

TESIS

EFEK PROTEKTIF EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP KERUSAKAN GINJAL YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK

Disusun dan diajukan oleh

LU'ULUL AMNA

P062171201



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

EFEK PROTEKTIF EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP KERUSAKAN GINJAL YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

LU'ULUL AMNA

P062171201

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EFEK PROTEKTIF EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP KERUSAKAN GINJAL YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK

Disusun dan diajukan oleh

LU'ULUL AMNA
P062171201


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi **Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana** Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Juni 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,

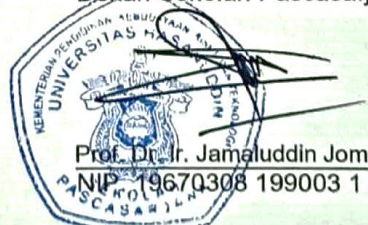

Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK
NIP. 19500329 197612 1 001


Dr. drh. Dwi Kesuma Sari
NIP. 19730216 199903 2 001

Ketua Program Studi,

Dekan Sekolah Pascasarjana,


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.
NIP. 19770121 200312 2 003


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.
NIP. 19670308 199003 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Lu'ulul Amna
NIM : P062171201
Program Studi : Ilmu Biomedik/Farmakologi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Efek protektif ekstrak jintan hitam (*nigella sativa*) terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Juni 2021

Yang Menyatakan



Lu'ulul Amna

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa dengan selesainya tesis ini.

Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Farmakologi Universitas Hasanuddin. Penulis mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan sehingga tulisan ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan rasa hormat penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Rektor dan Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc. selaku ketua program studi Ilmu Biomedik yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.
3. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK selaku ketua komisi penasehat dan Dr. drh. Dwi Kesuma Sari selaku sekretaris komisi penasehat yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan, dan nasehat kepada penulis.
4. Dr. Yulia Yusrini D., S.Si., M.Biomed., Sv.Apt., Dr. Syahrijuita, M.Kes., Sp.THT., dan Dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA., DFM. Sebagai penguji yang telah meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
5. Seluruh dosen dan staf Program Studi Ilmu Biomedik yang telah berupaya memberikan bimbingan dan pelajaran kepada penulis tentang ilmu biomedik khususnya bidang farmakologi menjadi lebih terarah dan berkualitas.
6. Kedua orangtua tercinta Ayahanda Muri, S.Pd dan Ibunda Sitti Haerani, S.Pd. yang senantiasa memberikan kasih sayang yang tak ternilai dan selalu menghadirkan Ananda dalam setiap doanya.

7. Seluruh rekan-rekan pegawai BPTP Sulawesi Selatan yang senantiasa memberikan motivasi kepada penulis.
8. Rekan-rekan seperjuangan di Program Pascasarjana Ilmu Biomedik, Muliana, Farid Fani Temarwut, Mutmainnah Arif, Hardianti Nawir, Emil Kardani, Sustrin Abasa, dan Alamanda Irwan yang selalu menemani dan mendukung penulis menyelesaikan program pendidikan.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan tesis ini.

Makassar, 28 Juni 2021



Lu'ulul Amna

ABSTRAK

LU'ULUL AMNA. *Efek Protektif Ekstrak Jintan Hitam (Nigella sativa) terhadap Kerusakan Ginjal yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik (dibimbing oleh Peter Kabo dan Dwi Kesuma Sari).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek dan dosis protektif ekstrak jintan hitam terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik.

Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan menggunakan kelompok kontrol pascauji saja. Sebanyak enam belas ekor tikus wistar jantan dipilih sebagai sampel dan dibagi ke dalam empat kelompok. Perlakuan yang diberikan kepada setiap kelompok, yakni kelompok I diberi NaCMC 1%; kelompok II, III, dan IV masing-masing diberi ekstrak jintan hitam 100, 200, dan 300 mg/kgBB selama enam hari. Pada hari ketujuh, setiap kelompok diberikan meloxicam dosis 30 mg/kgBB. Parameter yang diamati, yaitu kadar ureum dan kreatinin serta gambaran histopatologi ginjal.

