

**EFEK RENOPROTEKTIF EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica Val.*)
TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

SKRIPSI

Oleh:

LUCKY IKRAM ALFATHANY

1818011081



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

ABSTRACT

EFFECT RENOPROTECTIVE IN TURMERIC EXTRACT (*Curcuma domestica Val.*) TOWARDS SPRAGUE DAWLEY RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY MEFENAMIC ACID

By

LUCKY IKRAM ALFATHANY

Background: Mefenamic acid is an NSAID often prescribed because of its wide therapeutic applications and its accessibility by the public. Mefenamic acid can also induce damage to the kidneys. Turmeric can provide a renoprotective effect because it contains curcumin which is a phenolic compound. This study was conducted to determine the renoprotective effect of turmeric extract on white rats induced with mefenamic acid.

Method: This study used an experimental method with a post-test only control group design, using primary data from measuring renal histopathological scores. Measurement of renal histopathology scores used The EGTI Histology Scoring System. The sample of this study was 20 male white rats which were divided into 5 groups. The negative control group was given standard food and drink, the positive control group was induced by mefenamic acid at a dose of 25 mg/KgBW 3 times a day for 14 days, the treatment groups (P1, P2, P3) were induced with mefenamic acid at a dose of 25 mg/KgBW 3 times a day and given turmeric extract with doses of 12.5, 25, and 50 mg for 14 days. The data was analyzed using the *Kruskal-Wallis* test.

Result: The mean histopathological scores of the rat kidneys were K- =0.44; K+ =0.93; P1=0.5; P2=0.25; P3=0.93. Data analysis of the *Kruskal-Wallis* test obtained $p = 0.014$. This was followed by the *Mann-Whitney* test which showed a significant difference between groups K+ with P2, P1 with P2 and P3, and P2 with P3 ($p < 0.05$).

Conclusion: There was a renoprotective effect of the turmeric extract (*Curcuma domestica Val.*) on the renal histopathological features of the Sprague Dawley rat (*Rattus norvegicus*) strain induced with mefenamic acid.

Keyword: *Curcumin, Mefenamic acid, NSAID, Renoprotective, Turmeric*

ABSTRAK

EFEK RENOPROTEKTIF EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica Val.*) TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT

Oleh

LUCKY IKRAM ALFATHANY

Latar Belakang: Asam mefenamat merupakan obat anti inflamasi non steroid (NSAID) yang sering diresepkan oleh dokter karena aplikasi terapeutiknya yang luas dan mudah diakses oleh masyarakat. Asam mefenamat dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Kunyit dapat memberikan efek renoprotektif karena mengandung kurkumin yang merupakan senyawa fenolik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek renoprotektif ekstrak kunyit pada tikus putih yang diinduksi asam mefenamat.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group design*, menggunakan data primer dengan mengukur skor histopatologi ginjal. Pengukuran skor histopatologi ginjal menggunakan *The EGTI Histology Scoring System*. Sampel dalam penelitian ini yaitu 20 ekor tikus. Kelompok kontrol negatif diberikan makanan dan minuman standar, kelompok kontrol positif diinduksi asam mefenamat dengan dosis 25 mg/KgBB 3 kali sehari selama 14 hari, kelompok perlakuan (P1, P2, P3) diinduksi dengan mefenamat. asam dengan dosis 25 mg/KgBB 3 kali sehari dan diberikan ekstrak kunyit dengan dosis 12,5, 25, dan 50 mg selama 14 hari. Kemudian data tersebut dianalisis menggunakan *Kruskal-Wallis*.

Hasil: Rerata skor histopatologi ginjal tikus adalah K- =0,44; K+ =0,93; P1=0,5; P2=0,25; P3=0,93. Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p = 0,014$. Dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok K+ dengan P2, P1 dengan P2 dan P3, P2 dengan P3 ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Terdapat efek renoprotektif ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

Kata Kunci: *Asam mefenamat, Kunyit, Kurkumin, NSAID, Renoprotektif*

**EFEK RENOPROTEKTIF EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica Val.*)
TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

**Oleh:
LUCKY IKRAM ALFATHANY**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi

: **EFEK RENOPROTEKTIF EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica Val.*) TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**

Nama Mahasiswa

: **Lucky Ikram Alfathany**

No. Pokok Mahasiswa

: **1818011081**

Program Studi

: **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas

: **FAKULTAS KEDOKTERAN**

MENYETUJUI

1. **Komisi Pembimbing**



dr. Nisa Karima, S.Ked, M.Sc.
NIP 198811212020122014



dr. Anggi Setiorini, S.Ked, M.Sc., AIFO-K
NIP 198802182019032007

2. **Dekan Fakultas Kedokteran**



Prof. Dr. Dyah Wulan Srinekar RW, S.K.M., M.Kes.
NIP. 197205281997022001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **dr. Nisa Karima, S.Ked, M.Sc.**



Sekretaris

: **dr. Anggi Setiorini, S.Ked, M.Sc., AIFO-K**



Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M., M.Kes.

NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **16 Juni 2022**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

Skripsi dengan judul “**EFEK RENOPROTEKTIF EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica Val.*) TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI ASAM MEFENAMAT**” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini jika dikemudian hari ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberikan sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bandar Lampung, 13 Juni 2022

Penulis



Lucky Ikram Alfathany

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Serang, 20 Februari 1999, sebagai anak pertama dari 3 bersaudara dari Bapak Maman Fathurrahman. dan Ibu Kini Marlina. Penulis memiliki satu adik laki-laki yang bernama Ardhy Mubarak Alfathany dan satu adik perempuan yang bernama Nabilia Raisa Shabrina.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Ihsaniyah Serang Banten pada tahun 2005, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDIT Al-Izzah Serang Banten pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 2 Kota Serang pada tahun 2014, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Kota Serang pada tahun 2017. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Program Studi Pendidikan Dokter pada tahun 2018 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti kegiatan lembaga kemahasiswaan, yaitu FSI Ibnu Sina tahun 2019-2021 sebagai anggota Departemen Humas periode 2019/2020.

“Ku persembahkan karyaku ini untuk kedua orang tuaku, Mamah, Papa dan kedua Adikku”

بِالْغَدَاوَةِ رَبَّهُمْ يَدْعُونَ الَّذِينَ مَعَ نَفْسِكَ وَاصْبِرْ
زِينَةَ تُرِيدُ عَنْهُمْ عَيْنَاكَ تَعْدُو وَلَا وَجْهَهُ يُرِيدُونَ وَالْعَشِيِّ
وَاتَّبَعْ ذِكْرَنَا عَنْ قَلْبِهِ أَغْفَلْنَا مَنْ تُطِيعُ وَلَا الدُّنْيَا الْحَيَاةِ
فُرْطًا أَمْرُهُ وَكَانَ هَوَاهُ

“Dan bersabarlah kamu bersama orang yang menyeru Tuhannya pada pagi dan senja hari dengan mengharap keridaan-Nya; dan janganlah kedua matamu berpaling dari mereka (karena) mengharapkan perhiasan kehidupan dunia; dan janganlah engkau mengikuti orang yang hatinya telah Kami lalaikan dari mengingat Kami, serta menuruti keinginannya dan keadaannya sudah melewati batas.”

(QS. Al Kahfi [18] : 28)

SANWACANA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih, Maha Penyayang, Maha Kuasa, pemilik seluruh alam beserta isinya, yang memberikan segala nikmat dan karunia-Nya selama penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Renoprotektif Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Asam Mefenamat”.

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, dukungan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang mendalam kepada:

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M. Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Nisa Karima, S.Ked, M.Sc. selaku Pembimbing I yang senantiasa memberikan masukan serta bimbingan, kesabaran dan motivasi yang sangat berharga bagi penulis, terima kasih atas waktu dan pelajaran yang berharga diberikan kepada penulis.
4. dr. Anggi Setiorini, S.Ked, M.Sc., AIFO-K selaku Pembimbing II yang selalu memberikan saran dan bimbingan kepada penulis, serta senantiasa memberikan motivasi serta perhatian kepada penulis.

5. Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc. selaku pembahas yang selalu memberikan masukan yang membangun guna membuat penelitian yang dilakukan menjadi lebih baik lagi.
6. dr. Oktafany, M.Pd.Ked. selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, motivasi, dan masukan selama proses perkuliahan.
7. Seluruh dosen, staf, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi.
8. Kedua orangtua tercinta Mamah saya Kini Marlina dan Papa saya Maman Fathurrahman yang sangat saya cintai dan sayangi, yang tiada henti selalu mendoakan di setiap sujudnya setiap hari, memberikan kasih sayang, perhatian, serta semangat sepanjang waktu, yang selalu menyertai setiap langkah penulis.
9. Kedua adik penulis Ardhy Mubarak Alfathany dan Nabilia Raisa Shabrina yang sangat saya sayangi, yang senantiasa mendoakan serta memberikan kasih sayang dan motivasi kepada penulis dalam kehidupan ini.
10. Sahabat-sahabat sejawat sejak maba, Okki, Pius, Afifah, Aina, Ghina, Lovina, Shelvia, Tasya, dan Yahmal yang selalu memberikan motivasi dan bantuan kepada penulis.
11. Teman-teman GH Lerr Family (Alvan, Aqil, Dhandy, Gede, Kith, Okki, Panca, Rian, Sinum) atas kebersamaan dan segala yang telah diberikan.
12. Keluarga besar kost D'Sofia (Alvan, Ariq, Archi, Anfasha, Dhani, Farhan, Okki) terima kasih atas canda-tawa, ilmu, dan pengalaman yang diberikan semoga kita semua dapat sukses dan menggapai keinginan yang diharapkan.
13. Sahabat-sahabat saya Zenitha, Dita, Arrizal, Luthfi, Zakiah, Gema, Andika yang telah memberikan dukungan kepada penulis, terimakasih banyak untuk selalu ada.
14. Teman-teman angkatan 2018 (F18RINOGEN) yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuan, dukungan, dan kebersamaannya selama proses perkuliahan.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang berlipat atas segala bantuan dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Aamiin Yaa Robbal 'Aalamiin.

Bandar Lampung, Mei 2022

Penulis

Lucky Ikram Alfathany

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Bagi Peneliti	5
1.4.2 Bagi Institusi	5
1.4.3 Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Asam Mefenamat	6
2.1.1 Definisi Asam Mefenamat	6
2.1.2 Farmakodinamik	7
2.1.3 Farmakokinetik	8
2.1.4 Mekanisme Asam Mefenamat Merusak Ginjal	10

2.2	Ginjal	15
2.2.1	Anatomi Ginjal	15
2.2.2	Histologi Ginjal	18
2.2.3	Fisiologi Ginjal	24
2.2.4	Penyakit Ginjal Akibat Asam Mefenamat	26
2.3	Kunyit (<i>Curcuma domestica Val.</i>)	28
2.3.1	Klasifikasi Tumbuhan Kunyit	28
2.3.2	Deskripsi Tumbuhan Kunyit	28
2.3.3	Kandungan Kunyit	29
2.3.4	Mekanisme Kurkumin Melindungi Ginjal	30
2.4	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Sprague Dawley	32
2.5	Kerangka Teori	34
2.6	Kerangka Konsep	35
2.7	Hipotesis	35
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		36
3.1	Desain Penelitian	36
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.3	Variabel Penelitian	37
3.3.1	Variabel Bebas	37
3.3.2	Variabel Terikat	37
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	37
3.4.1	Populasi	37
3.4.2	Sampel	37
3.5	Kelompok Perlakuan	39
3.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
3.6.1	Kriteria Inklusi	40
3.6.2	Kriteria Eksklusi	40
3.7	Definisi Operasional	41
3.8	Alat dan Bahan	42

3.8.1	Alat dalam Pembuatan Ekstrak	42
3.8.2	Alat Selama Perlakuan	42
3.8.3	Alat dalam Pembuatan Preparat Histopatologi	42
3.8.4	Bahan dalam Pembuatan Ekstrak	43
3.8.5	Bahan Selama Perlakuan	43
3.8.6	Bahan dalam Pembuatan Preparat Histopatologi	43
3.9	Prosedur Penelitian	44
3.9.1	Aklimatisasi Hewan Uji Coba	44
3.9.2	Pembuatan Ekstrak Kunyit	44
3.9.3	Pemberian Aquades, Ekstrak Kunyit, dan Asam Mefenamat	44
3.9.4	Terminasi Hewan Uji Coba	45
3.9.5	Pembuatan Preparat	46
3.9.6	Pembacaan Preparat	49
3.10	Analisis Statistika	51
3.10.1	Uji Normalitas Data	51
3.10.2	Analisis Bivariat	51
3.11	Alur Penelitian	52
3.12	<i>Ethical Clearance</i>	53
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		54
4.1	Hasil Penelitian	54
4.1.1	Gambaran Umum Penelitian.....	54
4.1.2	Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih	56
4.1.2.1	Kelompok Kontrol Negatif (K-).....	56
4.1.2.2	Kelompok Kontrol Positif (K+).....	57
4.1.2.3	Kelompok Perlakuan 1 (P1).....	58
4.1.2.4	Kelompok Perlakuan 2 (P2).....	59
4.1.2.5	Kelompok Perlakuan 3 (P3).....	60

4.1.3 Analisis	61
4.2 Pembahasan	63
4.3 Keterbatasan Penelitian	72
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	73
5.1 Kesimpulan	73
5.2 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN.....	84

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional	41
2. <i>The EGTI Histology Scoring System</i>	50
3. Hasil Skoring Pengamatan Preparat Ginjal	55
4. Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	61
5. Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	62
6. Uji <i>Mann-Whitney Post Hoc</i>	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme kerja asam mefenamat	7
2. Anatomi ginjal	15
3. Vaskularisasi ginjal	17
4. Histologi ginjal	18
5. Nefron ginjal	20
6. Histologi tubulus kontortus proksimal & distal	23
7. Struktur kimia kurkuminoid	29
8. Kerangka teori	34
9. Kerangka konsep	35
10. Alur penelitian	52
11. Gambaran histopatologi kelompok K-	56
12. Gambaran histopatologi Kelompok K+	57
13. Gambaran histopatologi Kelompok P1	58
14. Gambaran histopatologi Kelompok P2	59
15. Gambaran histopatologi Kelompok P3	60

DAFTAR SINGKATAN

Arg120	: Arginin120
ACTH	: Adrenokortikotropik
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ATN	: <i>Acute tubulointerstitial nephritis</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BNF	: <i>Buffer Neutral Formalin</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CAT	: Katalase
Cm	: <i>Centimeter</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COX-1	: Siklooksigenase 1
COX-2	: Siklooksigenase 2
CYP2C9	: <i>Cytochrome P450 2C9</i>
DAI	: <i>Disease Activity Index</i>
DSS	: <i>Dextran Sodium Sulfate</i>

ETO	: <i>Essential Turmeric Oil</i>
ETO-C	: <i>Essential Turmeric Oil-Curcumin</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLU524	: <i>Glutamin524</i>
GSH-Px	: <i>Glutation Peroksidase</i>
GST	: <i>Glutathione S-Transferase</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IP	: <i>Prostacyclin receptor</i>
L	: <i>Lebar</i>
ln	: <i>Lythic necrosis</i>
MCP	: <i>Monosit chemoattractant protein</i>
MDA	: <i>Malondialdehyd</i>
Ms	: <i>Mitochondria swelling</i>
NAPQI	: <i>N-asetil-p-benzoquinonimine</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NO	: <i>Nitrit Oksida</i>
NSAIDs	: <i>Non-Steroid AntiInflammatory Drugs</i>
OAINS	: <i>Obat antiinflamasi non-steroid</i>
P	: <i>Panjang</i>
PC	: <i>Protein Carbonyl</i>
PGD ₂	: <i>Prostaglandin D₂</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin E₂</i>

PGF ₂ <i>Alpha</i>	: Prostaglandin F ₂ <i>Alpha</i>
PGG ₂	: Prostaglandin G ₂
PGH ₂	: Prostaglandin H ₂
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂
RBF	: <i>Renal Blood Flow</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: Superoksida Dismutase
T	: Tinggi
TYR385	: Tirosin385
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TXA ₂	: <i>Thromboxan A₂</i>
μm	: <i>Micrometer</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam mefenamat adalah salah satu obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) yang memiliki sifat antiinflamasi anti-nosiseptif dan antipiretik. Obat antiinflamasi non-steroid juga obat yang sering diresepkan oleh dokter karena aplikasi terapeutiknya yang luas dan mudah dijangkau oleh masyarakat. Penggunaan OAINS dapat berlangsung dalam waktu yang panjang. Asam mefenamat digunakan sebagai pereda gejala inflamasi pada pasien-pasien dengan penyakit inflamasi kronik seperti osteoarthritis dan artritis reumatik (Wallace, 2013). Berdasarkan data Riskesdas 2013 sebanyak 103.860 rumah tangga menyimpan obat di rumah. Terdapat 20.516 rumah tangga yang menyimpan OAINS atau 19,8% dari seluruh rumah tangga yang menyimpan obat pada riset kesehatan dasar di seluruh rumah tangga di Indonesia. Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang penggunaan obat-obatan secara bebas di kalangan masyarakat pada studi yang dilakukan di Jawa Timur (Soleha *et al.*, 2018). Hal ini terjadi karena kurangnya pengetahuan tentang efek samping dan kontraindikasi dari obat-obat tersebut. Hal inipun diperparah dengan maraknya peredaran obat di luar apotek dan pelayanan kesehatan formal demi alasan penyembuhan untuk mengobati penyakit yang diderita masyarakat (Soleha *et al.*, 2018).

