

**EFEKTIVITAS HABBATUSSAUDA (*Nigella sativa*) SEBAGAI
SUPRESAN NEFROTOKSISITAS PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL PADA KEJADIAN GANGGUAN
GINJAL DITINJAU DARI KADAR KREATININ**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

AQSHA ISHAM

(2008260135)

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

**EFEKTIVITAS HABBATUSSAUDA (*Nigella sativa*) SEBAGAI
SUPRESAN NEFROTOKSISITAS PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL PADA KEJADIAN GANGGUAN
GINJAL DITINJAU DARI KADAR KREATININ**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

AQSHA ISHAM

(2008260135)

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

HALAMAN PERSETUJUAN



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Aqsha Isham
NPM : 2008260135
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : KINERJA HABBATUSSAUDA (*Nigella sativa*)
SEBAGAI SUPRESAN NEFROTOKSISITAS YANG
DIINDUKSI ETILEN GLIKOL PADA KEJADIAN GANGGUAN
GINJAL DITINJAU DARI KADAR KREATININ

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 21 Februari 2024

Pembimbing,

Tanda Tangan

(dr. Isra Thristy, M. Biomed)
NIDN:

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Aqsha Isham

NPM : 2008260135

Judul Skripsi : Efektivitas Habbatussauda (*Nigella sativa*) sebagai Supresan Nefrotoksisitas pada Tikus yang Diinduksi Etilen Glikol pada Kejadian Gangguan Ginjal Ditinjau dari Kadar Kreatinin

Demikianlah pernyataan ini yang saya perbuat, untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 21 Januari 2024



Aqsha Isham



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Aqsha Isham
NPM : 2008260135
Judul : EFEKTIVITAS HABBATUSSAUDA (*NIGELLA SATIVA*) SEBAGAI SUPRESAN NEFROTOKSISITAS PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOL PADA KEJADIAN GANGGUAN GINJAL DITINJAU DARI KADAR KREATININ

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Isra Thristy, M.Biomed)

Penguji 1

(dr. Cut Mourisa, M.Biomed)

Penguji 2

(dr. Qarina Hasyala Putri, M.Biomed)

Mengetahui,



Dekan FK UMSU

(dr. Siti Mashiana Siregar, Sp.THT-KL (K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnawanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan
Tanggal: 5 Maret 2024

KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan pujian dan syukur yang mendalam kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat dan rahmat-Nya bagi penulis sehingga dapat merampungkan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Skripsi ini merupakan perjalanan panjang bagi penulis selama menempuh pendidikan kedokteran. Dengan adanya bantuan, dorongan, dukungan, dan pemikiran cemerlang dari berbagai pihak, maka skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Di kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Ayahanda yang terhormat Ir. Gita Aprial dan Bunda yang saya sayangi dan paling berjasa dalam kehidupan penulis, Bundaku Okti Susanty yang saya sayangi, terima kasih atas segala pengorbanan dan jerih payah yang ditujukan untuk kehidupan penulis, yang telah mendoakan dan memberi semangat yang tiada henti, sehingga penulis dapat merampungkan skripsi dan jenjang pendidikan ini.
2. Untuk adikku, Alya Jasmine yang selalu memberikan motivasi kepada penulis serta membantunya pada saat pengerjaan skripsi.
3. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Isra Thristy, M.Biomed sebagai pembimbing dan penasihat yang selalu meluangkan banyak waktu, tenaga, masukan, ide, dan gagasan yang baik selama pengerjaan skripsi.
5. dr. Cut Mourisa, M.Biomed sebagai penguji pertama yang telah memberikan nasihat, kritik, dan saran untuk menyempurnakan skripsi ini.
6. dr. Qarina Hasyala Putri, M.Biomed sebagai penguji kedua yang telah memberikan nasihat, kritik, dan saran untuk menyempurnakan skripsi ini.

7. dr. Nita Andriani, M.Ked(DV), Sp.DV selaku dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan saya motivasi dan arahan kepada saya.
8. Teman-teman tim penelitian saya Pramesti Aldelia dan Wina Rohana Puteri yang telah bekerja sama dan membantu saya dalam menjalankan penelitian ini setiap hari hingga selesai.
9. Sahabat-sahabat saya Mhd Abdul Azis, Muhammad Razi Iskandar, Atiqah Salsabila Aneisca, Zidan Imana Putra Fauzi, Nadhira Amilia Afifi Lubis, dan Surya Prahanda yang selalu mendukung dan menghibur.
10. Seluruh teman-teman di Fakultas Kedokteran UMSU angkatan 2020 yang selalu memberikan warna dan keceriaan yang khas pada kehidupan dan pengalaman belajar untuk penulis.
11. Serta pihak-pihak yang belum mampu saya sebutkan satu-persatu yang telah ikut serta dalam membantu pengerjaan skripsi ini.

Terima kasih atas segala kebaikan yang telah diberikan, dengan ini penulis membuat skripsi ini, Dengan harapan skripsi ini memberikan manfaat untuk perkembangan sains, khususnya di bidang ilmu kedokteran. Penulis memahami bahwa masih adanya kekurangan yang didapatkan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis meminta kritik beserta saran yang konstruktif guna tercapainya skripsi yang lebih baik.

Medan, 10 Februari 2024

Penulis

Aqsha Isham

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN
AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aqsha Isham

NPM : 2008260135

Fakultas : Kedokteran

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul **“EFEKTIVITAS HABBATUSSAUDA (*Nigella sativa*) SEBAGAI SUPRESAN NEFROTOKSISITAS PADA TIKUS YANG DIINDUKSI ETILEN GLIKOLPADA KEJADIAN GANGGUAN GINJAL DITINJAU DARI KADAR KREATININ”**, beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan tulisan, akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya perbuat dengan sebenar-benarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 10 Februari 2024

Yang Menyatakan

Aqsha Isham

Abstrak

Pendahuluan: Gagal Ginjal Akut merupakan salah satu penyakit pada ginjal yang terjadi secara akut dan reversibel, yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal seperti oliguria (volume urin di bawah 0,5 cc atau 1 cc/jam), serum kreatinin yang meningkat ($>1,5$ mg/dl), gangguan keseimbangan elektrolit, asam-basa, hingga cairan. Penyakit ini menjadi marak pada tahun 2022 yang disebabkan oleh kandungan Etilen Glikol pada obat sirup anak-anak. Etilen Glikol merupakan salah satu zat yang berbahaya bagi tubuh dan dapat menyebabkan penumpukan batu, peningkatan serum kreatinin, gangguan fungsi ginjal, hingga kematian. Maka dari itu diperlukan bahan yang dapat menurunkan toksisitas yang dibawa oleh Etilen Glikol, salah satunya habbatussauda (*Nigella sativa*) yang memiliki zat Timokuinon untuk memperbaiki fungsi ginjal akibat zat toksik tersebut. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengamati faktor supresif oleh habbatussauda terhadap nefrotoksitas yang disebabkan oleh Etilen Glikol pada tikus ditinjau dari kadar kreatininnya. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah analitik eksperimental dengan kontrol yang terbagi atas kelompok (tanpa randomisasi) dengan menggunakan rancangan *Post-test with Control Design* yaitu pengambilan sampel pada saat di akhir pemberian tindakan untuk datanya dan data dianalisis dengan perangkat lunak SPSS dengan uji Kruskal-Wallis. **Hasil:** Berdasarkan hasil uji statistik Kruskal-Wallis diperoleh $p= 0,000$ ($p \leq 0,05$) yang bermakna bahwa ada perbedaan kadar kreatinin pada setiap kelompok. **Kesimpulan:** Ada perbedaan kadar kreatinin pada setiap kelompok percobaan dan adanya penurunan kadar kreatinin setelah diberikan ekstrak habbatussauda per oral dengan sonde pada dua dosis yang berbeda.

Kata kunci: Gangguan Ginjal, Nefrotoksitas, Etilen Glikol, Habbatussauda, Kreatinin

Abstract

Introduction: Acute Renal Failure is a kidney disease that occurs acutely and is reversible, which is characterized by the decreases in kidney functions such as oliguria (urine volume below 0.5 cc or 1 cc/hour), increased serum creatinine (>1, 5 mg/dl), electrolyte, acid-base and fluid balance disorders. This disease became widespread in 2022, caused by the ethylene glycol content in children's syrup. Ethylene Glycol is a substance that is dangerous for the body and can cause the accumulation of stones, increased serum creatinine, impaired kidney function, and even death. Therefore, ingredients/substances are needed that can reduce the toxicity carried by Ethylene Glycol, one of which is black cumin (*Nigella sativa*) which contains thymoquinone to improve kidney function due to this toxic substance. **Objective:** This study aims to observe the suppressive factor of Black Seed on nephrotoxicity caused by Ethylene Glycol in rats in terms of creatinine levels. **Method:** This type of research is experimental analytical with control divided into groups (without randomization) using a Post-test with Control Design, which is taking samples at the end of the action/treatment for the data and the data is analyzed using SPSS software with the Kruskal-Wallis test. **Results:** Based on the results of the Kruskal-Wallis statistical test, $p = 0.000$ ($p \leq 0.05$) which means that there are differences in creatinine levels in each group. **Conclusion:** There are differences in creatinine levels in each experimental group and there are decreases in creatinine levels after being given black cumin extract orally with two different doses.

Keywords: Kidney Disease, Nephrotoxicity, Ethylene Glycol, Black Cumin, Creatinine

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vii
Abstrak.....	viii
Abstract.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Gagal Ginjal Akut	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Faktor Risiko.....	4
2.1.3 Patofisiologi	4
2.1.4 Kriteria dan Klasifikasi GGA Menurut KDIGO.....	6
2.2 Kreatinin	8
2.2.1 Definisi.....	8
2.2.2 Alur Sintesis.....	8
2.3 Habbatussauda (<i>Nigella sativa</i>).....	8
2.4 Etilen Glikol	9

2.4.1 Farmakokinetika Etilen Glikol	10
2.4.2 Efek Etilen Glikol pada Organ.....	10
2.5 Kerangka Teori.....	11
2.6 Kerangka Konsep	11
2.7 Hipotesis.....	11
BAB III METODE PENELITIAN	13
3.1 Definisi Operasional.....	13
3.2 Jenis Penelitian	14
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	14
3.3.1 Waktu Penelitian.....	14
3.3.2 Tempat Penelitian	14
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	15
3.4.1 Populasi.....	15
3.4.2 Sampel Penelitian	15
3.4.3 Kriteria Sampel Penelitian.....	15
3.5 Teknik Pengumpulan Data	16
3.5.1 Pengambilan Biji Jintan Hitam.....	16
3.5.2 Identifikasi Tanaman	16
3.5.3 Persiapan Bahan Uji dan Zat Induksi	16
3.5.4 Pembagian Kelompok Penelitian.....	17
3.5.5 Prosedur Penelitian	18
3.6 Pengolahan dan Analisis Data.....	19
3.7 Alur Penelitian.....	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1 Hasil Penelitian.....	23
4.2 Pembahasan	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	29
5.1 Kesimpulan.....	29
5.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	31

LAMPIRAN.....	35
----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria GGA dewasa.....	6
Tabel 2. 2 Kriteria GGA pada anak-anak dan neonatus.....	7
Tabel 3. 1 Definisi operasional	13
Tabel 3. 2 Tabel bahan dan takaran untuk uji spektrofotometri	20
Tabel 4. 1 Hasil uji deskriptif berbagai kelompok percobaan	23
Tabel 4. 2 Tabel uji normalitas dengan Shapiro-Wilk	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kerangka teori.....	11
Gambar 2. 2 Kerangka konsep.....	11
Gambar 3. 1 Alur penelitian.....	22

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal ginjal akut dalam kata lain disingkat sebagai GGA, adalah penyakit pada ginjal terjadi secara akut dan reversibel yang memiliki gejala penurunan pada fungsi ginjal, seperti oliguria (volume air seni di bawah 0,5 atau 1 cc/jam), serum kreatinin yang meningkat (di atas 1,5 mg/dl), gangguan keseimbangan elektrolit, asam-basa, hingga cairan.¹ Berdasarkan data yang didapat dari RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) di tahun 2018, kasus gagal ginjal pada penderita di atas 15 tahun di Republik Indonesia sekitar 3,8 permil (‰) dengan provinsi Kalimantan Utara sebagai provinsi dengan jumlah penderita gagal ginjal terbanyak pertama di Indonesia.²