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antarkelompok perlakuan ($p > 0,05$).

Kata kunci: ekstrak jintan hitam, ginjal, meloxicam, ureum, kreatinin



ABSTRACT

LU'ULUL AMNA. *Protective Effect of Black Cumin (Nigella sativa) Extract on Renal Damage Induced by Meloxicam Toxic Doses* (supervised by **Peter Kabo** and **Dwi Kesuma Sari**)

The aim of this study is to determine the effect and protective dose of black cumin extract on kidney damage induced by meloxicam toxic doses.

The research was conducted experimentally using a post-test only control group. A total of 16 male Wistar rats were divided into 4 groups. Treatments were given in each group in which group I was given NaCMC 1%, and group II, III, and IV were each given 100, 200, and 300 mg/kgBW black cumin extract respectively for six days. On the seventh day, each group was given meloxicam dose of 30 mg/kgBW. The observed parameters were ureum, creatinine level, and kidney histopathological feature.

The results show that there is no significant difference among the treatment groups ($P>0.05$).

Keywords: black cumin extract, kidney, meloxicam, ureum, creatinine



DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Uraian Jintan Hitam	4
B. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	7
C. Ginjal	8
D. Meloxicam	10
E. Kerangka Teori	13
F. Kerangka Konsep	14
G. Hipotesis Penelitian	15
BAB III. METODE PENELITIAN	16
A. Rancangan Penelitian	16
B. Lokasi dan Waktu	16
C. Alat dan Bahan	16
D. Populasi dan Sampel	17
E. Teknik Pengumpulan Data	18
F. Analisis Data	21
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	22
A. Hasil Pengukuran Kadar Ureum & Kreatinin	22
B. Hasil Pemeriksaan Histopatologi	25
C. Pembahasan	29
BAB V. KESIMPULAN	33
A. Kesimpulan	33
B. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34
Lampiran	39

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Hasil pengukuran kadar ureum	22
2. Hasil pengukuran kadar kreatinin	24
3. Skor kerusakan ginjal	26

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. <i>Nigella sativa</i> (bunga dan biji)	5
2. Kerangka teori	13
3. Kerangka konsep	14
4. Histogram pengukuran kadar ureum	23
5. Histogram pengukuran kadar kreatinin	25
6. Jaringan ginjal tikus dengan kerusakan tubulus 51-75% pada kelompok NaCMC 1%	27
7. Jaringan ginjal tikus dengan kerusakan tubulus 26-50% pada kelompok ekstrak 100 mg/kgBB	27
8. Jaringan ginjal tikus dengan kerusakan tubulus <25% pada kelompok ekstrak 200 mg/kgBB	28
9. Jaringan ginjal tikus dengan kerusakan tubulus <25% pada kelompok ekstrak 300 mg/kgBB	28

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Skema Kerja	39
2. Perhitungan Dosis	40
3. Foto-foto Kegiatan	42
4. Analisis Statistik	44

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam regulasi cairan di dalam tubuh. Karena perannya tersebut, ginjal seringkali mengalami gangguan akibat dari efek toksik suatu obat. Hal ini dikarenakan banyaknya aliran darah yang menuju ke ginjal serta peran ginjal dalam mengekskresikan sisa metabolisme (Radi, 2019). Nefrotoksisitas akibat obat-obatan diketahui sebagai pemicu timbulnya penyakit ginjal seperti *acute kidney injury* dan *chronic kidney disease* (Awdishu and Mehta, 2017).

Golongan obat yang diketahui dapat memberikan efek kerusakan pada ginjal yaitu obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) (Zhang *et al.*, 2017). OAINS merupakan obat yang banyak diresepkan baik di dunia kedokteran manusia maupun hewan terutama untuk mengobati migrain dan arthritis karena efek analgesik dan antiinflamasinya. Meloxicam merupakan salah satu OAINS dengan mekanisme kerja melakukan penghambatan pada enzim *cyclooxygenase 2* (COX-2) mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin sehingga mengurangi rasa sakit dan inflamasi (Modi *et al.*, 2012).

