farmakodinamik Umum (GPDI) memberikan penilaian berbasis model interaksi PD yang diberikan sebagai perubahan fraksional parameter PD dari efek monoterapi, yang awalnya dikembangkan dan disajikan oleh Wicha dkk.3 Berbeda dengan pendekatan lain, GPDI. [33]

2.4.5 Indikasi

Hepatitis yang diinduksi obat adalah peningkatan serum aspartat transaminase/alanin transaminase hingga lebih dari lima kali batas atas normal atau peningkatan kadar bilirubin total hingga 2,0 mg/dL atau lebih, dengan atau tanpa gejala. Reaksi kulit adalah ruam dengan lepuh atau nekrosis yang menutupi lebih dari sepertiga permukaan tubuh. Gangguan gastrointestinal adalah adanya gejala gastrointestinal seperti mual, sakit perut, diare dan anoreksia. [40]

Gagal ginjal akut yang diinduksi etambutol sangat jarang; kita tahu hanya tiga kasus yang dilaporkan nefritis tubulointerstitial karena pemberian etambutol. Dalam kasus tersebut, fungsi ginjal memburuk hanya setelah pemberian obat antituberkulosis selama beberapa bulan, dan

tes fungsi hati normal. Temuan karakteristik klinis gagal ginjal akut yang diinduksi etambutol dalam kasus ini adalah onset tiba-tiba oliguria dan gagal ginjal, hubungan dengan hepatotoksisitas, dan perkembangan setelah pajanan ulang etambutol. Berdasarkan gambaran histologis dan perjalanan penyakit, kami menyarankan bahwa kerusakan ginjal pada pasien kami disebabkan oleh efek toksik daripada alergi yang menghasilkan lesi tubular dan nefritis interstisial. [35]

Obat anti TB dapat menyebabkan berbagai efek samping terkait obat mulai dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa. Dalam penelitian ini, hepatitis yang diinduksi obat (11,6%) adalah AE utama diikuti oleh reaksi kulit (7,9%). Frekuensi hepatitis yang diinduksi obat konsisten dengan laporan sebelumnya (2,3-16,1%). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam frekuensi dua AE utama, hepatitis yang diinduksi obat dan reaksi kulit dalam penelitian ini ($P = 0,252$ dan $P = 0,855$, masing-masing). Namun, hasil untuk keseluruhan frekuensi AE antara kelompok sangat mendekati signifikan secara statistik ($P = 0,051$ dan menunjukkan frekuensi yang meningkat sesuai dengan tingkat keparahan CKD (20,4-44,4%). Hasil ini menunjukkan bahwa pasien CKD cenderung mengembangkan AE dibandingkan dengan pasien non-CKD, meskipun penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal dilakukan. Selain itu, tingkat AE yang tinggi mungkin disebabkan oleh usia rata-rata yang tinggi, karena usia lanjut dikaitkan dengan peningkatan efek samping dari obat anti-TB lini pertama. Oleh karena itu, diperlukan observasi lebih dekat pada pasien PGK untuk memastikan deteksi dini efek samping. [41]

Efek samping terkait obat terkadang memerlukan penghentian permanen obat awal dan dengan demikian perubahan rejimen ke obat lini kedua alternatif seperti fluoroquinolone. Namun, karena rejimen yang mengandung fluoroquinolone menghasilkan hasil yang lebih buruk dan efek samping yang lebih sering, perubahan rejimen harus sangat dihindari. Dalam penelitian ini, CKD berat merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perubahan rejimen pada pasien CKD, dengan tingkat masing-masing 33,3% pada kelompok CKD berat versus 3,4% pada kelompok non-CKD, seperti hepatitis yang diinduksi obat dan reaksi kulit. Sebuah studi farmakokinetik mengungkapkan akumulasi signifikan INH pada pasien CKD karena penurunan asetilasi hati dibandingkan dengan subyek normal. Oleh karena itu, akumulasi INH dapat diperpanjang pada pasien CKD bahkan setelah perbaikan gejala dan temuan laboratorium. Jika efek samping terkait obat yang parah terjadi pada pasien CKD selama rejimen pengobatan standar periode penghentian yang lebih lama untuk rejimen dapat meningkatkan keberhasilan terapi desensitisasi, sehingga mencegah resistensi terhadap obat lini kedua. [42]

2.4.6 Efek samping

Ethambutol (EMB) dan isoniazid (INH) adalah obat antituberkulosis (anti-tB) lini pertama. Namun, neurotoksisitasnya dapat menyebabkan efek samping dan pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir sangat rentan karena penurunan klirens obat ginjal. [41]