Asam mefenamat dapat menginduksi kerusakan ginjal yang ringan jika menggunakan dosis tunggal. Penggunaan dosis asam mefenamat yang berulang dapat menyebabkan lesi ginjal yang berat. Asam mefenamat merusak ginjal dengan cara menghambat siklooksigenase yang merupakan katalisator dalam sintesis asam arakidonat menjadi prostaglandin I₂ (PGI₂) dan prostaglandin E₂ (PGE₂) dalam glomerulus dan sel interstitial medula. Prostaglandin dapat mengurangi resistensi pembuluh darah, melebarkan pembuluh darah ginjal, dan meningkatkan perfusi organ. Penghambatan prostaglandin akan menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah sehingga pembuluh vaskuler ginjal mengalami vasokonstriksi. Hal ini akan menyebabkan insufisiensi renal iskemik (Somchit *et al.*, 2014).

Sifat farmakodinamik asam mefenamat pada dasarnya berasal dari kemampuannya untuk memblokir metabolisme asam arakidonat melalui penghambatan aktivitas siklooksigenase. Sifat toksisitas asam mefenamat selain sebagai penghambat aktivitas siklooksigenase juga berasal dari kemampuannya untuk menghasilkan metabolit reaktif yang memediasi reaksi imunologis yang merugikan di saluran pencernaan, hati, dan ginjal (Jarrar, 2020). Efek samping dari asam mefenamat contohnya adalah nyeri abdominal terutama *epigastric*, sakit kepala, mual dan anoreksia, diare, ruam kulit, dan gangguan ginjal (Cimolai, 2013).

Salah satu gangguan ginjal yang disebabkan oleh OAINS adalah gagal ginjal kronik. Gagal ginjal kronik merupakan gangguan pada ginjal yang ditandai dengan perkembangan kerusakannya progresif dan lambat, dan biasanya berlangsung selama satu tahun. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 dan 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit gagal ginjal kronis di Indonesia ≥ 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter pada tahun 2013 adalah 0,2% dan terjadi peningkatan pada tahun 2018 sebesar 0,38% (Kemenkes RI, 2018). Salah satu faktor yang diduga berhubungan dengan meningkatnya kejadian gagal ginjal kronik antara lain

penggunaan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) dan obat analgetik (Levey, 2012). Dari seluruh kejadian gagal ginjal kronik yang terjadi, 66% di antaranya terjadi akibat penggunaan OAINS (Kim, 2012)

Senyawa yang memiliki efek renoprotektif dapat mencegah terjadinya kerusakan ginjal akibat asam mefenamat. Efek renoprotektif bisa didapatkan melalui terapi farmakologis obat kimiawi, bisa juga didapatkan melalui obat-obatan herbal. Senyawa kimia yang umumnya terdapat pada obat-obatan herbal yang memiliki efek renoprotektif adalah flavonoid, saponin, fenol, polifenol, flavonol, dan isoflavon (Yang *et al.*, 2017). Tumbuhan kunyit yang memiliki nama latin *Curcuma domestica Val.* merupakan tumbuhan yang tergolong famili *Zingiberaceae*. Kunyit dapat memberikan efek renoprotektif karena mengandung kurkumin yang merupakan senyawa fenolik (Trujillo *et al.*, 2013). Pemilihan kunyit ini dikarenakan kunyit banyak digunakan pada dunia medis maupun dunia kuliner (Hewlings, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan Fan pada tahun 2017 mengenai efek renoprotektif kunyit terhadap ginjal tikus yang diberikan perlakuan pengkleman pedikel ginjal dengan klem mikroaneurisma non-traumatik sehingga terjadi reperfusi iskemik dan menyebabkan gagal ginjal akut. Terdapat perbaikan yang signifikan setelah pemberian kunyit dengan dosis 100 mg/kg dengan ditandai dengan berkurangnya kreatinin serum dan nitrogen urea darah. Pada pemeriksaan histopatologi juga ditemukan perbaikan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan larutan garam fisiologis. Zat aktif pada kunyit yang memiliki efek renoprotektif adalah kurkumin (Fan *et al.*, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan Somchit pada tahun 2014 mengenai asam mefenamat yang bersifat nefrotoksik pada ginjal tikus. Asam mefenamat dengan dosis 100 dan 200 *single doses* dan dosis 50 dan 100 selama 14 hari secara intraperitoneal. Pemberian dosis selama 14 hari terbukti meningkatkan kadar

blood urea nitrogen (BUN) yang merupakan penanda fungsi ginjal. Kadar BUN normal 20 mg/dl pada dosis 50 terjadi kenaikan 3 kali lipat dan dosis 100 terjadi kenaikan 6,5 kali lipat. Pemberian *single doses* asam mefenamat tidak ditemukan kenaikan kadar BUN. Gambaran histopatologi ginjal tikus baik pemberian *single doses* maupun dosis selama 14 hari ditemukan kerusakan histopatologi berupa nekrosis glomerulus, atrofi tubulus, dan infiltrasi sel-sel radang pada lumen tubulus (Somchit *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian tersebut, belum ada penelitian mengenai efek protektif kunyit pada gambaran histopatologi ginjal yang diinduksi asam mefenamat. Penulis bermaksud untuk meneliti efek renoprotektif ekstrak kunyit terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) mempunyai efek renoprotektif terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui efek renoprotektif pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Manfaat penelitian ini bagi peneliti yaitu untuk mendapatkan pengetahuan dan ilmu yang lebih luas mengenai efek renoprotektif pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

1.4.2 Bagi Institusi

Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penelitian ini dapat bermanfaat dalam menambah bahan kepustakaan dan bahan pembelajaran bagi para mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang manfaat kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dalam kaitannya dengan kesehatan ginjal.

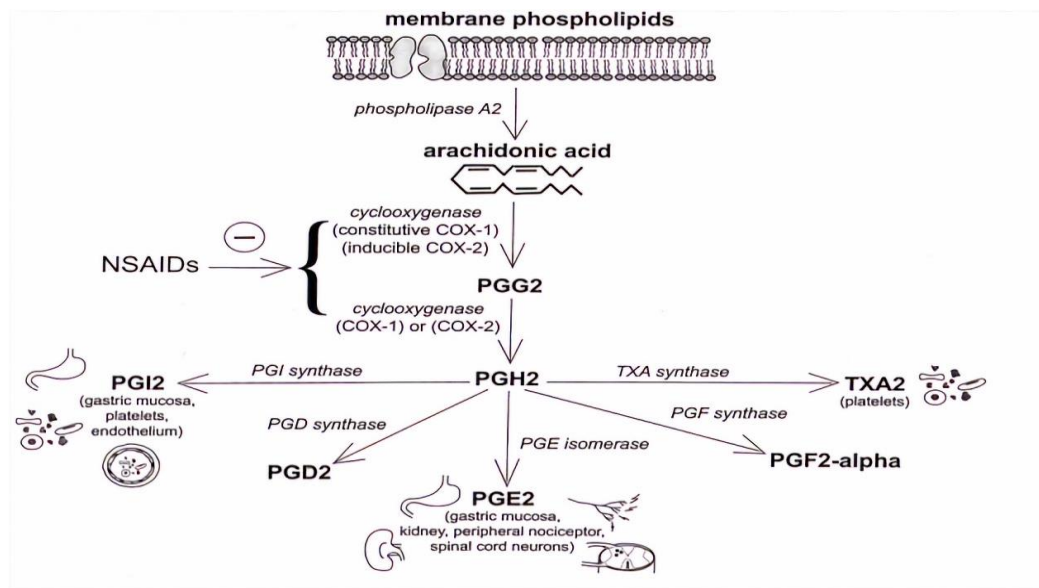
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam Mefenamat

2.1.1 Definisi Asam Mefenamat

Asam mefenamat merupakan obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) yang merupakan derivat dari asam antranilat di mana salah satu ion hidrogen yang terikat pada nitrogen digantikan oleh gugus 2,3-dimetilfenil. Asam mefenamat digunakan sebagai analgetik, antiinflamasi, dan antipiretik. Asam mefenamat menghambat aktivitas enzim siklooksigenase I dan II sehingga digolongkan sebagai OAINS COX-nonselktif, penghambatan enzim siklooksigenase I dan II menghasilkan penurunan pembentukan prekursor prostaglandin dan tromboksan. Penurunan sintesis prostaglandin yang dihasilkan, oleh prostaglandin sintase, bertanggung jawab atas efek terapeutik asam mefenamat. Asam mefenamat juga menyebabkan penurunan pembentukan sintesis tromboksan A₂, oleh tromboksan sintase, sehingga menghambat agregasi trombosit (Cimolai, 2013). Asam mefenamat dapat menyebabkan nefrotoksisitas diakibatkan turunnya produksi prostaglandin. Nefrotoksisitas sendiri merupakan keadaan ginjal mengalami toksisitas yang disebabkan oleh bahan kimia atau obat-obatan yang memiliki efek negatif pada fungsi ginjal (Eteng *et al.*, 2020).



Keterangan: NSAIDs = *Non-Steroid AntiInflammation Drugs*; TXA₂ = *Thromboxan A₂*; PGG₂ = *Prostaglandin G₂*; PGH₂ = *Prostaglandin H₂*; PGD₂ = *Prostaglandin D₂*; PGF₂-alpha = *Prostaglandin F₂ Alpha*

Gambar 1. Mekanisme kerja asam mefenamat (Katzung, 2014).

2.1.2 Farmakodinamik

Asam mefenamat diresepkan untuk mengatasi nyeri akut dikarenakan asam mefenamat mempunyai efek analgesik yang mampu mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Obat ini bekerja baik di sentral maupun perifer. Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat pembentukan prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin. Obat ini memiliki efek analgesik yang lebih tinggi dibandingkan efek antiinflamasi, dan antipiretiknya (Brunton, 2011).

Mekanisme asam mefenamat dan NSAID lain menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dengan cara berikatan dengan sisi Arginin120 (ARG120) yang merupakan “pintu masuk” dari molekul enzim COX tersebut sehingga asam arakidonat yang berasal dari membran fosfolipid jaringan tidak bisa bereaksi membentuk prostaglandin. Prostaglandin dan turunannya diproduksi dalam jumlah kecil oleh hampir semua jaringan. Mereka umumnya bekerja secara

lokal pada jaringan di mana mereka disintesis, dan mereka dengan cepat dimetabolisme menjadi produk tidak aktif di tempat kerjanya. Oleh karena itu, prostaglandin tidak bersirkulasi dalam darah dalam konsentrasi yang signifikan. Tromboksan dan leukotrien adalah lipid turunan prostaglandin yang disintesis dari prekursor yang sama dengan prostaglandin. Siklooksigenase-1 (COX-1) bertanggung jawab untuk produksi fisiologis prostanoid, sedangkan siklooksigenase-2 (COX-2) menyebabkan peningkatan produksi prostanoid yang terjadi di tempat penyakit kronis dan peradangan. COX-1 adalah enzim konstitutif yang mengatur proses seluler normal, seperti sitoproteksi lambung, homeostasis vaskular, agregasi trombosit, dan fungsi reproduksi dan ginjal. COX-2 secara konstitutif diekspresikan dalam jaringan seperti otak, ginjal, dan tulang (Whalen, 2015).

2.1.3 Farmakokinetik

Asam mefenamat diabsorpsi di lambung dan usus, kemudian obat dibawa oleh darah menuju ke tempat obat bekerja. Asam mefenamat terikat oleh protein sebanyak lebih dari 90%. Konsentrasi puncak asam mefenamat di plasma darah terjadi dalam waktu dua sampai empat jam dengan waktu paruh dua sampai empat jam (Brunton, 2011). Pada tikus waktu paruh asam mefenamat adalah $4,2 \pm 1,1$ jam (Fong *et al.*, 2015) sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Alshehri waktu paruh asam mefenamat pada tikus adalah 4.88 jam (Alshehri *et al.*, 2019). Metabolisme asam mefenamat terjadi di hepar dengan bantuan isoenzim CYP2C9 menjadi asam 3-hidroksimetil mefenamat dan terjadi oksidasi lebih lanjut menjadi asam 3-karboksimefenamat. Asam mefenamat juga diglukuronidasi secara langsung. Obat ini diekskresikan melalui urine dan feses (Brunton, 2011).

Proses absorpsi asam mefenamat via oral diserap dengan cepat oleh tubuh melalui lambung dan usus. Konsumsi asam mefenamat dengan dosis tunggal 1 gram tingkat puncak plasma rata-rata berkisar antara 10-20 mcg/mL.

Kadar puncak plasma dicapai dalam 2 sampai 4 jam dan waktu paruh eliminasi kira-kira 2 jam. Asam mefenamat dimetabolisme di hati oleh CYP2C9 menjadi asam 3-hidroksimetil mefenamat, dan bisa terjadi oksidasi lebih lanjut menjadi asam 3-karboksimefenamat (Whalen, 2015).

Distribusi obat ke seluruh tubuh dibantu dengan protein albumin darah. Asam mefenamat membentuk ikatan dengan albumin sebanyak 90%. Asam mefenamat yang berikatan dengan protein albumin darah dan dialirkan ke seluruh tubuh lalu zat aktif asam mefenamat terikat pada binding site atau situs katalis COX 1 dan 2. *Binding site* COX sendiri merupakan saluran hidrofobik panjang dan sempit yang membentang dari domain pengikatan membran ke inti enzim. Ambang saluran terdiri dari kelompok kutub seperti Arginin120 (ARG120) dan Glutamin524 (GLU524). Asam mefenamat dan NSAID lain mengikat di bagian atas saluran ini khusus di daerah dekat Tirosin385 (TYR385) dan ARG120. Asam mefenamat berinteraksi dengan ARG120 melalui gaya hidrofobik dan elektrostatik (Whalen, 2015).