Kerusakan ginjal tidak hanya disebabkan oleh meloxicam, akan tetapi banyak obat-obatan lain diketahui dapat menyebabkan kerusakan ginjal

seperti antimikroba, obat kemoterapi, obat kardiovaskuler, antiretroviral, dan benzodiazepin (Naughton, 2008). Oleh karena itu, salah satu alternatif untuk mengurangi efek toksik obat-obatan terhadap ginjal yakni dengan penggunaan herba untuk melindungi ginjal dari toksisitas obat terutama meloxicam. Herba yang diketahui memiliki banyak manfaat yaitu jintan hitam. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menyebutkan bahwa jintan hitam dapat berperan sebagai antioksidan (Essawy *et al.* 2012) dan hepatoprotektor (Adam *et al.*, 2016). Penelitian tentang efek jintan hitam terhadap nefrotoksisitas masih jarang dilakukan. Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk mengetahui efek protektif jintan hitam terhadap nefrotoksisitas meloxicam.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana efek protektif ekstrak jintan hitam pada kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik berdasarkan parameter kadar ureum, kreatinin dan gambaran histopatologi?
2. Berapa dosis ekstrak jintan hitam yang efektif mencegah kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Untuk mengetahui efek dan dosis protektif ekstrak jintan hitam terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik.

2. Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui efek protektif ekstrak jintan hitam terhadap kerusakan ginjal berdasarkan parameter kadar ureum, kreatinin, dan gambaran histopatologi.
- b. Untuk mengetahui dosis ekstrak jintan hitam yang efektif mencegah kerusakan ginjal.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan memperoleh informasi tentang efek dan dosis protektif ekstrak jintan hitam terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik.

2. Manfaat aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat tentang manfaat ekstrak jintan hitam dalam melindungi ginjal dari efek toksisitas meloxicam.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Jintan Hitam

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman dari family Ranunculaceae yang banyak ditemukan di daerah mediterania, Pakistan dan India (Jansen, 1981). Selama ribuan tahun, tanaman ini telah digunakan diberbagai negara sebagai bumbu dan pengawet makanan serta sebagai obat tradisional (Nadkarni, 1976).

1. Klasifikasi tanaman (Sultana dkk., 2015)

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivision	: Spermatophyta
Phylum	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Ranunculales
Family	: Ranunculaceae
Genus	: <i>Nigella</i>
Spesies	: <i>N. sativa</i>



Gambar 1. *Nigella sativa* (bunga dan biji) (Sultana dkk., 2015)

2. Komposisi kimia

Bahan aktif jintan hitam terdiri dari thymoquinone (30-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7-15%), carvacrol (6-12%), 4-terpineol (2-7%), t-anethol (1-4%), sesquiterpene longifolene (1-8%). Biji jintan hitam mengandung 2 macam alkaloids yaitu isoquinoline alkaloids (nigellimine dan nigellimine-N-oxide) dan pyrazol alkaloids atau indazole ring bearing alkaloids yang mencakup nigellidine dan nigellimine (Al-Jassir, 1992). Sebagian besar komposisi kimia jintan hitam terdiri dari unsur quinone terutama thymoquinone (Sultana *et al.*, 2015).

3. Hasil penelitian ilmiah dan potensi farmakologi

Biji jintan hitam banyak digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti diare, asma, rematik dan kelainan kulit (Sultana dkk., 2015). Tanaman ini juga diketahui dapat meningkatkan sistem imun (Al-Ali *et al.*, 2008). Penelitian mengenai aktivitas biologi jintan hitam telah banyak

dilakukan dan diketahui dapat bertindak sebagai diuretik, antihipertensi, antibakterial, antioxidant, gastroprotektif, hepatoprotektif, antidiabetes, antikanker, immunomodulatory, dan *renal protective* (Sultana *et al.*, 2015). Banyaknya manfaat jintan hitam dikarenakan efek dari unsur quinone yang terdapat pada bijinya (Ahmad *et al.*, 2013). Thymoquinone sebagai salah satu unsur terbanyak yang dikandung jintan hitam, diketahui memiliki efek antioksidan yang kuat (Houghton *et al.*, 1995). Pemberian thymoquinone secara oral dapat melindungi beberapa organ dari kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh agen radikal bebas seperti cisplatin yang menginduksi nefropati (Badary, *et al.*, 1997).

Ekstrak etanol jintan hitam pada konsentrasi 4 mg/disc dapat menghambat aktivitas *Staphylococcus aureus* (Hannan *et al.*, 2008). Selain itu, pada pasien non-ulcer dyspepsia, jintan hitam dapat menghambat *Helicobacter Pylori* (Salem *et al.*, 2010). Mammad *et al.* (2017) menyebutkan bahwa jintan hitam dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, serta memberikan efek antioksidan.

Potensi farmakologi ekstrak jintan hitam yang telah banyak diteliti adalah sebagai hepatoprotektif. Antioksidan jintan hitam berkaitan dengan efek hepatoprotektif yang ditimbulkan. Adam *et al.* (2016) dalam penelitiannya menyebutkan ekstrak jintan hitam memiliki efek hepatoprotektif terhadap dosis toksik acetaminophen yang diinduksikan pada tikus. Efek

hepatoprotektif ini dipicu oleh peningkatan aktivitas antioksidan dan penurunan peroksidasi lemak dan ROS. (Essawy *et al.* 2012).

Efek protektif ekstrak jintan hitam pada ginjal telah disebutkan dalam beberapa penelitian. Mousavi (2015) menyebutkan dalam penelitiannya bahwa jintan hitam dapat mencegah renal iskemia. Sejalan dengan hal tersebut, jintan hitam juga terbukti mencegah kerusakan ginjal pada tikus dengan lipopolisakarida (Beheshti *et al.*, 2018; Halim, 2014) dan menyembuhkan nefrolitiasis (Hayatdavoudi, 2016). Selain itu, diketahui bahwa ekstrak jintan hitam tidak memberikan efek berbahaya pada ginjal hingga dosis 1 g (Dollah *et al.*, 2013). Penelitian lain menyebutkan jintan hitam tidak menimbulkan efek hepatotoksik dan nefrotoksik berdasarkan level kadar serum ALT, AST, kreatinin dan urea (Arjumand, 2019).

B. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Berikut klasifikasi dari tikus putih (Adiyati, 2011):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

R. norvegicus tergolong dalam kumpulan mamalia kecil karena berat badannya kurang dari 5 kg. Mamalia ini mempunyai kadar metabolisme yang tinggi, aktif, serta pergerakan yang tinggi. *R. norvegicus* memiliki berat 140 – 500 g, rata-rata 400 g. Pejantan biasanya lebih besar dari betina. Usia hidup 5 – 12 bulan, bahkan hingga 3 tahun, dewasa dalam usia 2 – 3 bulan, jumlah anak tiap kelahiran 8 – 12 ekor (Dewi, 2010).

Beberapa galur *R. norvegicus* digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium dan sangat berperan penting dalam penelitian biologi (Baker *et al.*, 1979). Galur yang sering digunakan diantaranya *Sprague dawley*, *Wistar* dan *Long evans*. Galur *Sprague dawley* memiliki ciri-ciri albino putih, kepala kecil dengan ekor yang lebih panjang dibandingkan dengan badannya. Galur *Wistar* memiliki ciri-ciri bentuk kepala yang lebih besar dengan ekor pendek. Galur *Long evans* memiliki badan berukuran kecil dari tikus putih, berwarna hitam pada bagian kepala dan tubuh bagian depan (Adiyati, 2011).