Kinerja ginjal yang terganggu secara tiba-tiba ini disebabkan oleh umur (> 75 tahun), hipotensi (tekanan sistolik di bawah 100 mmHg), sepsis, hipovolemia, medikasi yang nefrotoksik, ikterus, gagal jantung kongestif, hingga penyakit vaskular lain.³ Pada hasil studi yang lain, sekitar 25-60% dari kasus gagal ginjal akut disebabkan oleh faktor-faktor kegagalan ginjal pra-renal seperti sindroma kardiorenal tipe 1, gangguan hepatorenal, dan obat seperti ARB (Penghambat Reseptor Angiotensin), ACE-I (Penghambat Enzim Pengonversi Angiotensin), dan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid).⁴

Penyakit ini menjadi marak pada tahun 2022 disebabkan oleh tingkat kerusakan ginjal anak yang meningkat setelah mengonsumsi obat dalam sediaan sirup yang mengandung zat Etilen Glikol di dalamnya. Etilen Glikol merupakan zat yang lazim digunakan sebagai anti-beku dalam otomotif, cairan rem hidrolik, bahan dalam tinta stempel, pelarut, bahan dalam cat, plastik, dan kosmetik.⁵ Penggunaan Etilen Glikol melebihi 100 mL atau 1-1,5 mL/KgBB atau dalam sumber lain menyebutkan di antara 1,4 sampai 1,6 ml/KgBB dapat menyebabkan efek akut pada tubuh dan diserap dengan

cepat dari saluran pencernaan dengan puncak pada plasma darah dalam waktu 1-4 jam setelah pengonsumsiannya dan terjadi efek patologis pada ginjal setelah 24-72 jam setelah paparan Etilen Glikol menurut Kruse di buku *Pedoman Mitigasi Risiko Cemaran Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) pada Pangan Olahan* oleh BPOM.⁶ Hal tersebut menyebabkan sebanyak 241 orang penderita dengan 133 laporan mortalitas dari 22 provinsi di Indonesia.⁷ Jika Etilen Glikol masuk ke tubuh manusia per oral dapat menyebabkan berbagai gangguan organ seperti organ otak, saluran pencernaan, sistem kardiovaskular, dan sistem perkemihan (ginjal). Hal ini tentunya penting dan harus diteliti dikarenakan wujud Etilen Glikol yang tidak berwarna dan tidak berbau ini dapat dimasukkan ke obat dapat menyebabkan kerusakan organ hingga kematian karena susah untuk dibedakan dengan pelarut obat lainnya.⁸

Dari penjelasan di atas, diperlukan suatu zat yang menekan nefrotoksisitas salah satunya Habbatussauda. Habbatussauda (jintan hitam) atau secara ilmiah dikenal sebagai *Nigella sativa*, merupakan tanaman bunga yang asli dari daerah Eropa Timur hingga Asia Barat, namun telah meluas di mana-mana. Tanaman yang sering dianjurkan oleh Rasulullah SAW dengan pengobatan nabawinya telah digunakan selama ratusan hingga ribuan tahun untuk menyembuhkan penyakit. Timokuinon merupakan zat yang paling penting dalam jintan hitam yang bermanfaat sebagai antimikroba, antioksidan, antikarsinogen, antiinflamasi, dan antioksidan yang hal-hal ini bersifat nefroprotektif dalam kejadian gangguan ginjal.⁹ Jintan hitam digolongkan aman dan tidak memiliki efek samping yang serius jika dikonsumsi.¹⁰

Masih sedikit sekali publikasi yang memberikan penjelasan mengenai efektivitas supresif nefrotoksisitas yang dimiliki Habbatussauda pada kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar kreatinin. Maka masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menonjolkan manfaat dan daya supresif nefrotoksisitas dalam keadaan gangguan ginjal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari penjabaran latar belakang dipaparkan bahwa rumusan masalah dalam proposal/skripsi riset ini adalah bagaimana efektivitas Habbatussauda (*Nigella sativa*) sebagai supresan nefrotoksisitas yang diinduksi Etilen Glikol pada kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar kreatinin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas habbatussauda (*Nigella sativa*) sebagai faktor supresif nefrotoksisitas dalam kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar kreatinin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai rerata kadar kreatinin pada setiap kelompok percobaan
2. Mengetahui perbandingan efektivitas dosis habbatussauda terhadap kadar kreatinin tikus percobaan

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu:

1. **Bagi Masyarakat:** Untuk meningkatkan wawasan mengenai bahaya Etilen Glikol terhadap kesehatan ginjal dan faktor supresif nefrotoksisitas yang ditawarkan oleh Habbatussauda (*Nigella sativa*).
2. **Bagi Ilmu Pengetahuan:** Melihat bagaimana pengaruh yang dibawa oleh Habbatussauda (*Nigella sativa*) sebagai supresan nefrotoksisitas dalam kejadian gangguan ginjal pada kadar kreatinin, sebagai bahan acuan/dasar untuk penelitian selanjutnya, dan sebagai bahan bacaan tambahan mengingat publikasi terkait hal ini masih sangat sedikit.
3. **Bagi Klinisi:** Sebagai bahan pertimbangan dalam menggunakan atau memproduksi bahan/zat terkait guna menggalakkan perkembangan fitofarmaka sebagai alternatif dari penanganan konvensional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal Ginjal Akut

2.1.1 Definisi

Gagal ginjal akut adalah kejadian pada ginjal yang di dalamnya terdapat penurunan yang cepat dari penyaringan oleh glomerulus yang menyebabkan keseimbangan elektrolit dan cairan yang tidak biasa dan terjadi azotemia.¹¹

2.1.2 Faktor Risiko

Faktor risiko yang melatarbelakangi terjadinya gagal ginjal akut antara lain ¹²:

- Umur (> 75 tahun)
- Sepsis
- Hipovolemia
- Gagal jantung kongestif
- Medikasi atau zat yang nefrotoksik
- Ikterus
- Penyakit vaskular
- Hipotensi (tekanan sistolik di bawah 100 mmHg)
- Media kontras berbahan iodin
- Anemia
- Diabetes mellitus

2.1.3 Patofisiologi

Gagal ginjal akut bermula dari gangguan fungsi penyaringan pada bagian glomerulus dan bagian terkait (tubula-tubula, *vasa recta*, dan lain-lain) yang biasanya

bekerja sebagai tempat penyaringan (filtrasi), reabsorpsi, sekresi, hingga ekskresi. Pada kejadian fisiologis pada glomerulus, tekanan hidrostatik (tekanan darah) mengarah keluar dari glomerulus, sedangkan tekanan osmotik koloid dan tekanan cairan mengarah ke dalam, jadi tekanan filtrasi biasanya mengarah ke tubula. Pada GGA, daya saring glomerulus atau GFR (*Glomerular Filtration Rate*) menurun yang disebabkan oleh penurunan tekanan hidrostatik dan peningkatan tekanan cairan dan tekanan osmotik koloid dari beragam penyebab, maka terjadi akumulasi kreatinin dalam serum yang dikarenakan kreatinin tidak disaring atau disekresikan ke tubulus sehingga terjadi peningkatan kadar kreatinin.¹³

Gagal ginjal akut terklasifikasi berdasarkan etiologinya menjadi 3, yaitu: (1) Pra-renal, (2) intrarenal, dan (3) paska-renal. Pada pra-renal, organ-organ yang terlibat biasanya organ yang terletak di atas ginjal, seperti jantung dan hati, pada pra-renal ini biasanya terjadi hipovolemia, penurunan *cardiac output* (syok kardiogenik), penurunan volume sirkulasi efektif (gagal jantung kongestif dan gagal hati), sehingga ketiga hal pada pra-renal ini menyebabkan aliran darah ke ginjal, lalu menyebabkan tekanan hidrostatik yang menurun, sehingga terjadi daya filtrasi yang menurun. Selain ketiga hal tadi, regulasi ginjal yang terganggu yang biasanya disebabkan oleh obat-obatan antiinflamasi yang nonsteroid (OAINS), OAINS dapat menyebabkan vasokonstriksi pada arteriol aferen sehingga tekanan hidrostatik menurun. Obat antihipertensi seperti ACE-I dan ARB menyebabkan vasodilatasi pada arteriol eferen, sehingga dapat menyebabkan tekanan hidrostatik, sehingga GFR menjadi menurun. Obat siklosporin dapat juga menyebabkan gangguan regulasi ginjal. Gangguan pada pra-renal biasanya bersifat reversibel, tetapi jika hal ini terjadi terlalu lama dapat menyebabkan cedera iskemik yang berujung kepada cedera ginjal intrarenal. Pada kejadian paska-renal, ini biasanya disebabkan oleh obstruksi atau infeksi pada traktus urinaria (batu saluran kemih, pembesaran prostat, kanker serviks, kanker buli, infeksi saluran perkemihan bawah). Obstruksi atau infeksi tersebut biasanya membuat urin naik ke atas menyebabkan cedera pada nefron yang menyebabkan serum kreatinin meningkat yang

menyebabkan cedera ginjal intrarenal. Cedera ginjal intrarenal biasanya disebabkan oleh glomerulonefritis (sindroma nefrotik), penyakit tubular (nekrosis tubular akut yang biasanya disebabkan oleh iskemia pra-renal yang lama), infeksi, dan nefrotoksin (OAINS, aminoglikosida (gentamisin), myoglobin, kristal, dan myeloma. Pada intrarenal dapat juga disebabkan oleh disebabkan oleh penyakit interstisial (nefritis interstisial akut), dan vaskular (vaskulitis).¹³

2.1.4 Kriteria dan Klasifikasi GGA Menurut KDIGO

KDIGO telah membagi tahap keparahan gagal ginjal akut menjadi 3 dengan kriterianya sebagai berikut¹⁴⁻¹⁶:

a. Untuk Dewasa

Tabel 2. 1 Kriteria GGA dewasa

Tahap Keparahan	Konsentrasi Serum Kreatinin (SKr atau SCr)	Ekskresi Air Seni
1	Kenaikan 1,5-1,9 kali lipat dalam seminggu atau $\geq 0,3$ mg/dL dalam 48 jam	$< 0,5$ ml/kg/jam selama 6 jam
2	2,0-2,9 kali lipat kenaikan	$< 0,5$ ml/kg/jam selama 12 jam
3	≥ 3 kali lipat kenaikan atau SCr ≥ 4 mg/dL dengan peningkatan akut sebanyak $\geq 0,5$ mg/dL	$< 0,3$ ml/kg/jam selama 24 jam atau anuria lebih dari 12 jam

b. Untuk Anak-Anak dan Neonatus

Tabel 2. 2 Kriteria GGA pada anak-anak dan neonatus

Tahap	Kriteria Pediatrik		Kriteria Neonatus (Modifikasi)	
	SKr	Ekskresi Urin	SKr	Ekskresi Urin
1	1,5-1,9 x kenaikan dalam 7 hari atau \geq 0,3 mg/dL kenaikan dalam waktu 48 jam	< 0,5 ml/kg/jam selama 6-12 jam	1,5-1,9 x kenaikan dalam 7 hari atau \geq 0,3 mg/dL kenaikan dalam waktu 48 jam	> 0,5 dan \leq 1 ml/kg/jam selama 24 jam
2	2,0-2,9 kali kenaikan	< 0,5 ml/kg/jam selama lebih dari 12 jam	2,0-2,9 kali kenaikan	> 0,3 dan \leq 0,5 ml/kg/jam selama 24 jam
3	\geq 3,0 kali dari garis dasar atau kenaikan SKr menjadi \geq 4,0 mg/dL atau inisiasi terapi pengganti ginjal atau penurunan eGFR menjadi < 35	< 0,3 ml/kg/jam selama lebih dari 24 jam atau anuria lebih dari 12 jam	\geq 3,0 kali dari garis dasar atau kenaikan pada SKr menjadi \geq 2,5 mg/dL atau inisiasi terapi pengganti ginjal	\leq 0,3 ml/kg/jam selama 24 jam

ml/menit per 1,73

m²

2.2 Kreatinin

2.2.1 Definisi

Kreatinin adalah produk pecahan dari diet daging dan fosfat keratin yang dijumpai pada otot rangka yang diproduksi tergantung dengan massa otot. Kreatinin yang meningkat merupakan salah satu indikator kegagalan glomerulus dalam menyaring keluar sampah dalam bentuk urin.¹⁷