Metabolisme asam mefenamat oleh enzim sitokrom P450 CYP2C9 menjadi asam 3-hidroksimetil mefenamat (Metabolit I). Dapat terjadi oksidasi lebih lanjut menjadi asam 3-karboksimefenamat (Metabolit II). Metabolit dapat mengalami glukuronidasi dan asam mefenamat juga mengalami glukuronidasi secara langsung. Tingkat puncak plasma mendekati 20 mcg/mL diamati pada 3 jam untuk metabolit hidroksi dan glukuronidanya (n= 6) setelah dosis 1 gram tunggal. Tingkat plasma puncak 8 mcg/mL diamati pada 6-8 jam untuk metabolit karboksi dan glukuronidanya (Whalen, 2015).

Sekitar lima puluh dua persen dari dosis asam mefenamat diekskresikan ke dalam urin terutama sebagai glukuronida asam mefenamat (6%), asam 3-hidroksimefenamat (25%) dan asam 3-karboksimefenamat (21%). Rute eliminasi feses mencapai 20% dari dosis, terutama dalam bentuk asam 3-karboksimefenamat tak terkonjugasi (Whalen, 2015).

Interaksi asam mefenamat dengan obat antasida membuat asam mefenamat menjadi lebih cepat terserap tetapi tidak disarankan dikonsumsi bersamaan dikarenakan terjadi peningkatan efek samping obat. Interaksi asam mefenamat dengan obat-obatan antihipertensi seperti *ACE Inhibitor*, *Angiotensin Receptor Blockers*, dan *Beta Blockers* dapat membuat efek antihipertensi berkurang dan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal atau pasien dengan usia lanjut dapat terjadi gagal ginjal akut. Interaksi asam mefenamat dengan obat-obatan, asam mefenamat dapat mengurangi efek natriuretik diuretik loop (misalnya, furosemide) dan diuretik thiazide pada beberapa pasien. Efek ini disebabkan juga oleh mekanisme NSAID itu sendiri yang menghambat pembentukan prostaglandin ginjal sehingga terjadi retensi natrium (Whalen, 2015).

2.1.4 Mekanisme Asam Mefenamat Merusak Ginjal

Ginjal adalah organ vital yang menerima curah jantung dalam jumlah yang cukup besar pada area permukaan endotel yang luas sehingga ginjal sangat rentan terhadap obat dan efek toksiknya (Katzung, 2014). Asam mefenamat dosis tunggal dapat menyebabkan kerusakan yang ringan, tetapi jika dikonsumsi dengan dosis berulang dapat menyebabkan kerusakan yang lebih berat. Kerusakan ginjal tersebut diakibatkan oleh penurunan PGI₂ dan PGE₂. PGI₂ dan PGE₂ merupakan produk dari sintesis prostaglandin yang memiliki efek vasodilatasi (Somchit *et al.*, 2014). Penurunan tersebut merupakan efek dari penghambatan yang dilakukan oleh asam mefenamat terhadap siklooksigenase. Siklooksigenase terdiri atas dua isoform yaitu

siklooksigenase 1 (COX-1) dan siklooksigenase 2 (COX-2) (Katzung, 2014). Kedua siklooksigenase tersebut berada pada kondisi tubuh yang normal. Siklooksigenase I ditemukan di pembuluh darah, sel interstisial, sel otot polos, platelet, dan sel mesothelial. Siklooksigenase 2 ditemukan di sel parenkim jaringan, kecuali pada jantung (Drożdżal *et al.*, 2021). Siklooksigenase yang dihambat akan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah PGI₂ dan PGE₂. Jika kedua prostaglandin tersebut dihambat akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Efek vasokonstriksi tersebut dapat menyebabkan suplai darah pada ginjal berkurang sehingga menyebabkan insufisiensi renal iskemik (Somchit *et al.*, 2014).

PGI₂ selain vasodilator kuat, juga memiliki efek anti thrombosis. Efek anti thrombosis berperan dalam mencegah agregasi trombosit pada dinding pembuluh darah sehingga mencegah terjadinya trombus atau penyumbatan. PGI₂ bertindak pada reseptor PGI₂ permukaan sel (IP). Reseptor IP adalah reseptor yang ditemukan pada seluruh jaringan pada tubuh dan sangat banyak ditemukan pada trombosit dan sel otot polos pembuluh darah. Aktivasi reseptor IP merangsang aktivasi adenilat siklase yang mengkatalis perubahan *Adenosine triphosphate* (ATP) menjadi *cyclic Adenosine monophosphate* (cAMP) sehingga terbentuk cAMP. Terbentuknya cAMP dilanjutkan dengan proses fosforilasi protein kinase A yang menyebabkan pengurangan kalsium pada sel trombosit. Kalsium merupakan ion yang berfungsi mengaktifkan trombosit sehingga jika kalsium berkurang maka aktivasi trombosit akan berkurang. Pengurangan aktivasi trombosit dapat menghambat terjadinya trombosis pada pembuluh darah (Bray, 2020).

Ion kalsium merupakan unsur penting dalam kontraksi otot. irama pembuluh darah bisa disesuaikan dengan zat yang merangsang pelepasan kalsium dari penyimpanan seluler sehingga menyebabkan masuknya kalsium dari luar dan merangsang sensitivitas terhadap ion kalsium. Peran penting dalam

mengatur fungsi otot adalah mempertahankan konsentrasi ion kalsium dalam rentang yang sempit dan mengatur kemampuan mereka untuk meningkat secara drastis. Peningkatan kadar kalsium intraseluler menginduksi kontraksi otot polos pembuluh darah yang dapat menyebabkan efek vasokonstriksi (Szadujkis-Szadurska *et al.*, 2012). Reduksi atau pengurangan kadar ion kalsium dapat menyebabkan efek vasodilatasi sehingga jika PGI₂ berkurang akan meningkatkan kadar ion kalsium yang berlebihan pada otot polos pembuluh darah. Peningkatan kadar tersebut dapat menyebabkan vasokonstriksi yang berlebihan sehingga aliran darah terganggu (Amberg, 2013).

Prostaglandin E₂ memberikan efek vasodilatasi dengan cara menstimulasi reseptornya yaitu glomerulus. Glomerulus mengaktifkan adenil siklase untuk membentuk cAMP. Pembentukan cAMP tersebut dapat memediasi efek vasodilator glomerulus sehingga melancarkan aliran darah ke ginjal (Ray *et al.*, 2021). Ion kalsium intraseluler merupakan ion yang berada pada membran sel otot polos pembuluh darah. Ion kalsium berfungsi memberikan efek kontraksi pada pembuluh darah melalui proses kanal kalsium. Proses kanal kalsium merupakan proses buka tutup pada membran sel untuk mengatur regulasi ion kalsium yang berada di luar sel ke dalam sel. Efek kontraksi pada pembuluh darah tersebut dapat menyebabkan efek vasokonstriksi (Amberg, 2013).

Asam arakidonat yang dikeluarkan dari fosfolipid diubah oleh siklooksigenase dalam ginjal menjadi PGI₂ dan PGE₂ yang merupakan agen vasodilatasi. Ginjal meningkatkan produksi PGI₂ dan PGE₂ untuk mengurangi resistensi vaskular ginjal yang dapat terjadi pada keadaan iskemik, vasokonstriksi, meningkatnya norepinefrin dan angiotensin II.

Walaupun ginjal memiliki mekanisme tersebut penggunaan asam mefenamat harus dihentikan untuk memperbaiki produksi COX-1 dan COX-2 (Miao *et al.*, 2013).

Kerusakan ginjal akibat asam mefenamat disebabkan struktur kimia khas asam mefenamat, yang terdiri atas asam monokarboksilat dan dua cincin aromatik, merupakan ciri khas dari zat pengurai. Pada penelitian yang dilakukan oleh Somchit kelompok tikus yang diberikan dosis tunggal asam mefenamat 100 mg/kg dan 200 mg/kg dengan pemberian intraperitoneal observasi histopatologi didapatkan nekrosis glomerulus dan pada bagian medula ginjal terjadi atrofi tubulus. Pada kelompok yang diberikan dosis selama empat belas hari dengan dosis 50 mg/kg dan 100 mg/kg pemberian secara intraperitoneal didapatkan lesi yang serupa tetapi lebih buruk dan pada kelompok dengan dosis 100 mg/kg ditemukan infiltrasi fokal sel inflamasi pada korteks ginjal (Somchit *et al.*, 2014).

Sifat asam mefenamat yang merupakan pengurai, proses pembentukan ATP dapat terhambat karena fosforilasi mitokondria terganggu oleh asam mefenamat (Jarrar *et al.*, 2020). Penipisan ATP menyebabkan terjadinya penghentian transport yang bergantung pada energi, menginduksi perubahan fungsional, dan morfologis, dan menginduksi peristiwa nekrosis (S. Li *et al.*, 2021). Proses ini dikaitkan dengan perubahan osmolalitas sel dan pembentukan spesimen oksigen reaktif yang merusak komponen multiseluler. Dilaporkan juga bahwa asam mefenamat mampu memutus proses fosforilasi oksidatif di mitokondria sehingga terjadi defisit ATP, menginduksi transisi permeabilitas membran mitokondria salah satu mekanismenya adalah pembukaan pori-pori membran mitokondria baik membran dalam dan luar proses ini dipicu oleh peningkatan kalsium dan stress oksidan. Hal itu menyebabkan pembengkakan mitokondria dan meningkatkan laju produksi radikal pro-oksidan (Boelsterli *et al.*, 2013).

Keadaan ini jika terus berlangsung dapat menyebabkan penipisan ATP dan kematian pada sel sehingga terjadi nekrosis glomerulus, degenerasi masif, inflamasi, dan atrofi tubulus dengan adanya peningkatan plasma nitrogen urea darah dan kreatinin (Choudhry *et al.*, 2019).

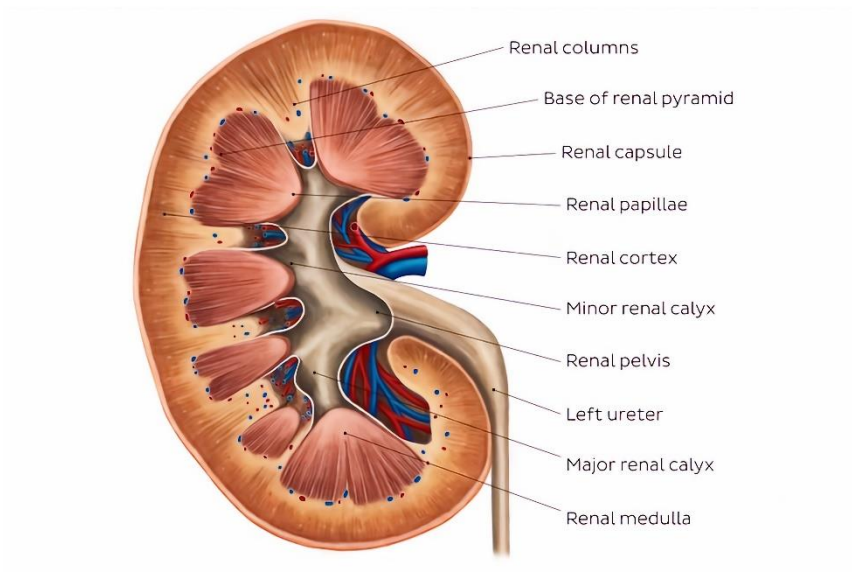
Pada penelitian yang dilakukan oleh Jarrar pemeriksaan ultrastruktur menunjukkan asam mefenamat menginduksi perubahan glomerulus, penebalan membran basal, pengelupasan podosit, dan proliferasi sel mesangial bersama dengan perubahan lisosom dan kerusakan mitokondria. Pengelupasan podosit dapat menunjukkan pengurangan jumlah celah filtrasi dan proliferasi sel mesangial berkontribusi pada integritas glomerulus yang mempengaruhi filtrasi dan ketahanan kapiler glomerulus. Pada kelompok tikus yang diberikan asam mefenamat dengan liposom *Tween-80* menginduksi lebih banyak sel tubulus yang mengalami kerusakan karena terjadi apoptosis, *autophagy*, dan *nucleophagy* dibandingkan kerusakan akibat pemberian asam mefenamat (Jarrar *et al.*, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Thanh pemberian asam mefenamat dengan dosis 75 mg/KgBB, 150 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB per hari melalui oral selama 11 hari. Pada semua dosis asam mefenamat yang diberikan dilakukan pengamatan histopatologi dan ditemukan pada bagian *papila* dan medula ginjal mengalami nekrosis. Hal ini disebabkan karena berkurangnya produksi prostaglandin menyebabkan vasokonstriksi pada aliran darah meduler ginjal. (Thanh. *et al.*, 2001).

2.2 Ginjal

2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal adalah sepasang organ berbentuk seperti kacang dengan dimensi 12 x 6 x 3 cm (P x L x T) dan terletak di retroperitoneal primer (ekstraperitoneal) di spatium retroperitoneale abdominalis di antara vertebra torakalis dua belas dan lumbal ketiga, letak organ ini terlindung sebagian oleh pasangan iga kesebelas dan keduabelas (Tortora, 2016). Ginjal kanan terletak lebih rendah daripada ginjal kiri karena adanya lobus hati pada superior ginjal kanan (Snell, 2012). Pada margo medial masing-masing ginjal yang berbentuk cekung, terdapat hilum renalis terletak setinggi corpus vertebrae lumbalis I atau II. Ginjal umumnya tidak sejajar dengan bidang frontal dengan bagian kutub atas ginjal terletak lebih dekat satu sama lain dan bagian kutub bawah saling berjauhan, hal ini membuat posisi hilum lebih optimal sebagai tempat terletaknya vena renalis, dua cabang arteria renalis, ureter, dan cabang ketiga arteri renalis. Pembuluh-pembuluh limfatik dan serabut-serabut limfatik juga berada pada hilum. Hilum renalis meluas ke rongga yang lebih besar yang disebut sinus renalis (Schunke, 2016).



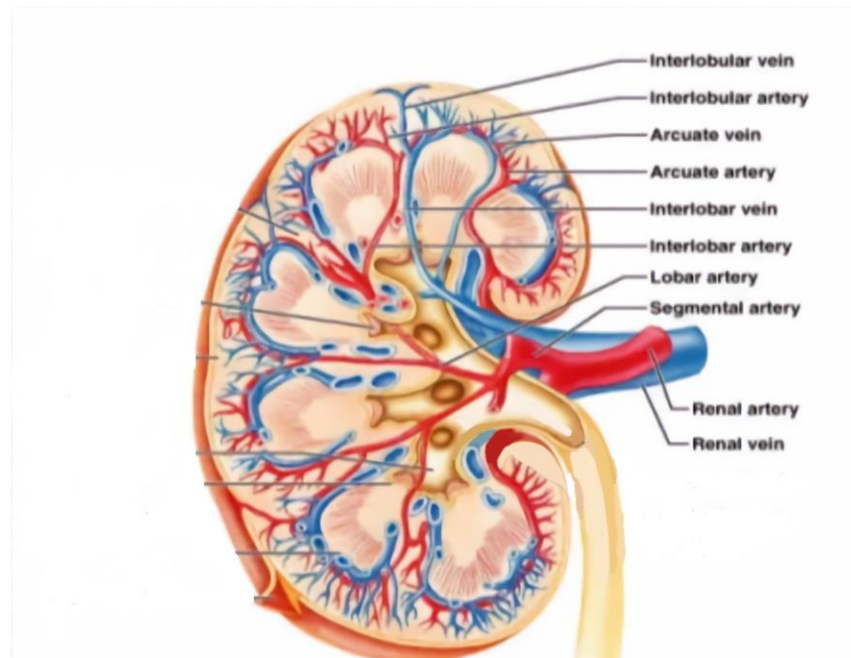
Gambar 2. Anatomi ginjal (Schunke, 2016).