C. Ginjal

1. Anatomi dan fisiologi ginjal

Ginjal merupakan organ sistem perkemihan yang utama, terdiri dari 2 bagian yaitu kiri dan kanan. Terletak di rongga abdomen bagian atas di bawah diafragma. Ginjal kiri berada pada vertebrae torakalis 12 – lumbaris 3, sementara ginjal kanan terletak lebih ke bawah. Arteri renalis yang merupakan cabang dari aorta abdominalis membawa darah masuk ke

dalam ginjal dan vena renalis yang membawa darah kembali ke vena cava inferior. Sementara urin dibawa oleh ureter dari ginjal ke vesica urinaria (Scanlon and Sanders, 2007).

Ginjal manusia terdiri dari 800.000 – 1.000.000 nefron yang berfungsi untuk membentuk urin. Ginjal tidak dapat meregenerasi nefron, sehingga apabila terjadi kerusakan, penyakit, atau abnormalitas maka jumlah nefron akan berkurang. Nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus (Hall, 2006).

Fungsi utama dari ginjal adalah mengatur regulasi cairan tubuh dan elektrolit, mengatur volume cairan ekstraselular, organ endokrin, regulasi dan tekanan darah, mengekskresikan sisa metabolisme (Khan *et al.*, 2012). Sel dalam tubuh memproduksi metabolit seperti urea (dari metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatinin otot) dan asam urat (dari asam nukleat) yang harus dihilangkan dari darah agar tidak terjadi toksisitas (Hall, 2006). Ginjal memproduksi urin untuk membuang metabolit tersebut. Proses pembentukan urin di ginjal meliputi filtrasi darah oleh glomerulus yang bertempat di *renal corpuscles*. Kemudian direabsorpsi dan diekskresikan oleh tubulus (Scanlon and Sanders, 2007).

Ginjal adalah organ yang sering mengalami toksisitas akibat paparan obat-obatan, xenobiotik atau bahan kimia. Ini terjadi karena ginjal menerima 25% aliran darah langsung dari jantung dan peran ginjal dalam mengekskresikan sisa metabolit. Pola spesifik pada kejadian toksisitas dan kerusakan ginjal tergantung dari fisiokimia dan dosis obat (Radi, 2019).

2. Jenis pemeriksaan fungsi ginjal

Jenis pemeriksaan terkait toksisitas pada ginjal meliputi pemeriksaan kimia klinik termasuk blood urea nitrogen (ureum) dan serum kreatinin disertai dengan adanya gangguan keseimbangan elektrolit, ekskresi protein pada urin, urinalisis (volume urin), penampakan urin, pH, serta pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik ginjal. Pemeriksaan mikroskopik sedimen urin pada kejadian toksisitas obat dapat terlihat adanya RBC, glukosa, keton, bilirubin, dan kristal (Radi, 2019).

Pemeriksaan histopatologi diperlukan untuk mengetahui kerusakan yang terjadi pada ginjal. Perubahan yang terjadi pada pemeriksaan mikroskop diantaranya mineralisasi pada korteks medulla atau nefrokalsinosis, dilatasi pelvis ginjal, peningkatan akumulasi hyalin droplet, vakuola pada epitel tubulus, deposit mineral dan infiltrasi sel mononuclear interstisial (Radi, 2019).

D. Meloxicam

Meloxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide) merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang banyak digunakan baik di dunia kedokteran hewan maupun manusia. Meloxicam banyak digunakan untuk terapi penyakit seperti osteoarthritis, Alzheimer's dan kanker. Akan tetapi, obat ini dapat memberikan efek samping berupa kerusakan pada ginjal (Andalib *et al.*, 2011).

1. Mekanisme kerja meloxicam

Meloxicam merupakan suatu derivat oksikam enolkarboksamida. Meskipun meloxicam menghambat COX-1 dan COX-2, meloxicam sedikit selektif COX-2. Tidak seperti kebanyakan OAINS lain, meloxicam diabsorpsi dengan lambat. Meloxicam memiliki waktu paruh relative panjang yaitu 20 jam (Mozayani dan Raymon, 2008).