2.2.2 Alur Sintesis

Kreatinin merupakan hasil akhir dari kreatin dan fosfokreatin. Hal ini bermula dari arginin yang bekerja sama dengan glisin untuk membentuk guanidinoasetat di ginjal oleh bantuan enzim amidinotransferase, lalu arginin akan diubah menjadi ornitin. Kemudian guanidinoasetat diubah menjadi kreatin di hati dengan bantuan enzim metiltransferase dengan SAM (S-Adenosilmetionin) memberikan golongan metil menjadi SAH (S-Adenosilhomosistein). Setelah itu kreatin dimetabolismekan menjadi fosfokreatin di otot melalui proses katabolisme ATP menjadi ADP+H⁺ dengan bantuan enzim kreatin kinase, lalu sebaliknya jika untuk membuat kreatinin dari fosfokreatin, maka anabolisme diperlukan (ADP → ATP). Dari proses oleh fosfokreatin dan kreatin, maka terjadi hasil akhir berupa kreatinin.¹⁸

2.3 Habbatussauda (*Nigella sativa*)

Habbatussauda merupakan tanaman obat yang bukan dari Indonesia, melainkan dari daerah Timur Tengah hingga Turki. Tanaman ini memiliki kelopak lima hingga sepuluh dan berbunga setiap tahun dan memiliki tinggi berkisar 20-30 cm. Pohon Habbatussauda memiliki batang yang majemuk maupun tunggal dengan posisi tersebar atau berhadapan. Dari itu, diambil bijinya yang berwarna putih lalu berubah menjadi

hitam setelah terpapar di udara. Bijinya berwarna hitam pipih lonjong dan bersudut dan memiliki bentuk corong. Bijinya memiliki ukuran panjang 0,2 cm dengan lebar 0,1 cm. Jintan hitam juga memiliki zat yang memiliki fungsi yang baik terhadap tubuh dari segi farmakologis, salah satunya adalah timokuinon.¹⁹ Timokuinon adalah salah satu zat yang paling esensial/penting dalam jintan hitam dikarenakan peran dalam cedera ginjal berupa aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptosis, sehingga hal itu dapat bersifat nefroprotektif dan supresif terhadap nefrotoksitas.²⁰ Untuk efek antioksidatif dari jintan hitam, jintan hitam bekerja dengan meningkatkan regulasi enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase (GPx), glutathion-S-transferase (GST), katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD), sekaligus menurunkan kadar plasma malondialdehida (MDA). Perannya dalam antiinflamasi, jintan hitam bekerja dengan menghambat faktor-faktor yang pro-inflamasi seperti nitrit oksida, nitrit oksida sintase, faktor nekrosis tumor alfa (TNF-A), interleukin-1 beta (IL-1 B), interleukin-6, dan siklooksigenase 2 (COX-2) dengan cara menghambat jalur AP-1/NF-KB. Jintan hitam juga meningkatkan kadar molekul antioksidan seperti glutathion (GSH) dan menurunkan spesies oksigen reaktif (ROS). Untuk efek antiapoptosis, jintan hitam memberikan efek seperti peningkatan ekspresi *marker* apoptotik seperti kaspase-3 dan Bax dan menurunkan ekspresi Bcl-2 pada jaringan ginjal yang mengalami karsinoma. Sedangkan pada studi lain menyatakan Bax dan kaspase-3 mengalami penurunan dan Bcl-2 mengalami peningkatan pada kasus induksi ginjal dengan cisplatin.^{21,22}

2.4 Etilen Glikol

Etilen Glikol (C₂H₆O₂) merupakan senyawa alkohol yang beracun, yang biasanya digunakan sebagai anti-beku dan dapat digunakan sebagai pelarut dalam industri otomotif hingga penerbangan. Etilen Glikol memiliki ciri khas yang jernih, kental, dan rasanya manis, hal ini juga menjadi satu kecolongan dan berakhir fatal jika tidak ditindak dengan cepat dan tanggap. Etilen Glikol dalam kejadian ini terjadi akibat metabolisme Etilen Glikol di liver dengan proses oksidasi oleh alkohol dehidrogenase dan aldehida dehidrogenase menjadi asam glikolat dengan adanya reduksi dari NAD⁺

menjadi NADH, kemudian berlanjut hingga menjadi asam glioksilat yang dioksidasi oleh asam glikolat oksidase atau laktat dehidrogenase menghasilkan glisin dan asam oksalat. Dari asam oksalat yang tertimbun di epitel tubulus ginjal akan mengakibatkan terbentuk batu oksalat (kalsium oksalat) yang berikutnya dapat menyebabkan nekrosis pada tubulus ginjal yang akhirnya menyebabkan gagal ginjal akut.²³

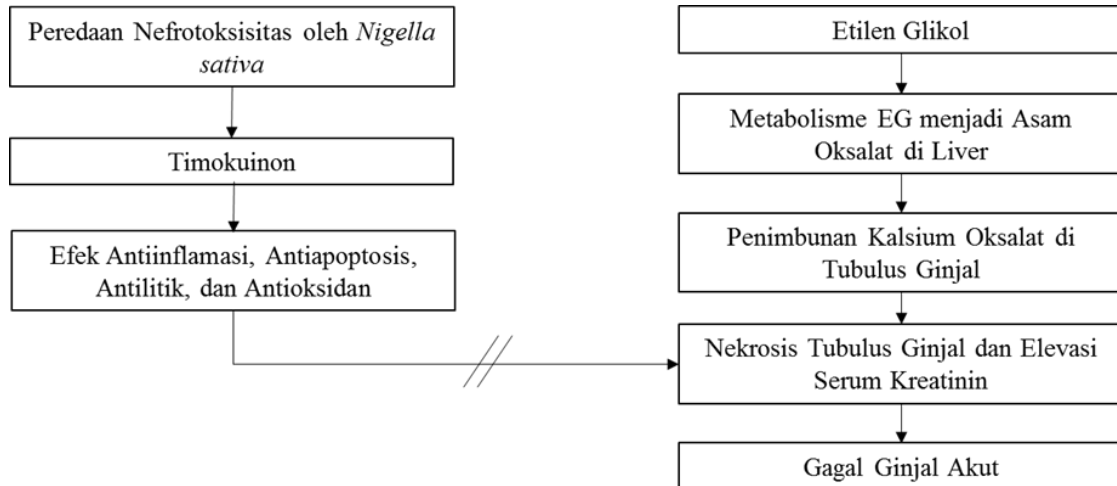
2.4.1 Farmakokinetika Etilen Glikol

Etilen Glikol dapat diserap dengan cepat melalui saluran pencernaan dengan konsentrasi serum meningkat setelah dikonsumsi. Volume distribusi sekitar 0,7 L/kg. Jika konsentrasi di bawah 250 mg/dL dapat dieliminasi dengan waktu paruh sekitar 4-6 jam dan jika konsentrasi di atas 250 mg/dL waktu eliminasi menjadi nol yaitu 10 mg/kg/jam. Ketika alkohol dehidrogenase diinhibisi dan mencegah metabolisme maka waktu paruhnya dapat menjadi lebih panjang yaitu 10-18 jam dan bergantung pada ginjal.²³

2.4.2 Efek Etilen Glikol pada Organ

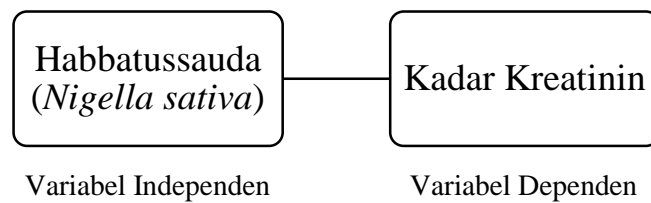
Etilen Glikol tentunya dapat berujung kepada kerusakan organ hingga kematian. Gejala-gejala awal yang muncul setelah ingesti zat tersebut dapat berupa ataksia dan inebriasi (perasaan mabuk), yang dapat dikatakan gejala awal ini lebih kurang mirip dengan gejala ingesti etanol. Setelah zat tersebut dimetabolisme maka dapat menyebabkan asidosis metabolik atau asidemia metabolik setelah lebih kurang 3-6 jam setelah ingesti. Keracunan pada persarafan (neurotoksisitas) juga dapat terjadi seperti koma, edema serebral, palsy saraf kranial, dan kejang), kardiotoxikitas juga dapat terjadi seperti takikardia dengan hipertensi atau hipotensi, distress pernafasan dan gangguan ginjal akut. Perkembangan GGA juga sangat erat kaitannya dengan hasil akhir yaitu kematian. Karena GGA merupakan penanda bahwa adanya kerusakan organ yang disebabkan oleh metabolit. Kematian jarang terjadi jika GGA tidak ada. Tanda-tanda klinis dari kematian yaitu keadaan koma, gangguan pernafasan, hipotensi dan juga kejang.²⁴

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

Hipotesis pada riset dapat dijelaskan sebagai berikut:

- H_0 : Habbatussauda (*Nigella sativa*) tidak efektif sebagai supresan nefrotoksisitas yang diinduksi Etilen Glikol pada kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar Kreatinin

- H₁: Habbatussauda (*Nigella sativa*) efektif sebagai supresan nefrotoksisitas yang diinduksi Etilen Glikol pada kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar Kreatinin

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur/Jenis	Hasil Ukur
Etilen Glikol	Senyawa alkohol yang beracun, digunakan sebagai anti-beku dan digunakan dalam industri otomotif hingga penerbangan. Memiliki rasa manis, jernih, dan kental.	Gelas Ukur	Rasio	Mililiter (ml)
Habbatussauda (<i>Nigella sativa</i>)	Dikenal sebagai jintan hitam, merupakan tanaman yang berbunga setiap tahun yang memiliki 5-10 kelopak. Bijinya berwarna hitam pipih dengan ukuran 0,2 cm	Timbangan	Rasio	Kilogram (Kg) dan Miligram (mg)

Kreatinin	Produk sampah yang dibuat dari otot yang normalnya dibuang dari darah yang disaring terlebih dahulu oleh ginjal dan dikeluarkan dalam bentuk urin.	Spektrofotometer	Rasio	Miligram per Desiliter (mg/dl) Nilai Normal (Manusia): (< 1,5 mg/dL) ¹ Nilai Normal Tikus: (0,578-1,128 mg/dL) ²⁵
-----------	--	------------------	-------	---

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian yang analitikal yang bersifat eksperimental dengan kontrol yang terbagi dari kelompok (tanpa randomisasi). Penelitian ini juga menggunakan desain/rancangan *Post-test with Control Design* yaitu pengambilan sampel untuk diperoleh datanya pada saat akhir pemberian tindakan.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Desember tahun 2023 hingga bulan Februari tahun 2024.

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan dan bertempat di Laboratorium ASPETRI, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,

Fakultas Pertanian Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi

Populasi dari penelitian ini yaitu tikus putih galur Wistar jantan dengan berat timbangan 200-300 gram dan berumur 7-8 minggu.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan adalah tikus jantan bergalur Wistar yang memenuhi syarat-syarat/kriteria sampel penelitian. Tikus Wistar ini digunakan dalam penelitian karena memiliki fungsi tubuh yang menyerupai fungsi tubuh manusia dan dikenal lebih agresif atau aktif dibanding jenis tikus lainnya (*Sprague-Dawley*). Tikus Wistar yang digunakan pada penelitian ini memiliki ciri-ciri berkepala lebar, telinga panjang, dan ekor yang pendek dari panjang badannya. Tikus ini juga dapat hidup selama 2-4 tahun dengan produksi urin sebanyak 10-15 cc (24 jam) dan daya minum sebanyak 10-15 ml/100g berat badan.²⁶

3.4.3 Kriteria Sampel Penelitian

Adapun kriteria yang harus dipenuhi pada penelitian ini, yaitu:

1. Kriteria Inklusi:
 - a) Tikus jantan berwarna putih bergalur Wistar
 - b) Berat 200-300 gram
 - c) Berumur 7-8 minggu
 - d) Tikus dalam kondisi aktif dan sehat
 - e) Tidak dijumpai kelainan anatomik
2. Kriteria Eksklusi:
 - a) Tikus yang pernah digunakan pada penelitian sebelumnya

3. Kriteria *Drop Out*:

- a) Tikus yang mati pada saat percobaan
- b) Tikus yang sakit atau cacat pada saat percobaan

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Pada penelitian ini, teknik pengumpulan data dilaksanakan dengan cara memberikan perlakuan kepada hewan coba tikus jantan galur Wistar putih, yaitu tikus tersebut dibuat ginjalnya terjadi penimbunan kalsium ginjal dan akhirnya terjadi peningkatan kadar kreatinin dengan adanya induksi Etilen Glikol 0,75% dalam air minum tikus setiap hari selama 14 hari dan dilakukan perlakuan dengan dua dosis ekstrak jintan hitam yang berbeda (500 mg/KgBB dan 700 mg/KgBB).

3.5.1 Pengambilan Biji Jintan Hitam

Biji jintan hitam diperoleh dari pembelian secara daring dan diketahui jintan hitam tersebut berasal dari Arab Saudi.