EMB adalah obat anti-TB lini pertama yang terutama digunakan untuk mencegah munculnya resistensi rifampisin. Hampir 80% dari EMB

dieliminasi tidak berubah oleh ginjal, tetapi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, pembersihan EMB menurun secara signifikan dan waktu paruhnya diperpanjang mengikuti dosis biasa 15mg/kg. Satu studi baru-baru ini melaporkan penurunan 41% konsentrasi etambutol serum selama dialisis pada pasien yang menggunakan Hemodialyzer Fluks Tinggi kontemporer. Sebuah studi farmakokinetik dari satu pasien CAPD menemukan bahwa 35,3% dari EMB dihilangkan dengan dialisis peritoneal. [41]

Menurut sebuah studi oleh Leibold, kejadian toksisitas okular secara signifikan lebih besar pada dosis yang lebih tinggi (>35mg/(kg.d)) dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah (<30mg/ (kg.d)). Pedoman dari British Thoracic Society merekomendasikan rejimen dosis 15-25mg/kg tiga kali seminggu (maks 2.5g) untuk EMB pada pasien dengan stadium 4 dan 5 CKD yang tidak menjalani dialisis, sedangkan WHO merekomendasikan dosis 15mg/kg tiga kali per minggu untuk pasien gagal ginjal atau insufisiensi ginjal berat. Rekomendasi untuk rejimen EMB pada pasien dialisis peritoneal tidak disarankan oleh pedoman ini. Dalam kasus ini, fungsi ginjal residual adalah 1,45mL/menit dan rejimen dosis yang ditentukan oleh ahli nefrologi dari 750mg EMB pada hari alternatif disesuaikan menjadi 750mg/hari oleh ahli paru 2 bulan setelah dimulainya terapi anti-TB. Regimen khusus ini dapat berkontribusi pada akumulasi EMB meskipun EMB dapat dihilangkan sebagian dengan dialisis peritoneal. Interval pemberian dosis yang meningkat, daripada mengurangi dosis EMB, tampaknya menjadi metode terbaik untuk

mencapai keseimbangan antara kemanjuran dan keamanan. Pengobatan alternatif seperti moksifloksasin atau gatifloksasin dapat dipertimbangkan ketika ada kekhawatiran tentang toksisitas EBM karena aktivitas sterilisasi agen ini terbukti setidaknya setara dengan EMB. [36]

2.5 Toksisitas etambutol

2.5.1 Toksisitas etambutol pada sel hepar

Hepatotoksisitas adalah efek samping utama untuk hampir semua obat antituberkulosis lini pertama (dengan pengecualian etambutol). Mekanisme yang tepat dari toksisitas hati sulit diprediksi untuk setiap obat individu karena mereka hampir selalu digunakan bersama satu sama lain. Satu-satunya pengecualian adalah mungkin isoniazid yang digunakan sebagai monoterapi pada tuberkulosis laten. Insiden hepatotoksisitas bervariasi dari 2% hingga 28%. Hati adalah target umum toksisitas untuk obat yang diberikan secara oral. Ini mungkin karena lokasi, fisiologi dan peran uniknya dalam metabolisme obat. Mayoritas darah hepatic berasal dari visera gastrointestinal dan limpa melalui vena porta. Obat-obatan yang dikonsumsi secara oral juga melewati rute ini ke hati, di mana mereka dimetabolisme oleh berbagai enzim metabolisme menjadi zat antara yang berpotensi toksik. Metabolit toksik ini terutama terikat secara kovalen dengan protein hati karena protein adalah konstituen yang paling melimpah (sedikit lebih dari 140 g/kg berat basah hati) hati. Kerusakan protein ini bersifat ireversibel dan selanjutnya dikatabolisme oleh jalur proteosomal dan lisosom. Hati dapat melindungi dari kerusakan melalui sistem glutathione S-transferase tetapi hanya jika hati tidak diliputi oleh

metabolit oksidatif yang berlebihan. Tanda dan gejala cedera hati termasuk penyakit kuning, sakit perut, mual, muntah dan asthenia. Hati dapat melindungi dari kerusakan melalui sistem glutathione S-transferase tetapi hanya jika hati tidak diliputi oleh metabolit oksidatif yang berlebihan. Tanda dan gejala cedera hati termasuk penyakit kuning, sakit perut, mual, muntah dan asthenia. Hati dapat melindungi dari kerusakan melalui sistem glutathione S-transferase tetapi hanya jika hati tidak diliputi oleh metabolit oksidatif yang berlebihan. Tanda dan gejala cedera hati termasuk penyakit kuning, sakit perut, mual, muntah dan asthenia. [42]

Tingkat kerusakan hati diperkirakan dengan mengukur kadar transaminase serum. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan tingkat hepatotoksisitas akibat obat sebagai berikut:

Grade 1 (ringan) < 2,5 kali ULN (ALT 51-125 U/L) Grade 2 (ringan) 2,5 sampai 5 kali ULN (ALT 126-250 U/L) Grade (sedang) 5-10 kali ULN (ALT 251-500 U/L) Grade 4 (parah) >10 kali ULN (ALT >500 U/L) [ALT: Alanin aminotransferase; ULN: Batas atas normal, yaitu 50 U/L]. [34]