Efek antiinflamasi meloxicam dipengaruhi oleh kemampuan menghambat enzim cyclooxygenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin (Engelhardt, 1994). COX mengkonversi asam arakidonat menjadi prekursor prostaglandin H_2 (PGH₂). Ada dua jenis COX yang telah diketahui yaitu COX-1 dan COX-2 (Engelen *et al.*, 2016). Enzim COX-1 dapat ditemukan disemua jaringan tubuh dan berperan mengatur prostaglandin. Sementara COX-2 dihasilkan dalam kondisi patologis pada ginjal dan endotel pembuluh darah (Ahmed *et al.*, 2015). Meloxicam lebih spesifik menghambat COX-2 dibandingkan COX-1. Efek penghambatan ini mengurangi efek samping pada saluran pencernaan. Penghambatan enzim COX-2 mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin sehingga mengurangi rasa sakit dan inflamasi (Modi *et al.*, 2012).

Kebanyakan OAINS dimetabolisme secara luas, beberapa melalui reaksi biotransformasi fase I dan II, sedangkan lainnya hanya melalui reaksi konjugasi fase II. CYP3A atau CYP2C adalah family enzim sitokrom P450 utama yang menyebabkan sebagian besar reaksi biotransformasi fase I yang melibatkan OAINS. Meskipun beberapa OAINS (dan metabolitnya)

mengalami sirkulasi enterohepatik, secara umum, eliminasi OAINS terjadi terutama melalui ekskresi ginjal (Mozayani dan Raymon, 2008).