3.5.2 Identifikasi Tanaman

Biji jintan hitam melalui proses identifikasi oleh Laboratorium Tanaman Fakultas Pertanian Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk memastikan biji-biji ini merupakan spesies *Nigella sativa*.

3.5.3 Persiapan Bahan Uji dan Zat Induksi

Timbang 300 g serbuk simplisia lalu dimasukkan ke dalam wadah tertutup. Tambahkan Etanol 96% sebanyak 3 liter lalu diaduk-aduk dalam/selama 6 jam pertama. Diamkan/biarkan selama 18 jam sambil sesekali diaduk. Saring dengan menggunakan kapas dan kertas saring, tampung filtrat (maserat I).

Ulangi proses ekstraksi pada ampas dengan menggunakan Etanol 96% sebanyak 1,5 liter sehingga memperoleh maserat II. Gabung kedua maserat. Uapkan maserat

dengan menggunakan alat *rotary evaporator* pada suhu 40 °C atau penangas air sehingga diperoleh ekstrak kental.²⁷

Setelah itu dibuat larutan suspensi jintan hitam dengan konsentrasi 50 mg/ml, yaitu dengan menimbang ekstrak sebanyak 50 gram lalu masukkan 500 ml akuades hangat dan dimasukkan ke mortar lalu taburkan CMC-Na 3 gram di atas permukaan akuades, tutup dan diamkan selama 15 menit. Gerus hingga homogen dan tambah ekstrak sedikit demi sedikit sambil digerus lalu encerkan dengan akuades hingga volumenya 1000 ml. Volume masing-masing larutan suspensi pada dosis 500 mg/KgBB yaitu 2 cc dan pada dosis 700 mg/KgBB adalah 2,8 cc.

Untuk zat induksi (air Etilen Glikol 0,75%) yaitu dengan memasukkan sebanyak 7,5 ml Etilen Glikol lalu dicampur dengan akuades secukupnya hingga mencapai 1000 ml, lalu dimasukkan ke botol 1 liter.

3.5.4 Pembagian Kelompok Penelitian

Tikus-tikus tersebut dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu: K-, K+, K1, dan K2. K1 dan K2 merupakan kelompok perlakuan dengan perbedaan pada dosis perlakuannya, lebih tepatnya pada dosis pemberian ekstrak *Nigella sativa*. Tikus-tikus tersebut dibagi menurut rumus Federer dengan kalkulasi sebagai berikut:

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

$$(n-1) (4-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 5$$

$$n \geq 6$$

Dari hasil perhitungan berikut didapati 6 ekor tikus (n) untuk setiap kelompok (t) yang jika ditotalkan akan menghasilkan 24 ekor tikus. Untuk cadangan boleh ditambahkan satu tikus untuk setiap kelompok jika ada kejadian kegagalan dalam percobaan, yang memerlukan 28 ekor tikus.

3.5.5 Prosedur Penelitian

3.5.5.1 Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan untuk penelitian ini yaitu:

- Biji Jintan Hitam
- Etanol 96%
- CMC-Na
- Etilen Glikol
- Tikus Putih Galur Wistar
- Kandang Metabolik
- *Rotary Evaporator*
- Corong Buchner
- Botol Gelap
- Penghalus Biji
- Timbangan
- Natrium Tungstat
- Asam Sulfat
- Alat Sentrifugasi
- Asam Pikrat
- NaOH
- Tabung biasa

3.5.5.2 Persiapan Hewan Coba

Dilakukan proses penimbangan berat badan tikus sebelum dimasukkan ke dalam kandang. Sebanyak 28 tikus jantan galur Wistar dimasukkan ke dalam kandang hewan dan 28 tikus tersebut dibagi ke dalam 4 kandang yang berbeda, yang bermakna setiap kandang berisi 6 ekor tikus. Pada kandang sudah dilengkapi dengan lampu pijar, sekam, ventilasi yang baik, dan suasana yang tenang. Tikus juga diberi makanan

standar dan air minum melalui mulut. Mereka semua harus melalui proses aklimatisasi ini di laboratorium selama satu minggu.

3.5.5.3 Pembuatan Hewan Hiperkreatinik dan Pemberian Perlakuan

Untuk membuat hewan tersebut memiliki kadar kreatinin dalam serum darah tinggi, maka peneliti harus membuat larutan stok yang berisi air dengan larutan Etilen Glikol dengan konsentrasi 0,75% pada air minum tikus selama 14 hari, lalu untuk perlakuan dapat dijelaskan di bawah ini:

- **K- (Kontrol Negatif):** Merupakan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan zat induksi (Etilen Glikol) dan zat ekstrak (*Nigella sativa*)
- **K+ (Kontrol Positif):** Merupakan kelompok kontrol positif, yang di mana tikus-tikus pada kelompok tersebut diberikan zat induksi tanpa disertai zat ekstrak dari hari ke-1 hingga ke-14, pada hari ke-15 dan seterusnya diberikan air biasa
- **K1 (Kelompok Perlakuan 1):** Merupakan kelompok perlakuan pertama, yang di mana tikus-tikus tersebut diberikan zat induksi (hari ke-1 hingga ke-14) dan diberikan zat ekstrak dengan dosis 500 mg/kgBB²⁸ dari hari ke-15 hingga hari ke-28 per oral dengan menggunakan sonde
- **K2 (Kelompok Perlakuan 2):** Merupakan kelompok perlakuan kedua, yang di mana tikus-tikus tersebut diberikan zat induksi (hari ke-1 hingga ke-14) dan diberikan ekstrak dengan dosis 700 mg/KgBB dari hari ke-15 hingga hari ke-28 per oral dengan bantuan alat berupa sonde

3.6 Pengolahan dan Analisis Data

Serum kreatinin diambil dari aspirasi darah pada jantung atau ekor tikus, lalu diuji untuk nilainya oleh alat spektrofotometer. Berikan label 16 x 100 mm pada tabung uji bagi setiap kontrol, pada setiap tabung tambahkan 1 ml reagen natrium tungstat, 1 ml reagen asam sulfat, dan 1 ml air terdistilasi, campur dengan baik. Lalu tambahkan 1 ml

serum darah ke tabung lalu campur dan sentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 5 RPM (Revolusi Per Menit). Berikan label pada tabung uji 16 x 100 mm yang bersih untuk blanko, standar, dan setiap kontrol atau sampel yang filtratnya telah disiapkan. Tambahkan reagen/sampel ke setiap tabung sesuai tabel berikut:

Tabel 3. 2 Tabel bahan dan takaran untuk uji spektrofotometri

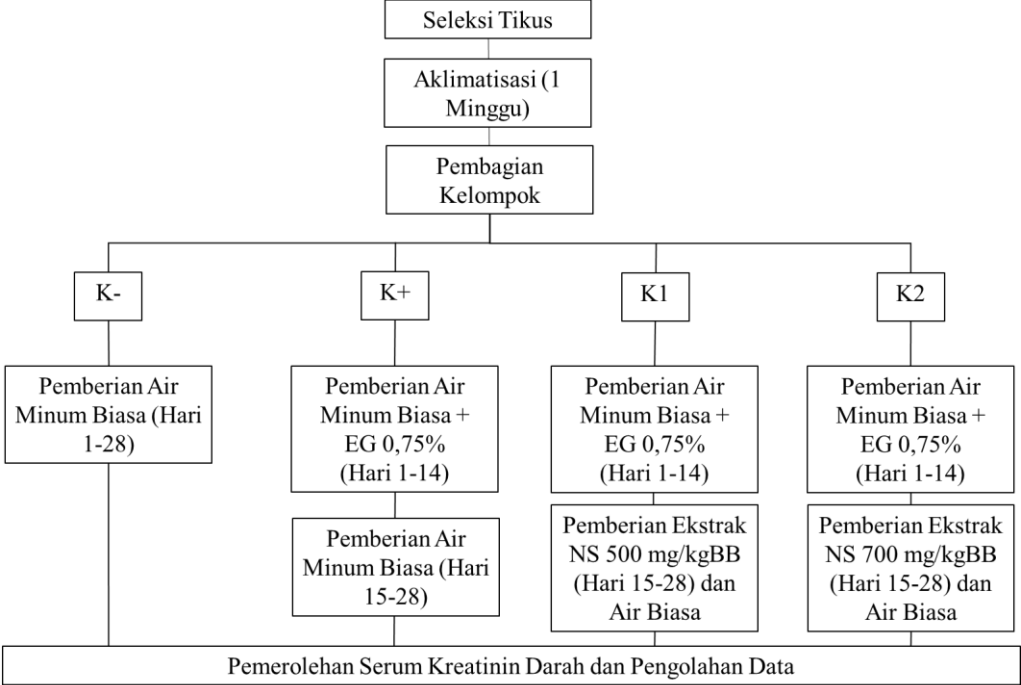
Reagen Blanko	
Bahan Baku	Takaran (ml)
Air Terdistilasi	4
Standar	0
Filtrat	0
Asam Pikrat	1
NaOH	1
Standar	
Bahan Baku	Takaran (ml)
Air Terdistilasi	3.5
Standar	0.5
Filtrat	0
Asam Pikrat	1
NaOH	1
Kontrol	
Bahan Baku	Takaran (ml)
Air Terdistilasi	2
Standar	0
Filtrat	2
Asam Pikrat	1
NaOH	1

Sampel	
Bahan Baku	Takaran (ml)
Air Terdistilasi	2
Standar	0
Filtrat	2
Asam Pikrat	1
NaOH	1

Tambahkan pereaksi asam pikrat dan NaOH secara berurutan ke semua tabung setelah semua bahan lain ditambahkan. Setiap tabung reaksi harus berisi volume akhir yang sama. Aduk rata dan diamkan selama 15 menit pada suhu kamar. Pindahkan isi tabung reaksi ke dalam kuvet yang sesuai dan baca serapannya pada 510 nm terhadap larutan kosong. Catat hasilnya dan tentukan nilai kreatinin untuk sampel kontrol dan hewan uji.²⁹

Hasil-hasil yang diperoleh akan diproses dengan program perangkat lunak (*software*) SPSS dengan menggunakan uji ANOVA satu arah yang sebelumnya harus melalui uji normalitasnya (hasil dari Shapiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50 buah) terlebih dahulu dan dilakukan uji homogenitas, lalu menggunakan uji ANOVA satu arah. Jika salah satu dari dua uji syarat untuk ANOVA satu arah seperti uji normalitas atau uji homogenitas tidak terpenuhi, maka digunakan uji alternatifnya yaitu uji nonparametrik seperti uji Kruskal-Wallis.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Setelah dilaksanakan penelitian dengan 6 ekor sampel tikus putih galur Wistar setiap kelompoknya setiap harinya selama 28 hari, disertai dengan 1 ekor tikus cadangan pada tiap-tiap kelompok. Ditemukan 2 ekor tikus yang mati pada saat percobaan, yaitu 1 tikus pada kelompok K+ pada hari ke 17 penelitian dan 1 ekor tikus dari kelompok K- pada hari pembedahan sehingga tersisa 26 tikus saja. Pemeriksaan identifikasi tanaman jintan hitam di Fakultas Pertanian Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara mengonfirmasi dari uji identifikasinya bahwa sampel biji tersebut merupakan biji jintan hitam (*Nigella sativa*). Terlaksananya penelitian ini telah disetujui berdasarkan surat keterangan lolos kaji etik yang bernomor 1120/KEPK/FKUMSU/2023 oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran UMSU.

Hasil uji deskriptif serum kreatinin tikus pada setiap kelompok disajikan sebagai berikut:

Tabel 4. 1 Hasil uji deskriptif berbagai kelompok percobaan

Kelompok	Rerata SKr \pm SD	Nilai Minimum	Nilai Maksimum
K-	0,82 \pm 0,02	0,79	0,85
K+	0,83 \pm 0,05	0,74	0,91
K1	0,51 \pm 0,03	0,46	0,56
K2	0,41 \pm 0,02	0,39	0,46

Berdasarkan tabel di atas bahwa pada kelompok K- memiliki rata-rata serum kreatinin sebesar 0,82 mg/dl dengan perolehan nilai terendah (minimum) 0,79 mg/dl dan nilai tertinggi (maksimum) sebesar 0,85 mg/dl. Pada kelompok K+ memiliki rata-rata serum

kreatinin sebesar 0,83 mg/dl dengan nilai minimum 0,74 mg/dl dan nilai maksimum sebesar 0,91 mg/dl. Untuk kelompok perlakuan K1 (ekstrak jintan hitam 500 mg/KgBB) memiliki hasil rata-rata serum kreatinin sebesar 0,51 mg/dl dengan nilai minimum 0,46 mg/dl dan nilai maksimum sebesar 0,56 mg/dl. Pada kelompok perlakuan K2 (ekstrak jintan hitam 700 mg/KgBB) diperoleh hasil rata-rata serum kreatinin sebesar 0,41 mg/dl dengan nilai minimum sebesar 0,39 mg/dl dan nilai maksimum 0,46 mg/dl.

Pada saat dianalisis data-data kadar kreatinin dengan perangkat lunak SPSS, dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk dikarenakan jumlah sampel kurang dari 50 buah ($n < 50$), hasilnya disajikan sebagai berikut:

Tabel 4. 2 Tabel uji normalitas dengan Shapiro-Wilk

Kelompok	Signifikansi ($p > 0,05$)
K-	0,020
K+	0,650
K1	0,867
K2	0,221

Pada uji Shapiro-Wilk ini dijumpai distribusi tidak normal pada kelompok K- ($p < 0,05$). Oleh karena itu, uji ANOVA satu arah tidak dapat dilaksanakan dan dilakukan uji non-parametrik yaitu uji Kruskal-Wallis.

Pada uji Kruskal-Wallis, dijumpai hasil signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang bermakna adanya perbedaan kadar serum kreatinin yang signifikan di setiap kelompok percobaan sehingga H_0 ditolak.

4.2 Pembahasan

Dari hasil penelitian yang diperoleh ini didapatkan nilai rerata kreatinin dalam kelompok K- (kelompok normal) sejumlah 0,82 mg/dl dan kelompok induksi (K+) sejumlah 0,83 mg/dl, maka nilai rerata kreatinin pada kelompok normal dan kelompok induksi tidak terlalu berbeda. Dalam hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Rolef Rumondor dan Rino Komalig yang menggunakan metode induksi dengan Etilen Glikol 0,75% selama 14 hari dan diikuti dengan perlakuan ekstrak Nusa Indah Putih, yang mendapatkan hasil yang cukup berbeda pada kelompok normal (K-) dan kelompok induksi (K+), yaitu sebesar 0,60 mg/dl pada kelompok normal dan 1.11 mg/dl pada kelompok induksi.³⁰ Perbedaan ini dapat disebabkan oleh kemungkinan faktor-faktor seperti adanya relativitas, relativitas dapat menyebabkan kadar kreatinin menjadi lain dikarenakan adanya beda produk induktan, kualitas produk induktan, kesehatan tikus, massa otot, fungsi hati, serta daya eliminasi lewat jaras gastrointestinal.

. Peneliti belum mampu meningkatkan kadar kreatinin walau sudah mengikuti metode dari penelitian sebelumnya, yang seharusnya dengan jangka waktu induksi Etilen Glikol dengan waktu 14 hari di air minum dengan konsentrasi 0,75% akan dapat meningkatkan kadar kreatinin pada tikus.^{31,32} Pada kelompok perlakuan, kelompok K1 dengan pemberian jintan hitam dengan dosis 500 mg/KgBB menghasilkan rerata serum kreatinin sebesar 0,51 mg/dl dan kelompok K2 dengan pemberian jintan hitam dengan dosis 700 mg/KgBB menghasilkan rerata serum kreatinin sebesar 0,41 mg/dl. Dari hasil ini diketahui adanya perbedaan yang cukup jauh. Dalam hal ini dapat dilihat pada rerata kreatinin pada kelompok perlakuan K1 sebesar 0,51 mg/dl dan pada kelompok K2 sebesar 0,41 mg/dl di mana nilai kedua kelompok perlakuan ini jauh dari kelompok induksi (K+) sebesar 0,83 mg/dl dengan kelompok tanpa induksi (K-) yakni sebesar 0,82 mg/dl.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa pada kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda dari ekstrak jintan hitam memiliki hasil kreatinin yang lebih rendah dibandingkan hasil kreatinin pada K+ dan K-. Dapat diartikan bahwa ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar kreatinin.

Pada kelompok K1 dan K2 diperoleh hasil rerata yang berbeda jauh dengan kelompok K+ dan K-, hal ini berarti dengan pemberian ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar serum kreatinin. Jika serum kreatinin mengalami kenaikan, diharapkan ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar serum kreatinin tersebut. Yang menjadi permasalahannya pada penelitian ini, bahwa induksi dengan Etilen Glikol 0,75% selama 14 hari tidak berhasil dalam meningkatkan kadar kreatinin tikus (merusak ginjal) sampai melebihi rentang normal karena kemungkinan faktor-faktor yang dijelaskan sebelumnya, akan tetapi dapat berhasil membuktikan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam berhasil menurunkan kadar kreatinin tikus dengan perolehan hasil yang lebih rendah dari kelompok normal dan kelompok induksi.

Dari hasil penelitian ini diperoleh bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam kadar serum kreatinin mengalami penurunan. Hal ini berarti jika kadar serum kreatinin mengalami kenaikan maka diharapkan dengan pemberian jintan hitam maka nilai serum kreatinin akan turun.

Sesuai dengan hasil penelitian di atas, dapat diartikan bahwa jintan hitam memiliki efek terhadap penurunan kadar kreatinin tikus setelah diinduksi dengan Etilen Glikol. Hal ini disebabkan karena adanya kadar timokuinon yang sering dijumpai pada jintan hitam yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antiapoptosis, dan antifibrosis pada struktur ginjal seperti glomerulus dan tubulus yang berpotensi menormalisasi parameter urin dan darah dalam diagnosis adanya gangguan ginjal.²¹ Efek antioksidatif dari jintan hitam, bekerja dengan meningkatkan regulasi enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase (GPx), glutathion-S-transferase (GST), katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD), sekaligus menurunkan kadar plasma malondialdehid

(MDA). Khasiat jintan hitam dalam antiinflamasi, jintan hitam bekerja dengan menghambat faktor-faktor yang pro-inflamasi seperti nitrit oksida, nitrit oksida sintase, faktor nekrosis tumor alfa (TNF-A), interleukin-1 beta (IL-1 B), interleukin-6, dan siklooksigenase 2 (COX-2) dengan cara menghambat jalur AP-1/NF-KB. Jintan hitam juga meningkatkan kadar molekul antioksidan seperti glutathion (GSH) dan menurunkan spesies oksigen reaktif (ROS). Untuk efek antiapoptosis, jintan hitam memberikan efek seperti peningkatan ekspresi marker apoptotik seperti kaspase-3 dan Bax dan menurunkan ekspresi Bcl-2 pada jaringan ginjal yang mengalami karsinoma. Sedangkan pada studi lain menyatakan Bax dan kaspase-3 mengalami penurunan dan Bcl-2 mengalami peningkatan pada kasus induksi ginjal dengan cisplatin.^{21,22}

Kreatinin sebagaimana yang sudah diketahui di awal, merupakan produk sampah yang tidak bisa dikeluarkan melalui glomerulus yang jika nilainya meningkat dapat dimaknai adanya kegagalan glomerulus menyaringnya sehingga menumpuk di dalam aliran darah bukan dibuang dalam bentuk urin.¹⁷

Etilen Glikol sebagaimana yang sudah diketahui sebelumnya bersifat berbahaya jika dikonsumsi, karena dapat menyebabkan tertumpuknya batu pada ginjal sehingga terjadi obstruksi dan dapat menyebabkan tubulus ginjal nekrosis. Akhir dari proses ini dapat menyebabkan gangguan pada ginjal sehingga kadar kreatinin menjadi meningkat.²³

Pada penelitian ini masih dianggap ada kekurangan/hambatannya dikarenakan pada penelitian ini hanya mengambil data pada saat akhir pemberian perlakuan saja. Rancangan penelitian ini tidak memungkinkan penelitian untuk melihat perbedaan serum kreatinin sebelum dan sesudah diberikan perlakuan seperti Etilen Glikol/tatalaksana dengan jintan hitam untuk mengonfirmasi adanya kerusakan ginjal dan pemberian induksi Etilen Glikol yang kurang panjang jangka waktu pemberiannya. Agar penelitian ini menjadi yakin akan kinerja Etilen Glikol dan/atau Jintan Hitam

dalam ginjal dapat juga dilakukan uji histopatologi maupun uji patologi klinik lain seperti pemeriksaan ureum dan urin tikus.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil di atas, penelitian ini membuktikan adanya efektivitas *Habbatussauda (Nigella sativa)* sebagai supresan nefrotoksisitas pada tikus yang diinduksi Etilen Glikol pada kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar kreatininnya.

Dapat disimpulkan juga bahwa:

- 1) Kadar serum kreatinin tikus setelah diberikan perlakuan dengan ekstrak jintan hitam dengan dua dosis yang berbeda dalam rata-rata yaitu pada dosis 500 mg/KgBB sebesar 0,51 mg/dl dan pada dosis 700 mg/KgBB sebesar 0,41 mg/dl.
- 2) Dosis ekstrak jintan hitam dengan dosis 700 mg/KgBB memiliki nilai rerata kadar kreatinin yang lebih rendah.

5.2 Saran

- 1) Diperlukan penelitian sejenis/berbeda dengan menggunakan rancangan *Pre-Post Test with Control Group* untuk melihat apakah ada perubahan kadar kreatinin yang signifikan dengan konsentrasi tertentu.
- 2) Diperlukan penelitian dengan parameter lain untuk mendukung potensi zat timokuinon ini.
- 3) Diadakan pengujian konsentrasi berbeda-beda/durasi yang berbeda dengan Etilen Glikol untuk memastikan adanya mortalitas/kerusakan organ serta untuk kepentingan etik.
- 4) Memperpanjang jangka waktu pemberian Etilen Glikol.

- 5) Diadakan pemeriksaan dengan jenis sampel lain selain darah, misalnya sampel jaringan organ atau urin.
- 6) Adanya perbanyakan publikasi yang mendukung terkait dengan kadar kreatinin setelah pemberhentian zat toksik/induktan, mekanisme jelas timokuinon terhadap organ tubuh termasuk ginjal, dan faktor lain yang menjelaskan kenaikan atau penurunan kadar kreatinin.
- 7) Adanya penelitian dengan penggunaan ekstrak jintan hitam dengan dosis yang rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gameiro J, Fonseca JA, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2018;7(10):307. doi:10.3390/JCM7100307
2. Staf RISKESDAS. *Riset Kesehatan Dasar.*; 2018.
3. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med (Northfield Il).* 2013;13(3):233.
4. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *J Clin Med.* 2023;12(1):375. doi:10.3390/JCM12010375
5. Patel R, Mistry AM, Mistry CM. Unintentional Ethylene Glycol Poisoning in an Adolescent. *Cureus.* Published online 2020:1–6. doi:10.7759/cureus.11521
6. Lukito PK, Endang R, Anisyah, Presiana D, Oktaviany Y, Fardiaz D. *Pedoman Mitigasi Risiko Cemaran Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) pada Pangan Olahan.* (Presiana D, Oktaviany Y, Yuliza N, ed.). Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2022.
7. Pratama Umar T, Jain N, Azis H. Endemic rise in cases of acute kidney injury in children in Indonesia and Gambia: what is the likely culprit and why? - ScienceDirect. *Kidney International.* Published 2023. Diakses Januari 22, 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253822010250>
8. Chopra H, Attia MS, Badshah SF, Dhama K, Emran TB. Cough syrups: silent killer of Gambian children. *Int J Surg.* 2023;109(2):150.

doi:10.1097/JS9.0000000000000057

9. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Mehrad-Majd H, Mirhafez SR. Thymoquinone Ameliorates Acute Renal Failure in Gentamicin-Treated Adult Male Rats. *Pharmacology*. 2015;96(3–4):112–117. doi:10.1159/000436975
10. Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone. *J Pharmacopuncture*. 2017;20(3):179. doi:10.3831/KPI.2017.20.021
11. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute Kidney Injury. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(1):1–17. doi:10.1038/s41572-021-00284-z
12. Chen JJ, Kuo G, Hung CC, et al. Risk factors and prognosis assessment for acute kidney injury: The 2020 consensus of the Taiwan AKI Task Force. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(7):1424–1433. doi:10.1016/J.JFMA.2021.02.013
13. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(2):85. Diakses Januari 23, 2023. /pmc/articles/PMC5198510/
14. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. *Child Kidney Dis*. 2020;24:19–26. doi:10.3339/jkspn.2020.24.1.19
15. Mantha M, Jose B, Sarkar M. *Acute Kidney Injury in Children*. Vol 1. 1 ed. Indian Academy of Pediatrics; 2022.
16. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. *Crit Care Nurse*. 2022;36(6):75–76. doi:10.4037/ccn2016170
17. Asif AA, Hussain H, Chatterjee T. Extraordinary Creatinine Level: A Case