Hepatotoksisitas akibat obat yang ringan sampai berat telah dilaporkan sebagai akibat dari banyaknya obat yang diberikan secara bersamaan selama pengobatan tuberkulosis. Profil hati pasien harus dipantau selama pengobatan secara berkala dan pengobatan harus dimodifikasi. Di banyak negara miskin, terutama di sub-Sahara Afrika di mana wabah Tb cukup tinggi, seringkali tidak mungkin untuk melakukan

tes fungsi hati. Dalam kasus tersebut, dokter harus bergantung pada gejala hepatitis yang diinduksi obat. Pengawasan medis sangat penting selama perawatan sehingga dokter dapat memodifikasi rejimen pengobatan tergantung pada tingkat kerusakan hati. Pedoman standar untuk mengelola hepatitis akibat obat antituberkulosis (ATDH) telah diterbitkan oleh American Thoracic Society (ATS), British Thoracic Society (BTS). [40]

Insiden toksisitas hati bervariasi dengan pasien. Ini terutama disebabkan oleh polimorfisme genetik. Meskipun ada 99,9% kesamaan dalam ekspresi gen manusia, variabilitas antarindividu 0,1% yang tersisa dapat menyebabkan respons yang bervariasi dalam hal kemanjuran dan toksisitas obat. Seperti dibahas sebelumnya, tingkat ATDH lebih tinggi pada asetilator lambat dan genotipe nol glutathione S-transferase. Polimorfisme genetik juga dapat menjelaskan perbedaan insiden ATDH di antara populasi yang berbeda. Insiden ATDH relatif rendah pada populasi Amerika Utara dibandingkan populasi Asia dan Afrika. [43]

Malnutrisi, usia lanjut, jenis kelamin perempuan, alkoholisme dan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya dapat lebih mempercepat hepatitis yang diinduksi obat selama pengobatan TB. Malnutrisi menghasilkan metabolisme obat yang lebih lambat dan karenanya kadar obat dalam plasma lebih tinggi. Pasien yang lebih tua lebih rentan terhadap kerusakan hati, yang mungkin disebabkan oleh penurunan aktivitas metabolisme enzim sitokrom P450, penurunan tingkat aliran darah hati atau perubahan dalam pengikatan dan distribusi obat. Wanita memiliki kerentanan yang lebih besar terhadap ATDH karena ada aktivitas CYP3A

yang lebih tinggi pada wanita yang memungkinkan mereka untuk membentuk jumlah metabolit toksik yang lebih tinggi daripada pria. Selama pengobatan, asupan alkohol sangat dilarang karena alkohol dapat menginduksi enzim metabolisme obat, sehingga memicu toksisitas. [44]

2.5.2 Toksisitas etambutol pada sel renal

Penyakit ginjal kronis (PGK) telah menarik perhatian sebagai perwakilan komorbiditas yang berkontribusi terhadap perkembangan TB yang disebabkan oleh penurunan imunitas seluler, defisiensi vitamin D, dan malnutrisi. Mortalitas keseluruhan yang dilaporkan dari pasien TB dengan uremia bervariasi antar penelitian, berkisar antara 16,4 hingga 36,8%, tergantung pada keterlambatan diagnosis dan apakah terapi dihentikan karena ketidakpatuhan terhadap obat anti-TB atau efek samping terkait obat. Dengan demikian, pemberian pengobatan yang tepat untuk pasien TB dengan CKD sangat penting dalam mengurangi angka kematian. [41]

Pada pasien TB dengan CKD, dosis obat anti-TB yang tidak tepat dapat mengakibatkan pengobatan yang tidak berhasil atau efek samping. Pedoman saat ini untuk obat anti-TB lini pertama merekomendasikan bahwa dosis etambutol (EMB) dan pirazinamid (PZA) disesuaikan dengan fungsi ginjal pasien dan berat badan, meskipun tidak ada perubahan dosis yang diperlukan untuk pasien dengan insufisiensi ginjal ringan. Namun, masih belum diketahui bagaimana penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal yang direkomendasikan oleh pedoman mempengaruhi hasil efikasi untuk pasien TB dengan CKD. Juga tidak jelas bagaimana hal ini

mempengaruhi frekuensi efek samping terkait obat pada pasien dengan CKD karena perbedaan dosis obat anti-TB yang sesuai untuk setiap tingkat keparahan CKD antara penelitian sebelumnya dan pedoman saat ini. Oleh karena itu, sangat penting untuk menjelaskan dampak penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal pada frekuensi efek samping terkait obat dan perubahan rejimen pada pasien dengan CKD dari semua derajat keparahan. Selain itu, juga penting untuk menyelidiki dampak penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal pada ukuran kemanjuran terapeutik, seperti kematian di rumah sakit dan tingkat konversi kultur sputum pada 2 bulan. [41]

BAB 3

KERANGKA PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori