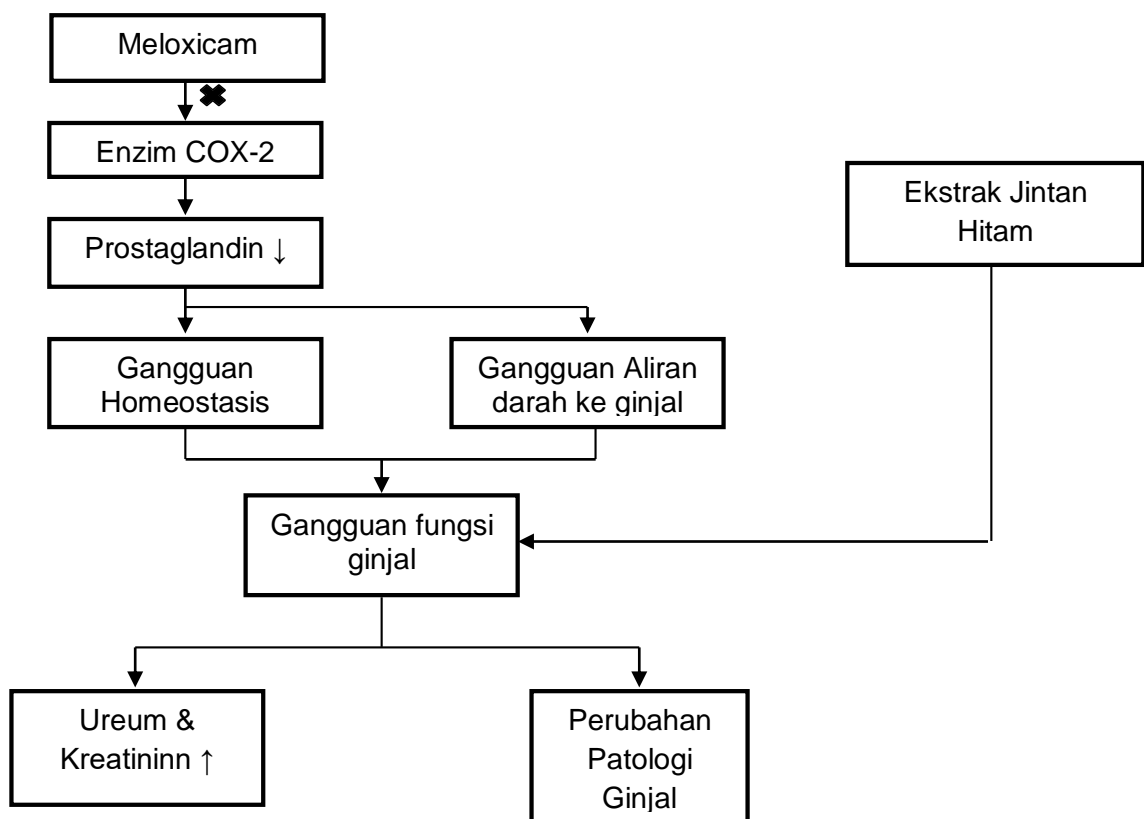
2. Toksisitas meloxicam pada ginjal

Mekanisme OAINS dalam kerusakan ginjal belum diketahui secara pasti. Krause *et al.* (2003) melaporkan OAINS dapat menyebabkan kerusakan pada mitokondria. Penelitian lain oleh Hickey *et al.* (2001) menyebutkan OAINS terlibat dalam terbentuknya *reactive oxygen species* sehingga menyebabkan stress oksidatif yang mengakibatkan kematian sel-sel ginjal. Meloxicam secara khusus dalam sebuah penelitian oleh Moreno-sanchez *et al.* (1999) dilaporkan dapat menstimulasi respirasi basal, menghambat biosintesis ATP dan menekan *mitochondrial membrane potential*.

Beberapa orang yang menderita insufisiensi ginjal akut bersifat reversible, biasanya berakhir ketika penggunaan obat dihentikan. Dasar dibalik efek ginjal ini adalah bahwa PGE₂ dan PGI₂ mempengaruhi vasodilatasi ginjal dan menghambat kerja hormon antidiuretic (ADH). Hal ini menyebabkan berkurangnya reabsorpsi air sehingga meningkatkan ekskresi air. Penghambatan biosintesis prostaglandin oleh OAINS menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan peningkatan reabsorpsi sehingga terjadi peningkatan retensi air. Tidak seperti penggunaan normal, pengobatan kronik dengan OAINS dapat menyebabkan efek merugikan yang lebih serius seperti nefritis kronis dan nekrosis papilari ginjal. Kombinasi dua

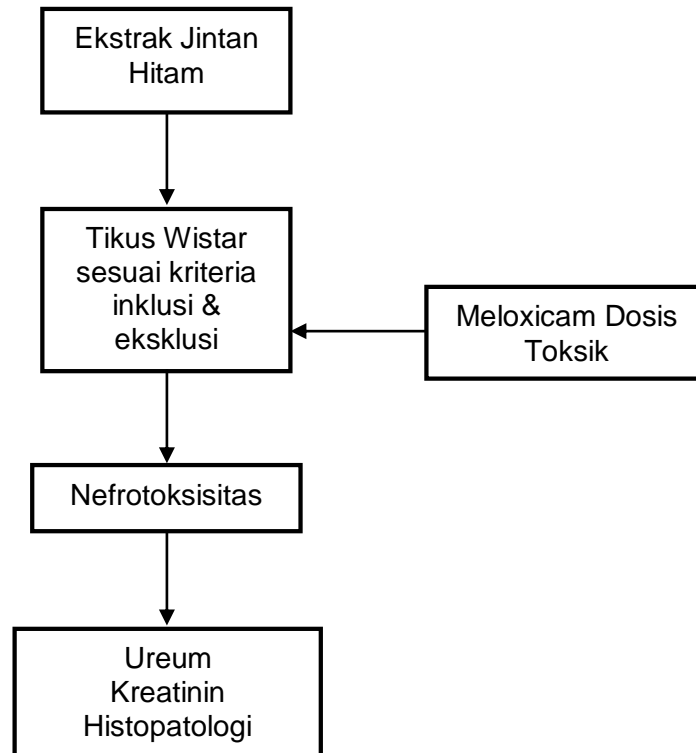
kondisi ini menyebabkan nefropati analgesik (Mozayani dan Raymon, 2008).

E. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

Variabel bebas : Ekstrak jintan hitam

Variabel tergantung : Kadar ureum dan kreatinin serta gambaran histopatologi ginjal

Variabel antara : Nefrotoksisitas

Variabel kendali : Meloxicam Dosis Toksik

G. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah ekstrak jintan hitam dapat memberikan efek protektif terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi meloxicam dosis toksik.