- Report. *Cureus*. 2020;12(7). doi:10.7759/CUREUS.9076
18. Taegtmeier H, Ingwall JS. Creatine-A dispensable metabolite? *Circ Res*. 2013;112(6):878–880.
doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300974/FORMAT/EPUB
 19. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021;13(6):1784.
doi:10.3390/NU13061784
 20. Shaterzadeh-Yazdi H, Noorbakhsh M-F, Samarghandian S, Farkhondeh T. An Overview on Renoprotective Effects of Thymoquinone. *Kidney Dis*. 2018;4(2):74–82. doi:10.1159/000486829
 21. Hannan MA, Zahan MS, Sarker PP, Moni A, Ha H, Uddin MJ. Protective effects of black cumin (*Nigella sativa*) and its bioactive constituent, thymoquinone against kidney injury: An aspect on pharmacological insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16). doi:10.3390/ijms22169078
 22. Li S, Zhao Z. Thymoquinone alleviates cisplatin-induced kidney damage by reducing apoptosis in a rat model. *Heliyon*. 2024;10(2). doi:10.1016/J.HELIYON.2024.E24840
 23. Iqbal A, J. Glagola J, M. Nappe T. Ethylene Glycol Toxicity - PubMed. PubMed. Published 2022. Diakses Januari 28, 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725694/>
 24. Ghannoum M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for ethylene glycol poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Crit Care*. 2023;27(1):1–33. doi:10.1186/S13054-022-04227-2

25. Suparmin J, Pradhany RC, Musdalifah, Fatmawati D, Zainuddin NA, Nurdiana E. The Effect of Ajwa Dates Extract (*Phoenix dactylifera* L.) on The Creatinine Levels in White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Meloxicam Toxic Doses. *J Ris Vet Indones.* 2019;3(2):56–60.
26. Koolhaas JM. The Laboratory Rat. In: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: Eighth Edition.* ; 2010:311–326. doi:10.1002/9781444318777.ch22
27. Aspan R, Saragih A, Achmad A. *Farmakope Herbal Indonesia.* 2 ed. (Saragih A, Achmad A, ed.). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. doi:10.2307/jj.2430657.12
28. Alsuhaibani AMA. Effect of *Nigella sativa* against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Ital J Food Saf.* 2018;7(2):105–109. doi:10.4081/ijfs.2018.7242
29. Libretexts Staffs. Serum Creatinine (Jaffe Method) . LibreTexts Medicine. Published 6 Februari 2023. Diakses September 27, 2023. [https://med.libretexts.org/Bookshelves/Allied_Health/Book%3A_Clinical_Chemistry_-_Theory_Analysis_Correlation_\(Kaplan_and_Pesce\)/02%3A_Laboratory_Exercises/2.14%3A_Serum_Creatinine_\(Jaffe_Method\)](https://med.libretexts.org/Bookshelves/Allied_Health/Book%3A_Clinical_Chemistry_-_Theory_Analysis_Correlation_(Kaplan_and_Pesce)/02%3A_Laboratory_Exercises/2.14%3A_Serum_Creatinine_(Jaffe_Method))
30. Rumondor R, Komalig R. Antioxidant Activity Test and Effect of Ethanol Extract of Nusa Indah Putih (*Mussaenda pubescens*) against Creatinine, Uric Acid and Ureum Levels in White Rats (*Rattus novergicus*). *Indones Biodivers J.* 2022;2(1):30–35. doi:10.53682/ibj.v2i1.4932
31. Susilo J, Ulya H, Furdianti NH, Ngudi U, Ungaran W. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Apium *Graveolens* L. Terhadap Penurunan Kadar Kreatinin Dan

Ureum Serum Tikus Yang Diinduksi Etilen Glikol. *Pros Semin Nas Unimus*. 2018;1:104–113.

32. Jarald EE, Kushwah P, Edwin S, Asghar S, Patni SA. Effect of Unex on Ethylene Glycol-induced Urolithiasis in Rats. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(4):466. doi:10.4103/0253-7613.83124

LAMPIRAN

A. Surat Selesai Penelitian di Laboratorium Kesehatan Daerah



LAPORAN HASIL PENGUJIAN KIMIA KLINIK
NOMOR :008.I/0170/UPTD.Labkes/II/2024

Nama : Aqsha Isham
Alamat : Fak Kedokteran UMSU
Sample : Serum Tikus

Tgl. Penerimaan : 07 Februari 2024
Tgl. Pengujian : 07 Februari 2024
No. Lab : 0219-0244/K/II/2024

No	Kode Sampel	CREATININ (mg/dl)
1.	Kelompok Negatif	1 0.85
		2 0.80
		3 0.80
		4 0.85
		5 0.85
		6 0.79
2.	Kelompok Positif	1 0.80
		2 0.91
		3 0.85
		4 0.88
		5 0.74
		6 0.85
3	Kelompok 1	1 0.52
		2 0.49
		3 0.54
		4 0.48
		5 0.46
		6 0.52
		7 0.56
4	Kelompok 2	1 0.42
		2 0.40
		3 0.41
		4 0.41
		5 0.46
		6 0.47
		7 0.39

Medan, 12 Februari 2024
Penanggung Jawab Lab. Klinis

Dr. LISDAPANI
NIP. 19680823 200209 2 001

B. Surat Identifikasi Tanaman dari Fakultas Pertanian UMSU



LAPORAN HASIL UJI

Nama Mahasiswa : Aqsha Isham
NPM : 2008260135
Fakultas : Kedokteran UMSU
Pengujian Sample : Biji Jintan Hitam
Hasil Uji :

Dengan Hormat,

Bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi material tumbuhan yang Saudara bawa ke "Laboratorium Fakultas Pertanian" Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, adalah **BENAR** dari jenis *Nigella Sativa* L, lebih dikenal dengan nama Jintan Hitam atau Habbatus Sawda.

Demikianlah hasil identifikasi kami sampaikan untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 03 Februari 2024

Kepala Laboratorium
Agroklimatologi

Dr. Irwani, A.G.T

(Muhammad alqamari, S.P.,M.P.



Deskripsi:

Bijinya berwarna hitam pekat, biji agak keras, berbentuk limas ganda dengan kedua ujungnya meruncing, limas yang satu lebih pendek dari yang lain, bersudut 3 sampai 4, panjang 1.5 mm sampai 3,5 mm, lebar lebih kurang 1 mm-2 mm; permukaan luar berwarna hitam kecoklatan, hitam kelabu sampai hitam, berbintik-bintik, kasar, berkerut, kadang-kadang dengan beberapa rusuk membujur atau melintang.



Biji jintan hitam



Biji jintan hitam

C. Surat Selesai Penelitian di ASPETRI



PENGDA
SUMATERA UTARA

ASPETRI Asosiasi Pengobat Tradisional
Ramuan Indonesia

ITHHA Indonesian Traditional Herbal Healer Association

KEPUTUSAN MENKUMHAM RI NOMOR AHU-64.D.06.TAHUN.2010
MITRA DEPKES RI Surat Ketetapan No. BM. 0102.1.652-08/02/2006

LABORATORIUM PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN TANAMAN OBAT

Komplek Tasbi 2 Blok VI No. 57 Medan
Hp: 082273494405 / Email : saragihawaluddin@gmail.com

SURAT KETERANGAN

Nomor : 256/SKL/LPPTO/2024

Yang bertanda tangan dibawah ini, dengan ini menerangkan bahwa :

1.	Nama	Aqsha Isham
2.	NIM	2008260135
3.	Fakultas	FK-UMSU
4.	Judul Penelitian	Kinerja Habbatussauda (<i>Nigella sativa</i>) sebagai Faktor Supresan Nefrotoksitas yang Diinduksi Etilen Glikol pada Kejadian Gangguan Ginjal Ditinjau dari Kadar Kreatinin
5.	Tanggal Penelitian	9 – 12 Januari 2024

Telah menyelesaikan penelitian tersebut pada tahapan pembuatan ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat Aspetri Pengda Sumatera Utara.

Demikian disampaikan agar maklum.

Medan, 16 Januari 2024

Kepala Lab,

Drs. Awaluddin Saragih M.Si. Apt

D. Hasil Uji SPSS

Descriptives

		Kelompok Uji	Statistic	Std. Error	
Kadar Serum Kreatinin (mg/dl)	K-	Mean	.8233	.01202	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.7924	
			Upper Bound	.8542	
		5% Trimmed Mean	.8237		
		Median	.8250		
		Variance	.001		
		Std. Deviation	.02944		
		Minimum	.79		
		Maximum	.85		
		Range	.06		
		Interquartile Range	.05		
		Skewness	-.065	.845	
		Kurtosis	-3.133	1.741	
	K+	Mean	.8350	.02377	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.7739	
			Upper Bound	.8961	
5% Trimmed Mean		.8361			
Median		.8500			
Variance		.003			
Std. Deviation		.05822			
Minimum	.74				

Page 2

Descriptives

Kelompok Uji		Statistic	Std. Error	
K1	Maximum	.91		
	Range	.17		
	Interquartile Range	.09		
	Skewness	-.893	.845	
	Kurtosis	.760	1.741	
	Mean	.5150	.01455	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.4778	
		Upper Bound	.5524	
	5% Trimmed Mean	.5158		
	Median	.5200		
	Variance	.001		
	Std. Deviation	.03564		
	Minimum	.46		
	Maximum	.56		
	Range	.10		
	Interquartile Range	.06		
Skewness	-.497	.845		
Kurtosis	-.159	1.741		
K2	Mean	.4150	.00992	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.3895	
		Upper Bound	.4405	
	5% Trimmed Mean	.4139		
	Median	.4100		
	Variance	.001		
	Std. Deviation	.02429		
	Minimum	.39		
	Maximum	.46		
	Range	.07		
	Interquartile Range	.03		
	Skewness	1.507	.845	
	Kurtosis	2.887	1.741	

Tests of Normality

	Kelompok Uji	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk	
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df
Kadar Serum Kreatinin (mg/dl)	K-	.317	6	.059	.750	6
	K+	.268	6	.200 [*]	.939	6
	K1	.222	6	.200 [*]	.966	6
	K2	.252	6	.200 [*]	.869	6

Tests of Normality

	Kelompok Uji	Shapiro-...
		Sig.
Kadar Serum Kreatinin (mg/dl)	K-	.020
	K+	.650
	K1	.867
	K2	.221

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Kruskal-Wallis Test

		Ranks		
		Kelompok Uji	N	Mean Rank
Kadar Serum Kreatinin (mg/dl)	K-		6	17.67
	K+		6	19.33
	K1		6	9.42
	K2		6	3.58
	Total		24	

Test Statistics^{a,b}

	Kadar Serum Kreatinin (mg/dl)
Kruskal-Wallis H	19.720
df	3
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok Uji

E. Foto Kegiatan Penelitian



Efektivitas Habbatussauda (*Nigella Sativa*) sebagai Supresan Nefrotoksisitas pada Tikus yang Diinduksi Etilen Glikol pada Kejadian Gangguan Ginjal Ditinjau dari Kadar Kreatinin

Aqsha Isham¹, Isra Thristy²

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara¹, Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara²

Email: aqsha1902@gmail.com, isra_thristy@umsu.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Gagal Ginjal Akut merupakan salah satu penyakit pada ginjal yang terjadi secara akut dan reversibel, yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal seperti oliguria (volume urin di bawah 0,5 cc atau 1 cc/jam), serum kreatinin yang meningkat ($>1,5$ mg/dl), gangguan keseimbangan elektrolit, asam-basa, hingga cairan. Penyakit ini menjadi marak pada tahun 2022 yang disebabkan oleh kandungan Etilen Glikol pada obat sirup anak-anak. Etilen Glikol merupakan salah satu zat yang berbahaya bagi tubuh dan dapat menyebabkan penumpukan batu, peningkatan serum kreatinin, gangguan fungsi ginjal, hingga kematian. Maka dari itu diperlukan bahan yang dapat menurunkan toksisitas yang dibawa oleh Etilen Glikol, salah satunya habbatussauda (*Nigella sativa*) yang memiliki zat Timokuinon untuk memperbaiki fungsi ginjal akibat zat toksik tersebut. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengamati faktor supresif oleh habbatussauda terhadap nefrotoksisitas yang disebabkan oleh Etilen Glikol pada tikus ditinjau dari kadar kreatininnya. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah analitik eksperimental dengan kontrol yang terbagi atas kelompok (tanpa randomisasi) dengan menggunakan rancangan Post-test with Control Design yaitu pengambilan sampel pada saat di akhir pemberian tindakan untuk datanya dan data dianalisis dengan perangkat lunak SPSS dengan uji Kruskal-Wallis. **Hasil:** Berdasarkan hasil uji statistik Kruskal-Wallis diperoleh $p= 0,000$ ($p \leq 0,05$) yang bermakna

*bahwa ada perbedaan kadar kreatinin pada setiap kelompok. **Kesimpulan:** Ada perbedaan kadar kreatinin pada setiap kelompok percobaan dan adanya penurunan kadar kreatinin setelah diberikan ekstrak habbatussauda per oral dengan sonde pada dua dosis yang berbeda.*

Kata kunci: Gangguan Ginjal, Nefrotoksisitas, Etilen Glikol, Habbatussauda, Kreatinin

Abstract

Introduction: *Acute Renal Failure is a kidney disease that occurs acutely and is reversible, which is characterized by the decreases in kidney functions such as oliguria (urine volume below 0.5 cc or 1 cc/hour), increased serum creatinine (>1, 5 mg/dl), electrolyte, acid-base and fluid balance disorders. This disease became widespread in 2022, caused by the ethylene glycol content in children's syrup. Ethylene Glycol is a substance that is dangerous for the body and can cause the accumulation of stones, increased serum creatinine, impaired kidney function, and even death. Therefore, ingredients/substances are needed that can reduce the toxicity carried by Ethylene Glycol, one of which is black cumin (Nigella sativa) which contains thymoquinone to improve kidney function due to this toxic substance. **Objective:** This study aims to observe the suppressive factor of Black Seed on nephrotoxicity caused by Ethylene Glycol in rats in terms of creatinine levels. **Method:** This type of research is experimental analytical with control divided into groups (without randomization) using a Post-test with Control Design, which is taking samples at the end of the action/treatment for the data and the data is analyzed using SPSS software with the Kruskal-Wallis test. **Results:** Based on the results of the Kruskal-Wallis statistical test, $p = 0.000$ ($p \leq 0.05$) which means that there are differences in creatinine levels in each group. **Conclusion:** There are differences in creatinine levels in each experimental group and there are decreases in creatinine levels after being given black cumin extract orally with two different doses.*

Keywords: *Kidney Disease, Nephrotoxicity, Ethylene Glycol, Black Cumin, Creatinine*

Pendahuluan

Gagal ginjal akut atau disingkat sebagai GGA, merupakan penyakit pada ginjal yang terjadi secara akut dan reversibel yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal, seperti oliguria (volume air seni di bawah 0,5 atau 1 cc/jam), serum kreatinin yang meningkat (di atas 1,5 mg/dl), gangguan keseimbangan elektrolit, asam-basa, hingga cairan (Gameiro *et al.*, 2018). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018, kasus gagal ginjal pada penderita di atas 15 tahun di Republik Indonesia sekitar 3,8 permil (%) dengan provinsi Kalimantan Utara sebagai provinsi dengan jumlah penderita gagal ginjal terbanyak di Indonesia (Staf RISKESDAS, 2018).

Kinerja ginjal yang terganggu secara tiba-tiba ini disebabkan oleh umur (> 75 tahun), hipotensi (tekanan sistolik di bawah 100 mmHg), sepsis, hipovolemia, medikasi yang nefrotoksik, ikterus, gagal jantung kongestif, hingga penyakit vaskular lain (Finlay *et al.*, 2013). Pada hasil studi yang lain, sekitar 25-60% dari kasus gagal ginjal akut disebabkan oleh faktor-faktor kegagalan ginjal pra-renal seperti sindroma kardiorrenal tipe 1, gangguan hepatorenal, dan obat seperti ARB (Penghambat Reseptor Angiotensin), ACE-I

(Penghambat Enzim Penganversi Angiotensin) dan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid) (Turgut, Awad dan Abdel-Rahman, 2023).

Penyakit ini menjadi marak pada tahun 2022 disebabkan oleh tingkat kerusakan ginjal anak yang meningkat setelah mengonsumsi obat dalam sediaan sirup yang mengandung zat Etilen Glikol di dalamnya. Etilen Glikol merupakan zat yang lazim digunakan sebagai anti-beku dalam otomotif, cairan rem hidraulik, bahan dalam tinta stempel, pelarut, bahan dalam cat, plastik, dan kosmetik (Patel, Mistry dan Mistry, 2020). Penggunaan Etilen Glikol melebihi 100 mL atau 1-1,5 mL/KgBB atau dalam sumber lain menyebutkan di antara 1,4 sampai 1,6 ml/KgBB dapat menyebabkan efek akut pada tubuh dan diserap dengan cepat dari saluran pencernaan dengan puncak pada plasma darah dalam waktu 1-4 jam setelah pengonsumsiannya dan terjadi efek patologis pada ginjal setelah 24-72 jam setelah paparan Etilen Glikol menurut Kruse di buku *Pedoman Mitigasi Risiko Cemaran Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) pada Pangan Olahan* oleh BPOM (Lukito *et al.*, 2022). Hal tersebut menyebabkan sebanyak 241 orang penderita dengan 133 laporan mortalitas dari 22 provinsi di Indonesia (Pratama Umar, Jain dan Azis, 2023). Jika

Etilen Glikol masuk ke tubuh manusia per oral dapat menyebabkan berbagai gangguan organ seperti organ otak, saluran pencernaan, sistem kardiopulmoner, dan sistem perkemihan (ginjal). Hal ini tentunya penting dan harus diteliti dikarenakan wujud Etilen Glikol yang tidak berwarna dan tidak berbau ini dapat dimasukkan ke obat yang dapat menyebabkan kerusakan organ hingga kematian karena susah untuk dibedakan dengan pelarut obat lainnya (Chopra *et al.*, 2023).

Dari penjelasan di atas, diperlukan suatu zat yang menekan nefrotoksisitas salah satunya Habbatussauda. Habbatussauda (jintan hitam) atau secara ilmiah dikenal sebagai *Nigella sativa*, merupakan tanaman bunga yang asli dari daerah Eropa Timur hingga Asia Barat, namun telah meluas di mana-mana. Tanaman yang sering dianjurkan oleh Rasulullah SAW dengan pengobatan nabawinya telah digunakan selama ratusan tahun hingga ribuan tahun untuk menyembuhkan penyakit. Timokuinon merupakan zat yang paling penting dalam jintan hitam yang bermanfaat sebagai antimikroba, antioksidan, antikarsinogen, antiinflamasi, dan antioksidan yang hal-hal ini bersifat nefroprotektif dalam kejadian gangguan ginjal (Samarghandian *et al.*, 2015). Jintan hitam digolongkan aman dan

tidak memiliki efek samping yang serius jika dikonsumsi (Tavakkoli *et al.*, 2017).

Masih sedikit sekali publikasi yang memberikan penjelasan mengenai efektivitas supresif nefrotoksisitas yang dimiliki Habbatussauda pada kejadian gangguan gagal ginjal ditinjau dari kadar kreatinin. Maka masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menonjolkan manfaat dan daya supresif nefrotoksisitas dalam kejadian gangguan gagal ginjal.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian yang analitik yang bersifat eksperimental dengan kontrol yang terbagi dari kelompok (tanpa randomisasi). Penelitian ini juga menggunakan rancangan *Post-test with Control Design* yaitu pengambilan sampel untuk diperoleh datanya pada saat akhir pemberian tindakan. Penelitian ini berjalan dari bulan Desember 2023 hingga bulan Februari 2024 yang dilakukan di Laboratorium ASPETRI, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran UMSU, Fakultas Pertanian UMSU dan Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

Populasi dari penelitian ini yaitu tikus jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria sampel penelitian. Kriteria inklusi sampel penelitian berupa 1) tikus jantan putih galur Wistar, 2)

berat 200-300 gram, 3) berumur 7-8 minggu, 4) tikus dalam kondisi aktif dan sehat, dan 5) tidak dijumpai kelainan anatomik. Kriteria eksklusinya yaitu; 1) tikus yang pernah digunakan pada penelitian sebelumnya. Serta, pada kriteria *drop out* berupa 1) tikus yang mati pada saat percobaan dan 2) tikus yang sakit atau cacat pada saat percobaan.

Berdasarkan hasil dari rumus Federer untuk menentukan jumlah sampel penelitian, didapati hasilnya berjumlah 24 ekor tikus. Setelah itu dapat ditambahkan satu ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok, sehingga hasil akhirnya berjumlah 28 ekor tikus. Penjelasan terkait pengerjaan dengan berbagai kelompok percobaan dijabarkan sebagai berikut:

1. Kelompok K- (Kontrol Negatif): Mereka mendapat air minum biasa selama 28 hari dan diambil sampel darah dari jantung pada saat akhir perlakuan (hari ke-29).
2. Kelompok K+ (Kontrol Positif): Mereka mendapat air minum yang tercampur dengan Etilen Glikol 0,75% selama 14 hari pertama dan dilanjutkan dengan pemberian air minum pada 14 hari kedua. Diambil sampel darah pada saat akhir perlakuan (hari ke-29).

3. Kelompok K1 (Perlakuan 1): Mereka mendapat air minum yang tercampur dengan Etilen Glikol 0,75% selama 14 hari pertama dan dilanjutkan dengan pemberian suspensi jintan hitam dengan dosis 500 mg/KgBB (2 cc) per oral dengan sonde pada 14 hari kedua. Diambil sampel darah pada saat akhir perlakuan (hari ke-29).
4. Kelompok K2 (Perlakuan 2): Mereka mendapat air minum yang tercampur dengan Etilen Glikol 0,75% selama 14 hari pertama dan dilanjutkan dengan pemberian suspensi jintan hitam dengan dosis 700 mg/KgBB (2,8 cc) per oral dengan sonde pada 14 hari kedua. Diambil sampel darah pada saat akhir perlakuan (hari ke-29).

Setelah diperoleh sampel darah tersebut, lalu diantar sampel darah tersebut ke Laboratorium Kesehatan Daerah dengan tabung biasa sebanyak 26 tabung. Sampel-sampel darah tersebut diukur kadar kreatininnya dengan menggunakan alat spektrofotometer. Seusai pemerolehan data kadar kreatinin tikus, maka diolah hasil perolehan data tersebut dengan jaringan lunak SPSS.

Hasil dan Pembahasan

Setelah pemerolehan data kadar kreatinin pada darah tikus dari pihak laboratorium, maka dapat dijabarkan hasilnya sebagai berikut:

Tabel 1. Perolehan Kadar Kreatinin

Kelompok	Sampel	Kreatinin (mg/dL)
K-	1	0,85
	2	0,80
	3	0,80
	4	0,85
	5	0,85
	6	0,79
K+	1	0,80
	2	0,91
	3	0,85
	4	0,86
	5	0,74
	6	0,85
K1	1	0,52
	2	0,49
	3	0,54
	4	0,46
	5	0,46
	6	0,52
	7	0,56
K2	1	0,42
	2	0,40
	3	0,41

4	0,41
5	0,46
6	0,47
7	0,39

Setelah itu dilakukan uji deskriptif serum kreatinin pada masing-masing kelompok yang disajikan sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil Uji Deskriptif

Kelompok	Rerat a SKr ± SD	Nilai Minimu m	Nilai Maksimu m
K+	0,82 ± 0,02	0,79	0,85
K-	0,83 ± 0,05	0,74	0,91
K1	0,51 ± 0,03	0,46	0,56
K2	0,41 ± 0,02	0,39	0,46

Setelah didapati hasil uji deskriptifnya, maka dilakukan uji normalitas dengan menggunakan Shapiro-Wilk ($n < 50$), yang hasilnya didapatkan sebagai berikut:

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas dengan Shapiro Wilk

Kelompok	Signifikansi ($p > 0,05$)
K-	0,020
K+	0,650
K1	0,867
K2	0,221

Pada uji normalitas dengan Shapiro-Wilk ini dijumpai hasil distribusi yang tidak normal pada kelompok K- ($p < 0,05$). Oleh karena itu uji ANOVA satu arah tidak dapat digunakan dan dilakukan uji non-parametrik seperti Kruskal-Wallis sebagai penggantinya.

Pada uji Kruskal-Wallis, dijumpai hasil signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang bermakna adanya perbedaan kadar serum kreatinin yang signifikan di setiap kelompok percobaan sehingga H_0 ditolak.

Penelitian ini juga dapat dibahas bahwa berdasarkan dari penelitian ini, didapatkan nilai rerata kreatinin pada kelompok K- (kelompok normal) sejumlah 0,82 mg/dL dan kelompok induksi (K+) sejumlah 0,83 mg/dL, maka nilai rerata kreatinin pada kelompok normal dan kelompok induksi tidak terlalu berbeda. Dalam hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Rolef Rumondor dan Rino Komalig yang menggunakan metode penelitian dengan induksi dengan Etilen Glikol 0,75% selama

14 hari dan diikuti dengan pemberian perlakuan ekstrak Nusa Indah Putih, yang mendapatkan hasil yang cukup berbeda pada kelompok normal (K-) dan kelompok induksi (K+), yaitu sebesar 0,60 mg/dL pada kelompok normal dan 1,11 mg/dL pada kelompok induksi (Rumondor dan Komalig, 2022). Perbedaan ini dapat disebabkan oleh kemungkinan faktor-faktor seperti adanya relativitas, relativitas dapat menyebabkan kadar kreatinin menjadi lain dikarenakan adanya beda produk induktan, kualitas produk induktan, kesehatan tikus, massa otot, fungsi hati, serta daya eliminasi lewat jaras gastrointestinal.

Peneliti belum mampu meningkatkan kadar kreatinin walau sudah mengikuti metode dari penelitian sebelumnya, yang seharusnya dengan jangka waktu induksi Etilen Glikol dengan waktu 14 hari dengan konsentrasi 0,75% dalam air minum akan dapat meningkatkan kadar kreatinin pada tikus (Jarald *et al.*, 2011; Susilo *et al.*, 2018).

Pada kelompok perlakuan, kelompok K1 dengan pemberian jintan hitam dengan dosis 500 mg/KgBB menghasilkan rerata serum kreatinin sebesar 0,51 mg/dL dan kelompok K2 dengan pemberian dosis jintan hitam 700 mg/KgBB menghasilkan rerata serum kreatinin sebesar 0,41 mg/dL. Dari hasil ini

didapatkan perbedaan yang cukup jauh. Dalam hal ini dapat dilihat pada rerata kreatinin pada kedua kelompok perlakuan di mana nilainya jauh dari nilai rerata K- sebesar 0,82 mg/dL dan K+ sebesar 0,83 mg/dL.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa pada kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda dari ekstrak jintan hitam memiliki hasil kreatinin yang lebih rendah dibandingkan hasil kreatinin pada K+ dan K-. Dapat diartikan bahwa ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar kreatinin.

Pada kelompok K1 dan K2 diperoleh hasil rerata yang berbeda jauh dengan kelompok K+ dan K-, hal ini berarti dengan pemberian ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar serum kreatinin. Jika serum kreatinin mengalami kenaikan, diharapkan ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar kreatinin tersebut. Yang menjadi permasalahannya pada penelitian ini, bahwa induksi dengan Etilen Glikol 0,75% selama 14 hari tidak berhasil dalam meningkatkan kadar kreatinin tikus (merusak ginjal) sampai melebihi rentang normal karena kemungkinan faktor-faktor yang dijelaskan sebelumnya, akan tetapi dapat berhasil membuktikan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam berhasil menurunkan kadar

kreatinin tikus dengan perolehan hasil rerata lebih rendah dibanding kelompok normal dan kelompok induksi.

Dari hasil penelitian ini diperoleh bahwa dengan pemberian ekstrak jintan hitam kadar serum kreatinin mengalami penurunan. Hal ini berarti jika kadar serum kreatinin mengalami kenaikan maka diharapkan dengan pemberian jintan hitam maka nilai serum kreatinin akan turun.

Sesuai dengan hasil penelitian di atas, dapat diartikan bahwa jintan hitam memiliki efek terhadap penurunan kadar kreatinin tikus setelah diinduksi dengan Etilen Glikol. Hal ini disebabkan karena adanya kadar timokuinon yang sering dijumpai pada jintan hitam yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antiapoptosis, dan antifibrosis pada struktur ginjal seperti glomerulus dan tubulus yang berpotensi menormalisasi parameter urin dan darah dalam diagnosis adanya gangguan ginjal (Hannan *et al.*, 2021). Efek antioksidatif dari jintan hitam, bekerja dengan meningkatkan regulasi enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase (GPx), glutathion-S-transferase (GST), katalase (CAT) dan superoksida dismutase (SOD), sekaligus menurunkan kadar plasma malondialdehid (MDA). Khasiat jintan hitam dalam antiinflamasi, jintan hitam

bekerja dengan menghambat faktor-faktor yang pro-inflamasi seperti nitrit oksida, nitrit oksida sintase, faktor nekrosis tumor alfa (TNF-A), interleukin-1 beta (IL-1 B), interleukin-6, dan siklooksigenase 2 (COX-2) dengan cara menghambat jalur AP-1/NF-KB. Jintan hitam juga meningkatkan kadar molekul antioksidan seperti glutathion (GSH) dan menurunkan spesies oksigen reaktif (ROS). Untuk efek antiapoptosis, jintan hitam memberikan efek seperti peningkatan ekspresi marker apoptotik seperti kaspase-3 dan Bax dan menurunkan ekspresi Bcl-2 pada jaringan ginjal yang mengalami karsinoma. Sedangkan pada studi lain menyatakan Bax dan kaspase-3 mengalami penurunan dan Bcl-2 mengalami peningkatan pada kasus induksi ginjal dengan cisplatin (Hannan *et al.*, 2021; Li dan Zhao, 2024).

Kreatinin sebagaimana yang sudah diketahui di awal, merupakan produk sampah yang tidak bisa dikeluarkan melalui glomerulus yang jika nilainya meningkat dapat dimaknai adanya kegagalan glomerulus menyaringnya sehingga menumpuk di dalam aliran darah bukan dibuang dalam bentuk urin (Asif, Hussain dan Chatterjee, 2020).

Etilen Glikol sebagaimana yang sudah diketahui sebelumnya bersifat berbahaya jika dikonsumsi, karena dapat menyebabkan

tertumpuknya batu pada ginjal sehingga terjadi obstruksi dan dapat menyebabkan tubulus ginjal nekrosis. Akhir dari proses ini dapat menyebabkan gangguan pada ginjal sehingga kadar kreatinin menjadi meningkat (Iqbal, J. Glagola dan M. Nappe, 2022).

Pada penelitian ini masih dianggap ada kekurangan/hambatannya dikarenakan pada penelitian ini hanya mengambil data pada saat akhir pemberian perlakuan saja. Rancangan penelitian ini tidak memungkinkan penelitian untuk melihat perbedaan serum kreatinin sebelum dan sesudah diberikan perlakuan seperti Etilen Glikol/tatalaksana dengan jintan hitam untuk mengonfirmasi adanya kerusakan ginjal dan pemberian induksi Etilen Glikol yang kurang panjang jangka waktu pemberiannya. Agar penelitian ini menjadi yakin akan kinerja Etilen Glikol dan/atau Jintan Hitam dalam ginjal dapat juga dilakukan uji histopatologi maupun uji patologi klinik lain seperti pemeriksaan ureum dan urin tikus.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil di atas, penelitian ini membuktikan adanya efektivitas *Habbatussauda (Nigella sativa)* sebagai supresan nefrotoksisitas pada tikus yang diinduksi Etilen Glikol pada kejadian gangguan ginjal ditinjau dari kadar

kreatininnya. Serta dapat disimpulkan bahwa:

- 1) Kadar serum kreatinin tikus setelah diberikan perlakuan dengan ekstrak jintan hitam dengan dua dosis yang berbeda dalam rata-rata yaitu pada dosis 500 mg/KgBB sebesar 0,51 mg/dL dan pada dosis 700 mg/KgBB sebesar 0,41 mg/dL.
- 2) Dosis ekstrak jintan hitam dengan dosis 700 mg/KgBB memiliki nilai rerata kadar kreatinin yang lebih rendah.

Dapat juga disarankan untuk melakukan:

- 1) Penelitian sejenis/berbeda dengan menggunakan rancangan *Pre-Post Test with Control Group* untuk melihat apakah ada perubahan kadar kreatinin yang signifikan dengan konsentrasi tertentu.
- 2) Penelitian dengan parameter lain untuk mendukung potensi zat timokuinon ini.
- 3) Pengujian konsentrasi berbeda-beda/durasi yang berbeda dengan Etilen Glikol untuk memastikan adanya mortalitas/kerusakan organ serta untuk kepentingan etik.
- 4) Memperpanjang jangka waktu pemberian Etilen Glikol.

- 5) Pemeriksaan dengan jenis sampel lain selain darah, misalnya sampel jaringan organ atau urin.
- 6) Perbanyak publikasi yang mendukung terkait dengan kadar kreatinin setelah pemberhentian zat toksik/induktan, mekanisme jelas timokuinon terhadap organ tubuh termasuk ginjal, dan faktor lain yang menjelaskan kenaikan atau penurunan kadar kreatinin.
- 7) Penelitian dengan penggunaan ekstrak jintan hitam dengan dosis yang rendah.

BIBLIOGRAFI

- Asif, A. A., Hussain, H. dan Chatterjee, T. (2020) "Extraordinary Creatinine Level: A Case Report," *Cureus*, 12(7). doi: 10.7759/CUREUS.9076.
- Chopra, H. et al. (2023) "Cough syrups: silent killer of Gambian children," *International Journal of Surgery (London, England)*, 109(2), hal. 150. doi: 10.1097/JS9.000000000000057.
- Finlay, S. et al. (2013) "Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units," *Clinical Medicine*, 13(3), hal. 233.
- Gameiro, J. et al. (2018) "Acute Kidney

- Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review,” *Journal of Clinical Medicine*, 7(10), hal. 307. doi: 10.3390/JCM7100307.
- Hannan, M. A. et al. (2021) “Protective effects of black cumin (*Nigella sativa*) and its bioactive constituent, thymoquinone against kidney injury: An aspect on pharmacological insights,” *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). doi: 10.3390/ijms22169078.
- Iqbal, A., J. Glagola, J. dan M. Nappe, T. (2022) Ethylene Glycol Toxicity - PubMed, PubMed. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725694/> (Diakses: 28 Januari 2023).
- Jarald, E. E. et al. (2011) “Effect of Unex on Ethylene Glycol-induced Urolithiasis in Rats,” *Indian Journal of Pharmacology*, 43(4), hal. 466. doi: 10.4103/0253-7613.83124.
- Li, S. dan Zhao, Z. (2024) “Thymoquinone alleviates cisplatin-induced kidney damage by reducing apoptosis in a rat model,” *Heliyon*, 10(2). doi: 10.1016/J.HELIYON.2024.E24840.
- Lukito, P. K. et al. (2022) Pedoman Mitigasi Risiko Cemaran Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) pada Pangan Olahan. Diedit oleh D. Presiana, Y. Oktaviany, dan N. Yuliza. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Patel, R., Mistry, A. M. dan Mistry, C. M. (2020) “Unintentional Ethylene Glycol Poisoning in an Adolescent,” *Cureus*, hal. 1–6. doi: 10.7759/cureus.11521.
- Pratama Umar, T., Jain, N. dan Azis, H. (2023) Endemic rise in cases of acute kidney injury in children in Indonesia and Gambia: what is the likely culprit and why? - ScienceDirect, *Kidney International*. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253822010250> (Diakses: 22 Januari 2023).
- Rumondor, R. dan Komalig, R. (2022) “Antioxidant Activity Test and Effect of Ethanol Extract of *Nusa Indah Putih* (*Mussaenda pubescens*) against Creatinine, Uric Acid and Ureum Levels in White Rats (*Rattus norvegicus*),” *Indonesian Biodiversity Journal*, 2(1), hal. 30–35. doi: 10.53682/ibj.v2i1.4932.
- Samarghandian, S. et al. (2015) “Thymoquinone Ameliorates Acute Renal Failure in Gentamicin-Treated Adult Male Rats,” *Pharmacology*, 96(3–4), hal. 112–117. doi: 10.1159/000436975.

Staf RISKESDAS (2018) Riset Kesehatan Dasar. Jakarta.

Susilo, J. et al. (2018) “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Apium Graveolens L. Terhadap Penurunan Kadar Kreatinin Dan Ureum Serum Tikus Yang Diinduksi Etilen Glikol,” Prosiding Seminar Nasional Unimus, 1, hal. 104–113.

Tavakkoli, A. et al. (2017) “Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone,” Journal of Pharmacopuncture, 20(3), hal. 179. doi: 10.3831/KPI.2017.20.021.

Turgut, F., Awad, A. S. dan Abdel-Rahman, E. M. (2023) “Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis,” Journal of Clinical Medicine, 12(1), hal. 375. doi: 10.3390/JCM12010375.