Ginjal memiliki tiga bantalan yang diurutkan dari lapisan terdalam sampai terluar. Pada bagian terdalam terdapat kapsula fibrosa renalis adalah lembaran jaringan ikat yang ireguler, padat, halus, dan transparan serta berhubungan langsung dengan lapisan luar ureter. Lapisan ini berfungsi sebagai sawar terhadap trauma dan mempertahankan bentuk ginjal, lapisan ini berada di dalam kapsula adiposa. Kapsula adiposa adalah massa lemak yang mengelilingi lapisan kapsula fibrosa renalis dan berfungsi untuk melindungi ginjal dari trauma dan mempertahankan posisi ginjal pada tempatnya di dalam rongga abdomen. Kapsula adiposa dibungkus oleh bantalan ginjal terluar yaitu fascia renalis, fascia renalis terdiri atas dua lembar, lembar prerenal di belakang peritoneum parietale dan lembar retroperitoneal (Fascia Zuckerkandl Gerota) yang sebagian melekat dengan fascia transversalis serta fascia-fascia otot pada dinding tubuh dorsal (Schunke, 2016).

Sistem vaskularisasi pada ginjal terdiri atas arteri, vena, dan pembuluh limfe. Arteri renalis berasal dari aorta setinggi vertebra lumbalis II. Masing-masing arteri renalis bercabang menjadi lima arteri segmentalis yang masuk ke dalam hilum renalis. Arteri segmentalis bercabang lima untuk memperdarahi lima bagian segmen ginjal, arteri segmenti superioris memperdarahi segmen ginjal superius, arteri segmenti anterioris superioris memperdarahi segmen ginjal anterior superioris, arteri segmenti anterioris inferioris memperdarahi segmen ginjal anterior inferioris, arteri segmenti inferioris memperdarahi segmen ginjal inferioris, dan arteri segmenti posterioris memperdarahi segmen ginjal posterioris. Arteri segmentalis bercabang menjadi arteri lobaris masing-masing satu buah untuk satu piramid medula renalis (Schunke, 2016). Sistem vena pada ginjal dimulai dari venula peritubulus lalu vena interlobularis yang kemudian darah

mengalir melalui vena arkuata ke vena interlobaris. Darah meninggalkan ginjal setelah mengalir dari vena interlobaris ke vena renalis dan menuju vena cava inferior (Snell, 2012).

Pembuluh limfe ginjal kiri dan kanan berbeda pada ginjal kanan drainasinya melalui nodi lumbales dextri yang terdiri atas nodi cavales laterales, precavales, retrocavales, dan kemudian ke truncus lumbalis dexter yang letaknya di sekeliling vena cava inferior dan untuk ginjal kanan drainasinya melalui nodi lumbales sinistri yang terdiri atas nodi aortici laterales, preaortici, retroaortici dan kemudian ke truncus lumbalis sinister yang letaknya di sekeliling aorta (Schunke, 2016). Ginjal dipersarafi oleh plexus simpatikus renalis, serabut-serabut aferen yang berjalan melalui plexus simpatikus renalis masuk ke medula spinalis melalui nervus thoracicus X, XI, dan XII (Snell, 2012).

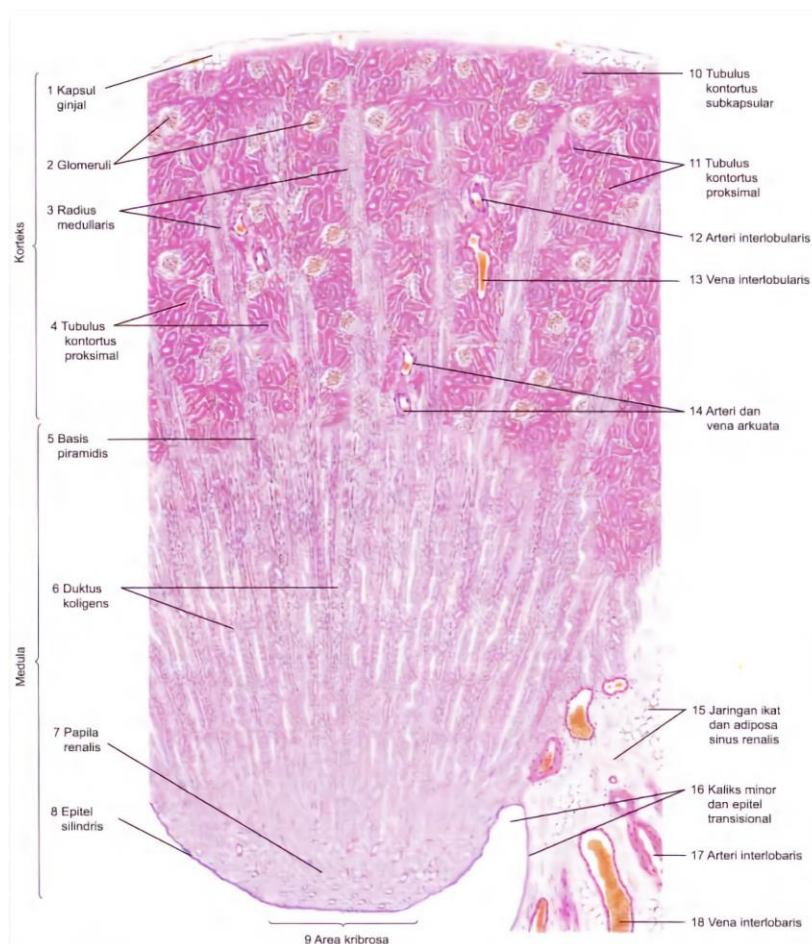


Gambar 3. Vaskularisasi ginjal (Schunke, 2016).

2.2.2 Histologi Ginjal

Ginjal dilapisi oleh kapsul jaringan ikat padat tidak teratur atau ireguler. Parenkim ginjal terdiri atas dua bagian yaitu, korteks renalis yang merupakan bagian terluar dan berwarna lebih gelap sedangkan medula renalis yang merupakan bagian terdalam dan berwarna lebih terang (Mescher, 2017).

Bagian korteks terdapat glomerulus, tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan radius medullaris. Pada korteks terdapat juga arteri interlobularis dan vena interlobularis. Radius medullaris dibentuk oleh bagian nefron yang lurus, pembuluh darah, dan tubulus koligens yang



Gambar 4. Histologi ginjal (Mescher, 2017).

menyatu di medula membentuk duktus koligens yang berukuran lebih besar. Radius medularis tidak ditemukan pada kapsul ginjal karena adanya tubulus kontortus subskapular (Eroschenko, 2015).

Bagian medula terdiri atas tubulus dan duktus yang tersusun linear. Medula juga memiliki delapan sampai lima belas struktur kerucut yang disebut piramid renal. Basis setiap piramid berbatasan langsung dengan korteks (kortikomedularis) dan terpisah satu sama lain oleh kolumna renalis yang merupakan perluasan dari korteks. Setiap piramid dengan jaringan korteks pada basisnya dan kolumna renalis di sampingnya membentuk sebuah lobus renalis. Bagian apeks piramid membentuk papila renalis yang menonjol ke struktur berbentuk seperti corong disebut kaliks minor yang menampung urine yang dibentuk oleh tubulus dalam satu lobus renal (Mescher, 2017).

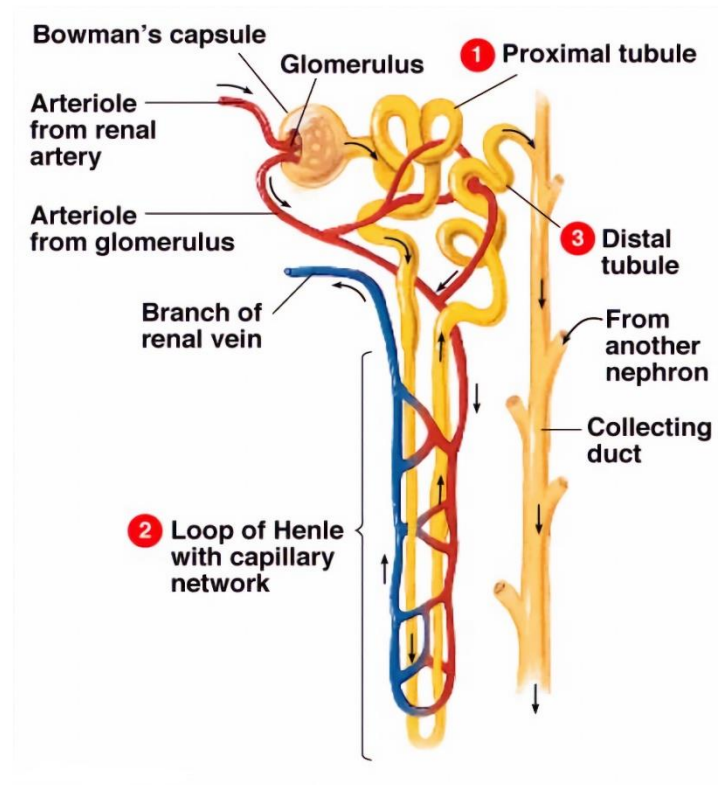
Ujung papila renalis dilapisi oleh epitel selapis silindris. Epitel papila renalis yang berlanjut ke kaliks minor, epitel ini menjadi epitel transisional. Lapisan tipis jaringan ikat dan otot polos tidak tampak di bawah epitel ini, selanjutnya epitel ini menyatu dengan jaringan ikat sinus renalis (Eroschenko, 2015).

Di dalam sinus renalis terdapat cabang-cabang arteri dan vena renalis yaitu arteri interlobaris dan vena interlobaris. Pembuluh interlobaris masuk ke ginjal dan melengkung di basis piramid di taut kortikomedularis sebagai arteri dan vena arkuata. Pembuluh arkuata membentuk arteri interlobularis dan vena interlobularis yang lebih kecil berjalan secara radial ke dalam korteks ginjal dan membentuk arteri glomerulus aferen yang membentuk kapiler glomerulus (Mescher, 2017).

1) Nefron

Masing-masing ginjal mengandung satu sampai empat juta unit fungsional yang disebut nefron. Nefron terdiri atas sebuah korpuskel

dan sebuah tubulus renalis Panjang berepitel selapis (tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, ansa henle, dan tubulus koligens). Tubulus koligens dibentuk oleh tubulus penghubung dari beberapa nefron. Tubulus koligens mengalirkan urine ke duktus koligens (Mescher, 2017).



Gambar 5. Nefron ginjal (Mescher, 2017).

2) Korpuskulum Renalis

Korpuskulum renalis adalah awal dari bagian nefron yang berdiameter $200\ \mu\text{m}$ dan mengandung seberkas kapiler glomerulus, juga dikelilingi oleh kapsul epitelial berdinding ganda yang disebut kapsula bowman. Lapisan interna (lapisan viseral) dari kapsul ini membungkus dengan rapat kapiler glomerulus yang berfenestra halus. Lapisan eksterna (lapisan parietal) membentuk permukaan kapsul. Di antara kedua lapisan kapsul terdapat ruang kapsular yang

menampung cairan yang disaring melalui dinding kapiler dan lapisan viseral. Setiap korpuskulum renalis mempunyai kutub vaskular, tempat arteriol aferen masuk dan arteriol eferen keluar, dan kutub tubular, tempat awal dari tubulus proksimalis (Mescher, 2017). Lapisan viseral sebuah korpuskel renalis terdiri atas sel-sel epitel selata unik yang disebut podosit. Podosit dan sel endotel kapiler membentuk aparatus untuk penyaringan ginjal (Eroschenko, 2015).

3) Glomerulus

Glomerulus merupakan suatu jaringan ikat dari kapiler-kapiler glomerular yang bercabang-cabang dan beranastomosis. Fungsi glomerulus adalah memfiltrasi darah dan akan terbentuk filtrat dan dialirkan ke tubulus proksimal. Di kutub vaskular glomerulus ginjal, terdapat struktur yang disebut aparatus jukstaglomerulus. Aparatus ini terdiri atas dua komponen, sel jukstaglomerulus dan makula densa. Sel jukstaglomerulus adalah sekelompok sel otot polos termodifikasi yang terletak di dinding arteriol aferen. Makula densa adalah sekelompok sel tubulus kontortus distal yang mengalami modifikasi. Struktur ini memiliki sensoris khusus yang memanfaatkan mekanisme umpan balik untuk mengatur aliran darah glomerulus dan menjaga agar laju filtrasi glomerulus relatif konstan (Mescher, 2017).

4) Tubulus Kontortus Proksimal

Pada kutub tubular korpuskel renalis, epitel selapis gepeng lapisan parietal kapsula berlanjut menjadi Tubulus kontortus proksimal yang memiliki epitel kuboid. Sel tubulus kontortus proksimal dikhususkan untuk reabsorpsi dan sekresi. Reabsorpsi dan sekresi transeluler meliputi berbagai mekanisme aktif maupun pasif karena sel-sel tubulus memiliki aneka macam pompa ion transmembrane, kanal

ion, transporter, enzim, dan protein pembawa. Apeks sel tubulus memiliki banyak mikrovili panjang disebut *brush border* yang membantu proses reabsorpsi (Mescher, 2017).

5) Ansa Henle

Ansa henle adalah lanjutan tubulus kontortus proksimal. Ansa henle adalah bangunan yang berbentuk U dengan segmen desendens tipis dan segmen asendens tipis, kedua segmen tersebut terdiri atas epitel selapis gepeng. Dinding segmen tipis dilapisi oleh sel epitel gepeng dengan sedikit organel dan terjadi reabsorpsi pasif khususnya ion natrium dan klorida. Segmen asendens tipis saat mendekati tubulus kontortus distalis akan berubah menjadi segmen asendens tebal dengan epitel selapis kuboid dan banyak mengandung mitokondria pada struktur ini terjadi proses reabsorpsi aktif berbagai macam elektrolit (Mescher, 2017).

6) Tubulus Kontortus Distalis

Tubulus kontortus distalis merupakan struktur lanjutan dari ansa henle. Tubulus kontortus distalis lebih pendek dan kurang berkelok dibandingkan dengan tubulus proksimalis. Fungsi utamanya adalah reabsorpsi aktif ion natrium dan klorida dari filtrat tubulus. Reabsorpsi ion natrium di tubulus kontortus distalis diatur oleh hormon aldosteron, yang disekresi oleh korteks adrenal. Sebagai respon dari hormon aldosteron sel-sel tubulus kontortus distalis secara aktif mereabsorpsi ion natrium dan klorida ke dalam interstisium lalu ion-ion tersebut diabsorpsi oleh kapiler peritubular dan dikembalikan ke sirkulasi sistemik sehingga pengeluaran natrium melalui urine berkurang (Eroschenko, 2015).



Keterangan

D : Tubulus
kontortus
distal

P : Tubulus
kontortus
proksimal

TP : Kutub
tubular

G : Glomerulus

U : Rongga
urinarium

Gambar 6. Histologi tubulus kontortus proksimal & distal (Mescher, 2017).

7) Duktus Koligens

Urine mengalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligens, bagian terakhir setiap nefron yang saling bergabung membentuk duktus koligens yang lebih besar dan lebih lurus di daerah *medullary ray*, berjalan di tepi piramida ginjal dan bermuara ke dalam kaliks minor. Tubulus dan duktus koligens terdiri atas sel-sel principal yang kaya akan aquaporin, yaitu protein pori membran integral yang berfungsi sebagai kanal spesifik untuk molekul air dan membuat duktus koligens adalah tempat terakhir terjadinya reabsorpsi air dari

filtrat. Terdapat sel interkalaris yang tersebar di antara sel-sel prinsipal dan fungsinya membantu mempertahankan keseimbangan asam basa dengan menyekresikan ion hidrogen dari sel interkalaris tipe A atau ion bikarbonat dari sel interkalaris tipe B (Mescher, 2017).

2.2.3 Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki delapan fungsi yang sangat penting bagi tubuh. Ginjal dapat mengekskresikan produk sisa metabolik dan bahan kimia asing yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Contoh produk-produknya seperti ureum (sisa metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatinin otot), asam urat (sisa metabolisme asam nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin (bilirubin), metabolit berbagai hormon, dan berbagai bahan kimia lain seperti obat-obatan (Guyton, 2016).

Ginjal bertanggung jawab terhadap pengaturan keseimbangan air dan elektrolit. Untuk mempertahankan homeostasis, ekskresi air dan elektrolit harus tepat sesuai dengan asupan dan pengeluaran. Asupan air dan banyaknya elektrolit ditentukan oleh kebiasaan makan dan minum seseorang, sehingga mengharuskan ginjal untuk mengatur kecepatan ekskresinya sesuai dengan asupan berbagai macam zat. Penelitian terdahulu, mengenai asupan natrium yang ditingkatkan sepuluh kali lipat secara mendadak dari kadar rendah 30 mEq/hari mencapai 300 mEq/hari. Ginjal dapat beradaptasi setelah terjadi kenaikan asupan natrium selama dua sampai tiga hari berturut-turut dengan cara mengekskresikan natrium lebih banyak daripada biasanya. Contoh zat dan elektrolit yang diatur yaitu air, ion klorida, kalium, natrium, kalsium, hidrogen, magnesium, dan fosfat (Tortora, 2016).

Ginjal juga berperan dalam mengatur tekanan arteri. Ginjal dapat mengatur tekanan arteri jangka panjang maupun jangka pendek. Tekanan arteri jangka panjang diatur ginjal dengan mengekskresikan sejumlah natrium dan air. Tekanan arteri jangka pendek diatur ginjal dengan menyekresikan hormon dan faktor atau zat vasoaktif, (misalnya renin) yang menyebabkan pembentukan produk vasoaktif (angiotensin II) (Guyton, 2016).

Pengaturan keseimbangan asam-basa diatur oleh ginjal, paru-paru, dan sistem penyangga cairan tubuh, dengan cara menyekresikan asam yaitu ion hidrogen ke dalam urine dan mengatur simpanan penyangga atau dapar cairan tubuh yaitu ion bikarbonat yang merupakan dapar penting ion hidrogen dalam darah. Ginjal merupakan satu-satunya organ untuk membuang jenis asam tertentu dalam tubuh, seperti asam sulfurik dan asam fosforik yang dihasilkan dari metabolisme protein (Tortora, 2016). Ginjal menyekresikan hormon eritropoietin yang merangsang pembentukan sel darah merah dari sel induk hematopoietik pada sumsum tulang. Hormon eritropoietin disekresikan ke dalam sirkulasi darah. Salah satu rangsangan penting untuk sekresi eritropoietin oleh ginjal adalah hipoksia (Guyton, 2016).

Pengaturan pembentukan 1,25-Dihidroksivitamin D₃ yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D diatur oleh ginjal dengan menghidroksilasi vitamin D pada struktur kimia nomor 1. Kalsiterol berperan penting untuk deposit kalsium yang normal dalam tulang dan reabsorpsi kalsium oleh saluran cerna. Kalsiterol memegang peran penting dalam pengaturan kalsium dan fosfat (Guyton, 2016).

Ginjal dapat menyintesis glukosa dari asam amino glutamin dan prekursor lainnya proses ini disebut dengan glukoneogenesis. Ginjal mengekskresikan glukosa ke dalam darah untuk membantu mempertahankan kadar glukosa normal. Kapasitas ginjal untuk melakukan glukoneogenesis saat puasa dapat menyaingi hati (Tortora, 2016).

2.2.4 Penyakit Ginjal Akibat Asam Mefenamat

Penyakit ginjal akibat konsumsi asam mefenamat disebabkan oleh berkurangnya produksi prostaglandin. Prostaglandin memiliki peran mempertahankan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang adekuat. Penggunaan asam mefenamat dalam jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada bagian-bagian ginjal seperti tubulus, endotel, glomerulus, dan tubulointerstitial. *Acute kidney injury* (AKI) dan *chronic kidney disease* (CKD) merupakan penyakit ginjal yang sering terjadi akibat konsumsi asam mefenamat dan NSAID lainnya dalam jangka panjang. Ginjal sendiri merupakan organ penting untuk fungsi ekskresi tubuh karena menerima sekitar 25% dari seluruh curah jantung. Fungsi ini dijalankan membutuhkan fungsi filtrasinya secara memadai, mekanisme pengaturan hormon, sintesis prostaglandin, yang akan mempertahankan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan homeostasis ginjal (Lucas *et al.*, 2019).

Acute kidney injury (AKI) ditandai dengan penurunan GFR yang tiba-tiba, yang menyebabkan retensi urea, kreatinin, dan zat sisa nitrogen lainnya yang biasanya dibersihkan oleh ginjal. Kondisi ini didefinisikan secara klinis ketika pasien terjadi peningkatan kadar kreatinin dalam beberapa hari (atau 1,5 kali lebih tinggi dari hasil tes sebelumnya) atau pasien yang ditemukan terjadi oliguria/anuria, AKI memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi di ruang gawat darurat (Lucas *et al.*, 2019).

Asam mefenamat menjadi penyebab AKI melalui 2 mekanisme yaitu pre-renal AKI dan intrinsik renal AKI. Asam mefenamat menghambat kaskade asam arakidonat, menyebabkan penurunan produksi prostaglandin. Prostaglandin terutama prostasiklin (PGI_2), PGE_2 , PGD_2 di ginjal akan bertindak sebagai vasodilator di arteriol aferen, meningkatkan perfusi ginjal, dengan distribusi aliran korteks ke nefron di daerah medula ginjal. Vasodilatasi ini bertindak sebagai umpan balik negatif pada mekanisme, seperti kinerja sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatik, yang berpuncak pada kompensasi untuk memastikan aliran yang memadai ke organ. Asam mefenamat menghambat mekanisme ini dan dapat menyebabkan vasokonstriksi akut yang dapat menyebabkan AKI (Makris, 2016).

Mekanisme kerusakan ginjal pre-renal tersebut dapat berlanjut menuju mekanisme intrinsik yaitu berupa kerusakan pada bagian-bagian ginjal seperti tubular, glomerular, interstitial, dan vaskular. Vasokonstriksi akut yang terjadi terus menerus menyebabkan insufisiensi renal iskemik menyebabkan terjadinya kenaikan sel inflamasi dan imun infiltrasi yang menjadi penyebab kerusakan bagian-bagian ginjal. Asam mefenamat juga dapat menyebabkan retensi natrium dan air yang lebih tinggi dengan menghambat produksi PGE_2 , yang menyebabkan pembentukan edema, yang sering subklinis (Makris, 2016).

Chronic kidney disease biasanya disebabkan oleh pasien dengan fungsional ginjal yang buruk atau sudah terpapar lama dengan asam mefenamat atau NSAID lainnya. Anak-anak dan orang tua dengan usia 60 ke atas memiliki resiko yang lebih besar mengalami CKD jika mengkonsumsi asam mefenamat. Pasien dengan komorbid yang memiliki hambatan untuk mekanisme kompensasi ginjal seperti hipertensi, gagal jantung, dan lupus nefritis (Makris, 2016).

2.2 Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*)

Kunyit (*Curcuma domestica Val.*) merupakan tanaman rempah-rempah dan obat yang berasal dari wilayah Asia Tenggara. Kunyit banyak dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk berbagai macam penyakit seperti batuk, anoreksia, luka diabetes, gangguan hati, rematik, dan sinusitis (Pittampalli *et al.*, 2021). Bagian kunyit yang sering dimanfaatkan adalah rimpang dan akar (Rai *et al.*, 2015).

2.3.1 Klasifikasi Tumbuhan Kunyit

Berdasarkan taksonomi tumbuhan, kunyit (*Curcuma domestica Val.*) diklasifikasikan sebagai berikut.

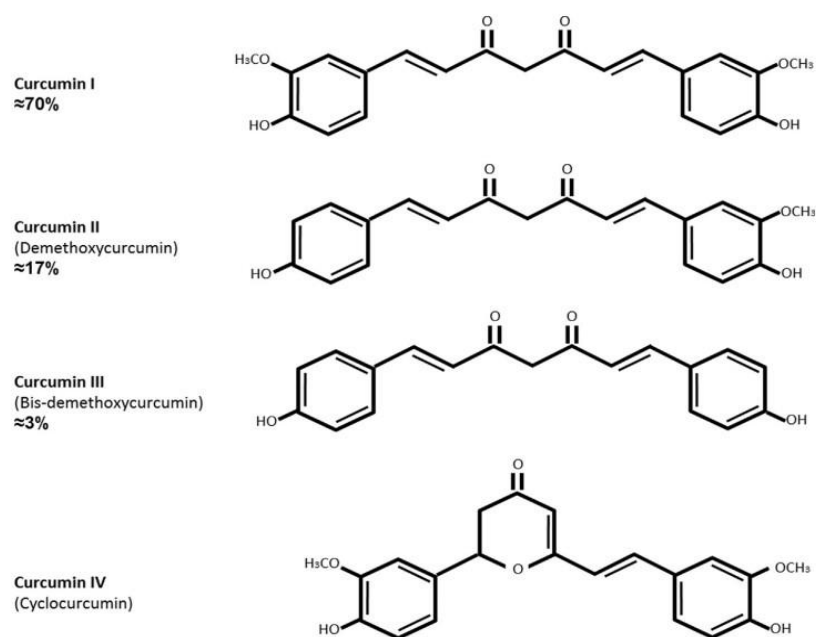
Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub-divisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Curcuma</i>
Species	: <i>Curcuma domestica Val.</i> (Labesa, 2017)

2.3.2 Deskripsi Tumbuhan Kunyit

Tumbuhan kunyit (*Curcuma domestica Val.*) tumbuh bercabang dengan tinggi 40-100 cm. Batangnya merupakan batang semu, tegak, berbentuk bulat, dan membentuk rimpang dengan warna hijau kekuningan. Pelepah daun agak lunak, berdaun tunggal, bentuk bulat telur (lanset) memanjang 10-40 cm, lebar 8-12,5 cm dan pertulangan menyirip dengan warna hijau pucat. Berbunga majemuk yang berambut dan bersisik dari pucuk batang semu, panjang 10-15 cm dengan mahkota sekitar 3 cm dan lebar 1,5 cm, berwarna putih/kekuningan. Ujung dan pangkal daun runcing, tepi daun yang rata. Kulit luar rimpang berwarna jingga kecoklatan, daging buah merah jingga kekuning-kuningan. (Hartati, 2013).

2.3.3 Kandungan Kunyit

Kunyit mengandung 60-70% karbohidrat, 8,6% protein, 5-10% lemak, 2-7% serat, 3-5% kurkuminoid, dan 5% sisanya adalah minyak esensial serta resin. Kandungan kurkuminoid yang merupakan bio aktif dari kunyit sangat bervariasi dengan rentang 2-9% bergantung dengan kondisi geografisnya. Komposisi kurkuminoid pada kunyit sekitar 70% kurkumin (kurkumin I), 17% demetoksikurkumin (kurkumin II), 3% bis-demetoksikurkumin, dan 10% sisanya adalah siklokurkumin (kurkumin IV). Kurkumin termasuk ke dalam zat fenolik dan memiliki aktivitas biologis yang tinggi sedangkan siklokurkumin aktivitas biologisnya sangat rendah dan ada yang menyebutkan tidak terdapat aktivitas biologisnya (*non-biological activity*). Studi menunjukkan bahwa gugus fungsi yang terkait dengan struktur kimia kurkumin termasuk bis- α,β -diketon tak jenuh, dua gugus metoksi, dua gugus hidroksi fenolik dan dua ikatan terkonjugasi ganda mungkin memainkan peran penting dalam aktivitas antiproliferatif dan antiinflamasi yang diberikan pada kurkumin (Trujillo *et al.*, 2013).



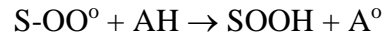
Gambar 7. Struktur kimia kurkuminoid (Trujillo *et al.*, 2013).

Kandungan minyak esensial di kunyit bergantung pada genetik, sifat bahan baku (kering atau segar), waktu pemanenan, kondisi geografis, dan jumlah pajanan cahaya. Minyak esensial pada kunyit bersifat antimikrobia, antiinflamasi, antioksidan, dan antifungal. Kandungan minyak esensial kunyit yaitu α -Turmerone, β -turmerone, α -phellandrene, terpinolene, α -zingiberene, β -sesquiphellandrene, ar-turmerol, curzerenone, and ar-turmerone (Filho *et al.*, 2021).

2.3.4 Mekanisme Kurkumin Melindungi Ginjal

Asam mefenamat menghambat produksi prostaglandin dan prostaglandin memiliki fungsi penting dalam regulasi hemodinamik ginjal, pelepasan renin, dan keseimbangan air dan garam pada ginjal. Jika jumlah prostaglandin berkurang menyebabkan fungsi ginjal terganggu (Y. Li *et al.*, 2018). Efek terhentinya produksi prostaglandin menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh ginjal dan dapat menyebabkan terjadi insufisiensi renal iskemik. Vasokonstriksi pada pembuluh ginjal dapat menyebabkan nekrosis papiler (Somchit *et al.*, 2014). Efek vasokonstriksi ini dapat terjadi insufisiensi renal iskemik dan jika terjadi dalam jangka waktu yang panjang dapat terjadi nekrosis glomerulus dan nekrosis sel tubulus ginjal ditandai dengan naiknya kreatinin serum dan nitrogen urea darah. Insufisiensi renal iskemik menyebabkan terjadinya kenaikan sel inflamasi dan imun infiltrasi serta menginduksi produksi kemokin dan sitokin menyebabkan apoptosis yang menjadi mekanisme nekrosis pada sel ginjal. Kurkumin secara signifikan mengurangi kerusakan ginjal ditandai dengan menurunnya kadar kreatinin serum dan nitrogen urea darah (Fan *et al.*, 2017). Mekanisme kurkumin sebagai antiinflamasi dengan menghambat ekspresi dari TNF- α dan *down regulation* jalur NF κ B yang ketiganya berperan penting terhadap proses inflamasi (Olivera *et al.*, 2012).

Kurkumin juga bersifat antioksidan yang dapat melindungi ginjal khususnya bagian sel epitel tubulus ginjal dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) contohnya adalah hidrogen peroksida. Mekanisme kurkumin sebagai antioksidan dengan bereaksi secara langsung dengan *reactive species* dengan menangkap lalu membuatnya menjadi non reaktif dan menginduksi *up-regulation* dari berbagai protein sitoprotektif dan enzim antioksidan contohnya superoksida dismutase, katalase, dan, glutathion peroksidase sehingga kurkumin disebut sebagai bifungsi antioksidan (Trujillo *et al.*, 2013). Struktur kimia kurkumin yang merupakan struktur terkonjugasi yang unik mencakup dua fenol termetoksilasi dan bentuk enol dari α -diketon. Struktur tersebut merupakan ciri khas sebagai antioksidan pemutus rantai. Secara umum proses antioksidan nonenzimatik dari bahan fenolik dimediasi dengan dua tahap berikut:



Dimana S adalah zat yang teroksidasi, AH adalah antioksidan fenolik, A° adalah spesies radikal dan X° adalah spesies radikal lain atau spesies yang sama dengan A° . A° dan X° dimerisasi untuk membentuk produk nonradikal (Frankel, 2014).

Kurkumin dapat merangsang vasodilatasi. Mekanismenya dengan meningkatkan kadar *Cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Adenosin monofosfat siklik merupakan senyawa yang mereduksi kalsium intraseluler sehingga merangsang vasodilatasi. Agregasi platelet disebabkan oleh kurkumin dan bis-demetoksikurkumin yang menghambat polimerisasi fibrin sehingga thrombus tidak terbentuk dan aliran darah pada ginjal menjadi tidak terganggu (Ray *et al.*, 2021).

2.3 Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley

Hewan coba merupakan hewan yang sengaja dipelihara untuk digunakan sebagai hewan model eksperimen yang dilakukan dengan tujuan untuk pembelajaran dan pengembangan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian dan pengamatan laboratorium. Hewan coba yang sering digunakan umumnya seperti mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci, dan hamster. Sekitar 40-80% penggunaan mencit sebagai hewan model laboratorium, mencit banyak digunakan karena siklus hidupnya relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologinya terkarakterisasi dengan baik (Tolistiawaty *et al.*, 2014).

Taksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) diklasifikasikan sebagai berikut.

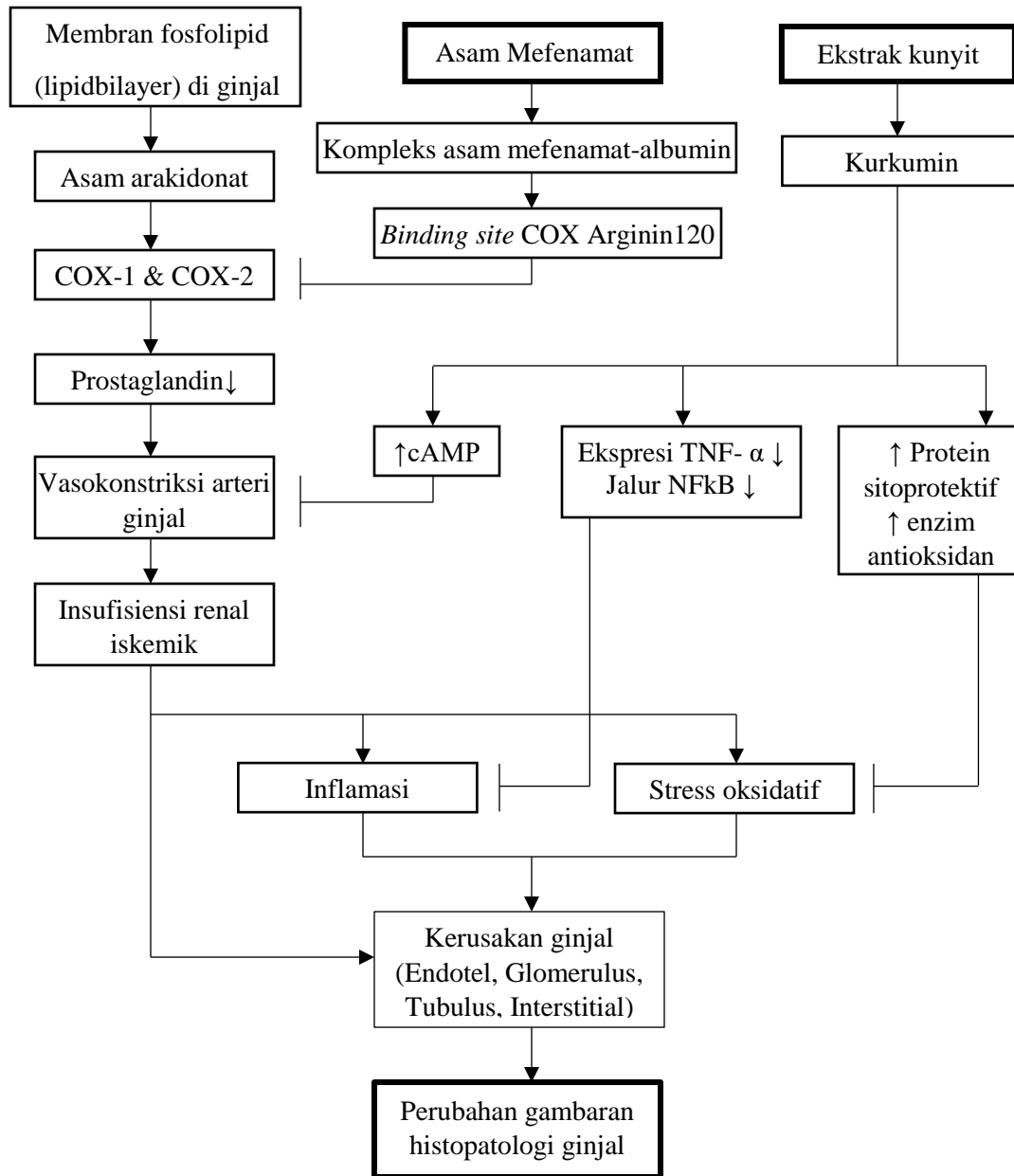
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i> (Simanjuntak, 2013).

Sprague Dawley merupakan salah satu galur tikus putih yang biasa digunakan untuk hewan coba. Tikus ini adalah tikus yang pertama kali ditemukan oleh seorang ahli kimia, Dawley. Tikus putih digunakan dalam berbagai penelitian dikarenakan memiliki kemampuan adaptasi yang baik. Keunggulan tikus putih memiliki tubuh yang kecil sehingga pemeliharanya lebih mudah, memiliki DNA dan ekspresi gen yang sama dengan manusia, dan memiliki kemampuan

bereproduksi tinggi dengan proses kehamilan yang cukup singkat sehingga tikus dapat diperbanyak dengan waktu singkat. Masa hidup tikus putih sekitar 4 sampai 5 tahun tergantung dengan asupan dan lingkungan hidupnya (Liss *et al.*, 2015).

Tikus termasuk hewan yang mudah dalam beradaptasi, tikus adalah hewan pemakan segala makanan (omnivora). Pakan tikus yang digunakan adalah AD 2 atau BR 2. Pakan diberikan 10% dari bobot badan, yaitu 20-25 gram perhari. Pakan diberikan setiap pagi hari dan sore hari. Air minum diberikan secara *ad libitum* atau sesuai dengan kebutuhannya. Kebutuhan air tikus bergantung pada suhu, aktivitas, umur, dan jenis makanan yang dimakan (Widiartini *et al.*, 2015)

2.4 Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka teori

Keterangan:

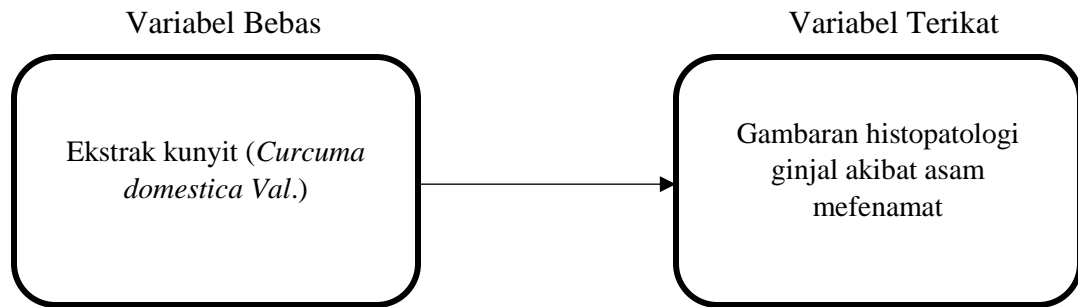
→ : Memicu

↑ : Meningkatkan

—| : Menghambat

↓ : Menurunkan

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Terdapat efek renoprotektif ekstrak kunyit (*Curcuma domestica* Val.) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah eksperimental dengan *Post Test Only Control Group Design*. Kelompok-kelompok tersebut dianggap sama sebelum diberi perlakuan. Pengambilan data hanya diambil satu kali setelah perlakuan selesai untuk masing-masing kelompok perlakuan. Di akhir penelitian dilakukan perbandingan antara hasil pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan ketiga kelompok perlakuan.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2021 – Mei 2022. Hewan uji coba (tikus galur Sprague Dawley) dipelihara di *Animal House* FK Unila. Pembuatan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dilakukan di Laboratorium Kimia Organik dan Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA). Pembuatan dan pengamatan preparat dilakukan di laboratorium histologi dan patologi FK Unila.

3.3 Variabel Penelitian

Pada penelitian ini digunakan beberapa variabel, yaitu variabel bebas/independen dan variabel terikat/dependen.

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas atau yang disebut dengan variabel independen pada penelitian ini adalah ekstrak kunyit (*Curcuma Domestica Val.*).

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat atau yang disebut dengan variabel dependen pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley, usia 8 sampai 12 minggu, berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari Anggi Tikus Bogor yang bekerjasama dengan Institut Pertanian Bogor.

3.4.2 Sampel

Banyaknya jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan rumus “*resource equation method*”. Dalam metode ini nilai E dihitung berdasarkan ukuran sampel yang ditentukan. Nilai E merupakan nilai yang harus terletak antara 10 sampai 20 untuk ukuran sampel yang optimal. Jika nilai E kurang dari 10 maka lebih banyak hewan harus dimasukkan dan jika lebih dari 20 maka ukuran sampel harus dikurangi (Charan, 2013).

$$E = \text{Total hewan uji coba} - \text{Total kelompok}$$

Pada penelitian ini dibentuk sebanyak 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Berdasarkan metode *resource equation method* dikarenakan dibentuk 5 kelompok untuk mendapatkan nilai E antara 10 sampai 20 diketahui 3, 4, dan 5 ekor tikus perkelompok dapat memenuhi syarat nilai E yang harus di antara 10 sampai 20. Penulis memilih 4 ekor perkelompok daripada 3 ekor dan 5 ekor dengan alasan berada di tengah-tengah sehingga jumlah sampel adalah 20 ekor. Digunakan 5 kelompok untuk mengetahui bagaimana keadaan normal ginjal, kerusakan ginjal yang diinduksi asam mefenamat, serta efek renoprotektif ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap perubahan gambaran histopatologi ginjal tersebut.

Jadi, sampel yang dibutuhkan sebanyak 20 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley jantan dan terbagi menjadi 5 kelompok sehingga per kelompok terdapat 4 tikus.

3.5 Kelompok Perlakuan

Terdapat lima kelompok perlakuan pada penelitian ini, yaitu:

1. Kelompok kontrol negatif (K-)

Kelompok tikus putih yang hanya diberikan pakan standar dan akuades tetapi tidak diinduksi Asam Mefenamat dan tidak diberikan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) selama 14 hari.

2. Kelompok kontrol positif (K+)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi asam mefenamat dengan dosis 25 mg/KgBB 3x sehari peroral tanpa diberikan ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) selama 14 hari.

3. Kelompok Perlakuan 1 (P1)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi asam mefenamat dengan dosis 25 mg/KgBB 3x sehari peroral bersama dengan pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dengan dosis 12,5 mg selama 14 hari.

4. Kelompok Perlakuan 2 (P2)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi asam mefenamat dengan dosis 25 mg/KgBB 3x sehari peroral bersama dengan pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dengan dosis 25 mg selama 14 hari.

5. Kelompok Perlakuan 3 (P3)

Kelompok tikus putih jantan yang diinduksi asam mefenamat dengan dosis 25 mg/KgBB 3x sehari peroral bersama dengan pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dengan dosis 50 mg selama 14 hari.

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Terdapat dua kriteria yang digunakan pada penelitian ini, yaitu kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.6.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley.
- b. Memiliki berat badan 200-250 gram.
- c. Berusia 8 sampai 12 minggu sebelum dilakukan adaptasi.
- d. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak dan aktivitas aktif).

3.6.2 Kriteria Eksklusi

- a. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi.
- b. Mati selama masa perlakuan.

3.7 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Ekstrak kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.).	Pemberian oral ekstrak kunyit dengan dosis 12,5 mg, 25 mg, 50 mg	Neraca analitik dan gelas ukur	Pengukuran konsentrasi larutan ekstrak kunyit dengan menggunakan gelas ukur	Kelompok perlakuan: P1 12,5mg P2 25mg P3 50mg	Kategorik ordinal
2	Gambaran histopatologi ginjal	Gambaran histopatologi ginjal tikus putih diamati dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x pada 5 lapang pandang berdasarkan kriteria skoring histopatologi ginjal. Skor dari setiap lapang pandang dijumlahkan lalu dirata-ratakan dan dibulatkan.	Mikroskop cahaya	Hitung manual dibantu dengan <i>software Image J.</i>	Kriteria skoring histopatologi ginjal berpedoman pada <i>The EGTI (Endothelial, Glomerular, Tubular, Interstitial) Histology Scoring System</i> (Khalid <i>et al.</i> , 2016).	Numerik rasio

3.8 Alat dan Bahan

3.8.1 Alat dalam Pembuatan Ekstrak

1. Mesin penggiling.
2. Kertas saring.
3. *Rotatory evaporator*.
4. Labu erlenmeyer.
5. Gelas ukur.
6. Pipet ukur.

3.8.2 Alat Selama Perlakuan

1. Kandang tikus 5 buah.
2. Tempat makan dan minum tikus.
3. Neraca analitik Mettler Toledo dengan tingkat ketelitian 0,01 gram.
4. Sonde tikus.
5. Sduit oral 1cc.
6. Sduit 10cc.
7. Kamera digital.
8. *Handscoon* dan masker.
9. Gelas ukur dan pengaduk.

3.8.3 Alat dalam Pembuatan Preparat Histopatologi

1. *Cover glass*.
2. Gelas objek.
3. *Tissue cassette*.
4. Rotatory microtome.
5. *Waterbath*.
6. *Platening table*.
7. *Autotechnicome processor*.
8. *Staining jar*.
9. *Staining jack*.

10. Kertas saring.
11. Histoplast.
12. Paraffin dispenser.
13. Mikroskop cahaya.

3.8.4 Bahan dalam Pembuatan Ekstrak

1. Kunyit (*Curcuma domestica Val.*).
2. Etanol 96%
3. Metanol.
4. N-Heksana.

3.8.5 Bahan Selama Perlakuan

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.
2. Pakan standar tikus.
3. Air minum tikus.
4. Sekam untuk kandang tikus.

3.8.6 Bahan dalam Pembuatan Preparat Histopatologi

1. Larutan formalin 10% untuk fiksasi
2. Alkohol 70%
3. Alkohol absolut
4. Xylol
5. Pewarna hematoksilin eosin

3.9 Prosedur Penelitian

3.9.1 Aklimatisasi Hewan Uji Coba

Hewan uji coba yang digunakan adalah tikus putih yang diaklimatisasi di *Animal House* FK Unila. Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari. Hewan uji coba berjumlah 20 ekor dan ditempatkan ke 5 kandang secara acak, masing-masing kandang berisi 4 ekor. Sebelumnya tikus ditimbang dan diberi tanda sesuai perlakuan.

Kandang yang ditempati oleh tikus berukuran 40x30x20 cm yang terbuat dari bahan plastik dan tutup kawat besi. Tikus diberi makan sesuai 10% berat badan, yaitu sekitar 15-20 gram/ekor/hari. Pakan diberikan setiap hari pada pukul 07.00 dan 16.00 secara *ad libitum*. Kebersihan kandang dilakukan dengan cara pembersihan sekam setiap 3 hari.

3.9.2 Pembuatan Ekstrak Kunyit

Pembuatan ekstrak kunyit menggunakan metode maserasi, dimulai dengan proses pengirisan kunyit. Kemudian dijemur dan di oven, setelah kering lalu dihaluskan sehingga menjadi serbuk kunyit. Hasil serbuk ditambahkan etanol 96% dengan perbandingan 1:3 dan dikocok setiap 1 jam sekali selama 48 jam. Tahap selanjutnya adalah penyaringan. Kemudian proses evaporasi hingga diperoleh ekstrak. Pembuatan konsentrasi 12,5% dengan cara mencampurkan 12,5 gram ekstrak kunyit dengan 87,5 ml aquades steril sehingga diperoleh cairan total 100 ml, konsentrasi 25% dengan cara mencampurkan 25 gram ekstrak dengan 75 ml aquades steril demikian juga dengan konsentrasi 50% (Hidayah *et al.*, 2020).

3.9.3 Pemberian Aquades, Ekstrak Kunyit, dan Asam Mefenamat

Pada penelitian ini pemberian diberikan secara oral. Pemberian aquades yaitu sebesar 1% dari berat badan. Hewan uji yang diberikan memiliki berat sekitar 200 gram, sehingga rumus perhitungan aquades yaitu:

$$\begin{aligned} & \text{Berat Badan} \times \text{Persen Pemberian} \\ &= 200 \text{ gram} \times 1\% \\ &= 200 \text{ gram} \times (1\text{ml}/100 \text{ gram}) \\ &= 2 \text{ ml.} \end{aligned}$$

Dosis Asam Mefenamat yang diberikan pada penelitian ini berdasarkan penelitian yang dilakukan Thanh pada tahun 2001, dengan dosis 25 mg/KgBB 3x sehari peroral yang terbukti merupakan dosis yang dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal bagi tikus putih (Thanh. *et al.*, 2001). Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan dengan usia 8 sampai 12 minggu. Jenis kelamin jantan dipilih agar tikus tidak dipengaruhi oleh hormon estrogen.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Fan pada tahun 2017 pada tikus putih yang mengalami insufisiensi renal iskemik. Pemberian ekstrak kunyit dengan dosis 100 mg/KgBB peroral mampu meningkatkan fungsi ginjal, perbaikan histopatologi ginjal, dan meningkatnya enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase (GSH-Px), superoksida dismutase (SOD), dan katalase (CAT) dan berkurangnya produk oksidasi seperti malondialdehid (MDA), nitrit oksida (NO), dan *protein carbonyl* (PC). Dosis ekstrak kunyit yang akan digunakan pada penelitian kali ini akan menggunakan 3 dosis antara lain 12,5 mg, 25 mg dan 50 mg yang dimana dosis tersebut masih tergolong dosis teraupetik (Fan *et al.*, 2017).

3.9.4 Terminasi dan Pemusnahan Hewan Uji Coba

Terminasi tikus dilakukan setelah dilakukannya perlakuan terakhir. Tikus diterminasi dengan *cervical dislocation*. Cara melakukan *cervical dislocation* ini bertujuan untuk memisahkan tengkorak dan otak dari sumsum tulang belakang. Teknik yang dilakukan berupa memberikan

tekanan ke bagian posterior dasar basis cranii (tulang tengkorak) dan sumsum tulang belakang dan selanjutnya menarik bagian ujung ekor tikus ke arah caudal hingga sumsum tulang belakang terpisah dari otak dengan cepat. Setelah tikus mati, dilakukan pembedahan untuk mengambil organ ginjal sebagai sediaan mikroskopis. Pemusnahan hewan uji coba yang sudah diambil organnya seharusnya dilakukan insenerasi, yaitu teknologi pengolahan limbah atau sampah dengan melibatkan pembakaran bahan organik menggunakan alat insenerator. Dikarenakan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung belum memiliki fasilitas tersebut, hewan coba yang telah diterminasi selanjutnya dikuburkan.

3.9.5 Pembuatan Preparat

Pembuatan preparat histopatologi pada organ ginjal dilakukan dengan prosedur sebagai berikut.

1. Fiksasi

Mengambil jaringan segera setelah tikus diterminasi dengan ukuran $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ kemudian jaringan yang dibuat sediaan histopatologinya difiksasi dalam larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% minimal 48 jam hingga mengeras (matang). Sampel organ yang terfiksasi dengan sempurna selanjutnya dilakukan trimming setebal $\pm 0,5 \text{ cm}$. potongan kemudian dimasukkan dalam *tissue cassette* untuk dimasukkan dalam *automatic tissue processor*.

2. Dehidrasi

Dehidrasi dimasukkan untuk menarik air dari jaringan dan mencegah terjadinya pengerutan sampel yang diuji. Dehidrasi dilakukan dengan cara merendam sampel dalam larutan alkohol dengan konsentrasi bertingkat (75%, 95% dan alkohol absolut). Proses perendaman pada

masing-masing konsentrasi alkohol dilakukan selama 2 jam. Proses dehidrasi dilakukan dengan menggunakan mesin otomatis yaitu *automatic tissue processor*.

3. *Clearing*

Clearing atau penjernihan dilakukan 2 tahap dengan menggunakan xylol dan xylol II. Xylol berfungsi untuk melarutkan alkohol dan parafin.

4. Impregnasi

Impregnasi dilakukan dengan memberikan larutan parafin selama 45 menit – 1 jam menggunakan oven bersuhu 65° C. Infiltrasi atau impregnasi adalah proses pengisian ke dalam pori-pori jaringan. Pengisian pori-pori jaringan ini dimaksudkan untuk mengeraskan jaringan agar mudah dipotong dengan pisau mikrotom. Parafin yang digunakan adalah parafin histoplast.

5. *Embedding* dan *Blocking*

Embedding atau *blocking* adalah proses penanaman jaringan dalam blok parafin. Parafin yang digunakan adalah parafin histoplast. Proses *embedding* dilakukan dengan menggunakan alat *tissue embedding console*.

6. *Cutting*

- a. Sebelum memotong blok parafin didinginkan terlebih dahulu di lemari es.
- b. Pemotongan dilakukan pada bagian yang dingin.
- c. Lakukan pemotongan kasar, lalu lanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron. Pemotongan dilakukan dengan menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*.

- d. Pilih lembaran potongan yang paling baik, apungkan pada air, lalu hilangkan kerutannya dengan cara menekan salah satu sisi dari lembaran jaringan tersebut dengan ujung jarum dan sisi yang lainnya ditarik menggunakan kuas runcing.
- e. Lalu pindahkan lembaran jaringan ke dalam *water bath* dengan suhu 60°C selama beberapa detik sampai terlihat mengembang sempurna.
- f. Dengan gerakan seperti menyendok, ambil lembaran jaringan dengan slide yang bersih, lalu tempatkan ditengah atau pada sepertiga atas atau bawah.
- g. Slide yang berisi jaringan diletakkan pada inkubator dengan suhu 37°C selama 24 jam hingga jaringan terlihat melekat sempurna.

7. *Staining* atau Pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE)

Setelah jaringan melekat sempurna pada slide, pilih slide yang terbaik. Lalu secara berurutan masukkan slide ke dalam zat kimia dibawah ini dengan waktu sebagai berikut.

- 1) Deparaffinasi dalam:
 - a. Larutan xylol I selama 5 menit
 - b. Larutan xylol II selama 5 menit
 - c. Etanol absolut selama 1 jam
- 2) Hidrasi dalam:
 - a. Alkohol 96% selama 3 menit
 - b. Alkohol 70% selama 3 menit
 - c. Aquades selama 10 menit
 - d. Pulasan inti dibuat dengan menggunakan:
 - Harris Hematoksilin selama 15 menit
 - Siram dengan air mengalir
 - Warnai dengan eosin selama maksimal 1 menit

- e. Dehidrasi dengan menggunakan:
 - Alkohol 70% selama 3 menit
 - Alkohol 96% selama 3 menit
 - Alkohol absolut selama 3 menit
- f. Penjernihan dengan:
 - Larutan xylol I selama 2 menit
 - Larutan xylol II selama 2 menit

8. *Mounting*

Setelah pewarnaan, gelas objek ditempatkan di atas kertas tisu lalu ditetesi dengan bahan mounting, yaitu entelan dan ditutup dengan cover glass, perhatikan jangan sampai terbentuk gelembung udara. Hasil dari pembuatan preparat selanjutnya dinilai kerusakan histopatologi ginjal masing-masing kelompok percobaan menggunakan mikroskop.

3.9.6 Pembacaan Preparat

Pengamatan dilakukan pada 20 preparat ginjal tikus putih dengan pembacaan pada lima lapang pandang yang berbeda. Lapang pandang yang digunakan dimulai dari sudut kiri atas, kanan atas, kiri bawah, kanan bawah, dan bagian tengah dari preparat ginjal tikus dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali. Penilaian derajat kerusakan pada ginjal berdasarkan skoring *The EGTI (Endothelial, Glomerular, Tubular, Interstitial) Histology Scoring System* (Khalid *et al.*, 2016). Pembacaan dilakukan pada perbesaran 400x pada 5 lapang pandang.

Tabel 2. *The EGTI (Endothelial, Glomerular, Tubular, Interstitial) Histology Scoring System (Khalid et al., 2016)*

Jenis Jaringan	Kerusakan	Skoring
Endotel	Tidak ada kerusakan	0
	Pembengkakan endotel	1
	<i>Endothelial disruption</i>	2
	Kehilangan endotel	3
Glomerulus	Tidak ada kerusakan	0
	Penebalan kapsul Bowman	1
	Retraksi <i>glomerular tuft</i>	2
	Fibrosis Glomerulus	3
Tubulus	Tidak ada kerusakan	0
	Kehilangan <i>brush border</i> < 25% sel tubulus	1
	Kehilangan <i>brush border</i> >25% sel tubulus dan penebalan membran basal	2
	Skor 2, Inflamasi, <i>Cast formation</i> , nekrosis sampai 60% sel tubulus	3
	Skor 3, Nekrosis >60% sel tubulus	4
Interstitial	Tidak ada kerusakan	0
	Inflamasi, perdarahan <25%	1
	Skor 1, nekrosis <25%	2
	Nekrosis hingga 60%	3
	Nekrosis >60%	4

3.10 Analisis Statistika

Data yang diperoleh dari hasil pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang telah diinduksi asam mefenamat, maka selanjutnya data tersebut diuji dan dianalisis dengan menggunakan program komputer. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

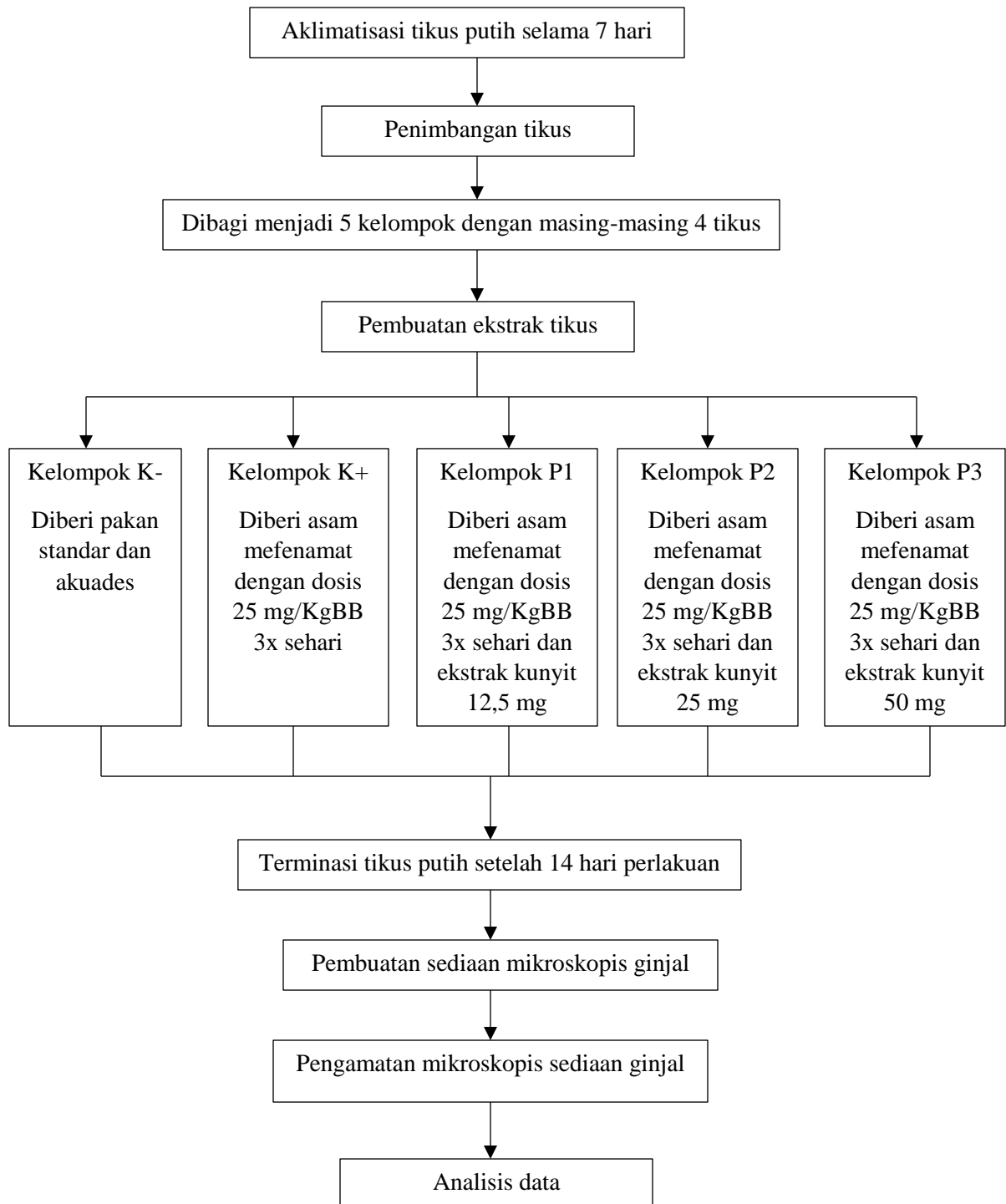
3.10.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas yang dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Pada uji normalitas data apabila nilai $p > 0,05$, maka data berdistribusi normal. Hasil dari uji normalitas didapatkan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$) maka diinterpretasikan bahwa data tidak berdistribusi normal. Dilakukan transformasi dengan menggunakan \log_{10} . Hasil transformasi data dengan \log_{10} didapatkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) yang berarti data masih tidak berdistribusi normal. Data disimpulkan tidak berdistribusi normal sehingga tidak memenuhi syarat untuk uji parametrik.

3.10.2 Analisis Bivariat

Analisis menggunakan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis*. Pada uji *Kruskal-Wallis* apabila nilai $p < 0,05$ maka hipotesis diterima. Hasil uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p = 0,014$ ($p < 0,05$). Proses selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney Post Hoc* untuk melihat perbedaan yang signifikan dari masing-masing kelompok perlakuan.

3.11 Alur Penelitian



Gambar 10. Alur penelitian

3.12 *Ethical Clearance*

Ethical clearance penelitian ini telah diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan Nomor Surat 442/UN26.18/PP.05.02.00/2022. Penelitian ini telah memperhatikan aspek berikut.

Replacement adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan sudah diperhitungkan secara seksama baik dari pengalaman terlebih dahulu maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.

Reduction adalah pemanfaatan hewan dalam penelitian sedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini sampel dihitung berdasar rumus *resource equation method*.

Refinement adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi dengan prinsip dasar membebaskan hewan coba dari beberapa kondisi, yaitu:

- a. Bebas rasa lapar dan haus
- b. Bebas dari ketidaknyamanan
- c. Bebas dari nyeri dan penyakit

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dan pembahasan yang sudah dipaparkan, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat efek renoprotektif ekstrak kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi asam mefenamat.

5.2 Saran

Adapun saran pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kepada peneliti selanjutnya disarankan memakai *carboxyl methyl cellulose* (CMC) untuk melarutkan ekstrak kunyit agar ekstrak kunyit larut lebih mudah.
2. Penelitian lebih lanjut disarankan untuk menambah lama waktu penelitian yaitu selama 13 minggu untuk melihat efek renoprotektif dan apakah terjadi kerusakan akibat kandungan kunyit yaitu *turmeric oleoresin* yang bersifat toksik.
3. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan NSAID lain seperti naproxen, ibuprofen, dan asetaminofen.
4. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan bahan lain yang bersifat renoprotektif yang merupakan senyawa golongan flavonoid, saponin, fenol, polifenol, flavonol, dan isoflavin seperti likopen salah satu senyawa flavonoid.
5. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat membandingkan efek renoprotektif antara kurkumin dengan minyak essensial kunyit (ETO).

DAFTAR PUSTAKA

- AC Guyton, Hall, J. 2016. *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (13th ed.)*. Singapura: Elsevier Ltd.
- Akter, J., Islam, M. Z., Hossain, M. A., Kawabata, S., Takara, K., Nguyen, H. T. T., *et al.* 2019. Endothelium-independent and calcium channel-dependent relaxation of the porcine cerebral artery by different species and strains of turmeric. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 9(4), 297–303.
- Alshehri, S., Shakeel, F., Elzayat, E., Almeanazel, O., Altamimi, M., Shazly, G., *et al.* 2019. Rat palatability, pharmacodynamics effect and bioavailability of mefenamic acid formulations utilizing hot-melt extrusion technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(10), 1610–1616.
- Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S., Gopi, S. 2017. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(2), 205–233.
- Amberg, G. C., Navedo, M. F. 2013. Calcium Dynamics in Vascular Smooth Muscle. *Microcirculation*, 20(4), 281–289.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., Argüelles, S. 2014. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 14(2), 1-31.
- Bensman, A. 2020. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Systemic Use: The Risk of Renal Failure. *Frontiers in Pediatrics*, 7(12), 20–22.

- Boelsterli, U. A., Redinbo, M. R., Saitta, K. S. 2013. Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: Underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicological Sciences*, 131(2), 654–667.
- Bray, M. A. 2020. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Translational Research*, 225(1), 105–130.
- Brunton, L. 2011. *Goodman & Gillman'S The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.)*. New York: The Mc Graw Hill.
- Charan, J., Biswas, T. 2013. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(2), 121–126.
- Clavé, S., Rousset-Rouvière, C., Daniel, L., Tsimaratos, M. 2019. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. *Frontiers in Pediatrics*, 7(12), 1–6.
- Choudhry, Q. N., Kim, J. H., Cho, H. T., Heo, W., Lee, J. J., Lee, J. H., *et al.* 2019. Ameliorative effect of black ginseng extract against oxidative stress-induced cellular damages in mouse hepatocytes. *Journal of Ginseng Research*, 43(2), 179–185.
- Cimolai, N. 2013. The Potential and Promise of Mefenamic Acid. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(3), 289–305.
- De Oliveira Filho, J. G., de Almeida, M. J., Sousa, T. L., dos Santos, D. C., Egea, M. B. 2021. Bioactive Compounds of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Reference Series in Phytochemistry*, 8(2), 297–318.
- Drożdżal, S., Lechowicz, K., Szostak, B., Rosik, J., Kotfis, K., Machoy-Mokrzyńska, A., *et al.* 2021. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology Research and Perspectives*, 9(4), 1–7.

- Eroschenko VP. 2015. *Atlas Histologi diFoire : Dengan Korelasi Fungsional* (12th ed.). Jakarta: EGC.
- Eteng, O., C.A. Moses, J. Enobong, A.J. Akamo, D.I. Akinloye, R.N. Ugbaja, *et al.* 2020. Protective effects of Curcuma longa rhizomes ethyl acetate extract against alcohol induced oxidative stress and nephrotoxicity in female Wistar rats. *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 18(1), 5–12.
- Fan, Y., Chen, H., Peng, H., Huang, F., Zhong, J., Zhou, J. 2017. Molecular mechanisms of curcumin renoprotection in experimental acute renal injury. *Frontiers in Pharmacology*, 8(9), 110-121.
- Fernández-Aceñero, M. J., Ortega Medina, L., Maroto, M. 2019. Herbal Drugs: Friend or Foe? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(3), 409–411.
- Fong, S. Y. K., Wong, Y. C., Xie, C., Zuo, Z. 2015. Herb-drug interactions between Scutellariae Radix and mefenamic acid: Simultaneous investigation of pharmacokinetics, anti-inflammatory effect and gastric damage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 170(7), 106–116.
- Frankel, E. N. 2014. *Lipid oxidation Also in the Oily Press Lipid* (2nd ed.). California: Woodhead Publishing.
- Gerard J Tortora. 2016. *Dasar Anatomi & Fisiologi : Pemeliharaan dan Kontinuitas Tubuh Manusia* (13th ed.). Jakarta: EGC.
- Gowa, M. A., Yamin, R., Murtaza, H., Nawaz, H., Jamal, G., Lohano, P. D. 2021. Frequency of Drug Induced Acute Kidney Injury in Pediatric Intensive Care Unit. *Cureus*, 13(11), 11–16.
- Gyurászová, M., Gurecká, R., Bábí, J., Tóthová, Ľ. 2020. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 14(2) 1–11.

- Hartati, S. Y. 2013. Khasiat Kunyit Sebagai Obat Tradisional dan Manfaat Lainnya. *Warta Penelitian Dan Pengembangan Tanaman Industri*, 19(2), 5–9.
- He, X., Li, G., Chen, Y., Xiao, Q., Yu, X., Yu, X., *et al.* 2020. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of Rhein and Curcumin in the Treatment of Chronic Kidney Disease in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11(12), 1–10.
- Hewlings, S. J., Kalman, D. S. 2017. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 1–11.
- Hidayah, N., Puspita, R., Mujahidah, M. 2020. Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica* Val) Terhadap Berat Badan, Jumlah Eosinofil dan Basofil Ayam Petelur yang Diinfeksi *Salmonella pullorum*. *Jurnal Medik Veteriner*, 3(2), 230–235
- Ibrahim, R., Nyska, A., Dunnick, J., Ramot, Y. 2021. The toxicologic pathology aspects of selected natural herbal products and related compounds. *Journal of Toxicologic Pathology*, 34(3), 181–211.
- J Jarrar, Q. B., Hakim, M. N., Zakaria, Z. A., Cheema, M. S., Moshawih, S. 2020. Renal ultrastructural alterations induced by various preparations of mefenamic acid. *Ultrastructural Pathology*, 44(1), 130–140.
- Kaewput, W., Disorn, P., Satirapoj, B. 2016. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor use and progression of renal function in patients with chronic kidney disease: A single-center retrospective cohort study. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 9(1), 273–278.
- Katzung, B. G. 2014. *Farmakologi Dasar & Klinik (12th ed.)*. Jakarta: EGC
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Laporan Nasional Riset kesehatan dasar 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Khalid, U., Pino-Chavez, G., Nesargikar, P., Jenkins, R. H., Bowen, T., Fraser, D. J., *et al.* 2016. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *Journal of Histology and Histopathology*, 3(1), 1.
- Kirkby, N. S., Sampaio, W., Etelvino, G., Alves, D. T., Anders, K. L., Temponi, R., *et al.* 2018. Cyclooxygenase-2 selectively controls renal blood flow through a novel PPAR β/δ -dependent vasodilator pathway. *Hypertension*, 71(2), 297–305.
- Kim, S. Y., Moon, A. 2012. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomolecules and Therapeutics*, 20(3), 268–272.
- Labesa, R., Kristanto, H. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Asam (*Curcuma Domestica* Dan *Tamarindus Indica*) Dalam Periode Gestasi Terhadap Gambaran Morfometri Fetus Mencit Balb/C. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 6(2), 1126–1133.
- Lagho, E. E., Made Kardena, I., Agung, A., Jayawardhita, G. 2017. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Amoxicillin Dikombinasikan dengan Deksametason dan Asam Mefenamat Pasca Operasi (Overview Histopathologic of Kidney Mouse (*Rattus Norvegicus*) Given Amoxicillin Combined With Dexamet. *Indonesia Medicus Veterinus Agustus*, 6(4), 262–269.
- Lara-Espinosa, J. V., Arce-Aceves, M. F., López-Torres, M. O., Lozano-Ordaz, V., Mata-Espinosa, D., Barrios-Payán, J., *et al.* 2022. Effect of Curcumin in Experimental Pulmonary Tuberculosis: Antimycobacterial Activity in the Lungs and Anti-Inflammatory Effect in the Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4).
- Levey, A. S., Coresh, J. 2012. Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), 165–180.
- Li, S., Zhang, J., Liu, C., Wang, Q., Yan, J., Hui, L., *et al.* 2021. The Role of Mitophagy in Regulating Cell Death. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 20(20), 1–12.

- Li, Y., Xia, W., Zhao, F., Wen, Z., Zhang, A., Huang, S., *et al.* 2018. Prostaglandins in the pathogenesis of kidney diseases. *Oncotarget*, 9(41), 26586–26602.
- Liss, C., Litwak, K., Tilford, D., Reinhardt, V. 2015. Comfortable quarters for laboratory animals. In *Applied Animal Behaviour Science (10th ed.)*. Washington DC: Animal Welfare Institute.
- Lucas, G. N. C., Leitão, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., Silva Junior, G. B. 2019. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Jornal Brasileiro de Nefrologia : 'orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 41(1), 124–130.
- Ma, Z. N., Li, Y. Z., Li, W., Yan, X. T., Yang, G., Zhang, J., *et al.* 2017. Nephroprotective effects of saponins from leaves of panax quinquefolius against cisplatin-induced acute kidney injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 18,(7) 1-18.
- Makris, K., Spanou, L. 2016. Lesion Renal Aguda Otro. *Clinical Biochemist Reviews*, 37(2), 85–98.
- Marchon, R. G., Ribeiro, C. T., Costa, W. S., Sampaio, F. J. B., Pereira-Sampaio, M. A., De Souza, D. B. 2018. Immediate and late effects of stress on kidneys of prepubertal and adult rats. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(6), 1919–1926.
- Mescher, A. 2017. *Histologi dasar junqueira (14th ed.)*. Jakarta: EGC.
- Miao, Y., Zhong, Y., Yan, H., Li, W., Wang, B. Y., Jin, J. 2013. Alprostadiol plays a protective role in contrast-induced nephropathy in the elderly. *International Urology and Nephrology*, 45(4), 1179–1185.

- Murugan, S., Solanki, H., Purusothaman, D., Bethapudi, B., Ravalji, M., Mundkinajeddu, D. 2021. Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NR-INF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *BioMed Research International*, 20(4), 1-14.
- Neftaly, C., Cuevas, S. E., Arteaga-castañeda, I. S. M. D. L., Mar, Y., Jorge, D. L. M. S., Nicolás-toledo, L. 2020. *High-sucrose diet potentiates hyperaldosteronism and renal injury induced by stress in young adult rats*. 8(1), 1–10.
- Nobakht, N., Hanna, R. M., Kamgar, M., Sinclair, J., Simon, L., Emami, S., *et al.* 2022. Acute interstitial nephritis observed with three different triggering agents. *Clinical Case Reports*, 10(3), 1–5.
- Olivera, A., Moore, T. W., Hu, F., Brown, A. P., Sun, A., Liotta, D. C., *et al.* 2012. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin. *International Immunopharmacology*, 12(7), 368–391.
- Pittampalli, B., Jogam, P., Thampu, R. K., Abbagani, S., Peddaboina, V. 2021. High-frequency plant regeneration and genetic homogeneity assessment of regenerants by molecular markers in turmeric (*Curcuma longa* L.). *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Plant*, 18(2) 20-33 .
- Rahaman, M. M., Rakib, A., Mitra, S., Tareq, A. M., Emran, T. Bin, Shahid-Ud-daula, *et al.* 2021. The genus curcuma and inflammation: Overview of the pharmacological perspectives. *Plants*, 10(1), 1–19.
- Rahmandika, M. 2018. *Efek Renoprotektif Ekstrak Daun Alpukat (Persea americana Mill) Terhadap Tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Asam Mefenamat Dosis Toksik*. Universitas Sebelas Maret.
- Rai, M., Pandit, R., Gaikwad, S., Yadav, A., Gade, A. 2015. Potential applications of curcumin and curcumin nanoparticles: From traditional therapeutics to modern nanomedicine. *Nanotechnology Reviews*, 4(2), 161–172.

- Ray, H. R. D., Shibaguchi, T., Yamada, T., Koma, R., Ishizawa, R., Saito, Y., *et al.* 2021. Curcumin induces mitochondrial biogenesis by increasing cAMP levels via PDE4A inhibition in skeletal muscle. *British Journal of Nutrition*. 126(11), 1642-1650
- Schunke, M. 2016. *Atlas Anatomi Manusia Prometheus: Organ Dalam (3rd ed.)*. Jakarta: EGC.
- Şener, Z.Y., Okşul, M. 2020. Effects of NSAIDs on kidney functions and cardiovascular system. *Journal of Clinical Hypertension*, 22(2), 302.
- Shahrbağ, F. G., Assadi, F. 2015. Drug-induced renal disorders. *Journal of Renal Injury Prevention Drug-Induced*, 4(3), 57–60.
- Shao, Q. H., Yin, X. D., Liu, H. X., Zhao, B., Huang, J. Q., Li, Z. L. 2021. Kidney Injury Following Ibuprofen and Acetaminophen: A Real-World Analysis of Post-Marketing Surveillance Data. *Frontiers in Pharmacology*, 12(12), 1–10.
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. El, Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., *et al.* 2020. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11(10), 1–23.
- Simanjuntak, L. C. H. 2013. *Histomorfologi tubulus seminiferus dan kelenjar prostat tikus (Rattus Norvegicus) serta konsentrasi hormon androgen pasca pemberian ekstrak purwoceng (Pimpinella alpina Molk.)*. Bogor: IPB.
- Snell, R. S. 2012. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Jakarta: EGC.
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H. T., Winarsih, W. 2018. Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstereoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(2), 109–117.

- Somchit, M. N., Sanat, F., Hui, G. E., Wahab, S. I., Ahmad, Z. 2014. Mefenamic acid induced nephrotoxicity: An Animal Model. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(4), 401–404.
- Suhita, N., Winaya, O., Sudira, W., Udayana, U. 2013. Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana*, 5(1), 63–69.
- Szadujkis-Szadurska, K., Grzesk, G., Szadujkis-Szadurski, L., Gajdus, M., Matusiak, G. 2012. Role of acetylcholine and calcium ions in three vascular contraction models: Angiotensin II, phenylephrine and caffeine. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 4(2), 329–333.
- Tang, F., Yan, H. L., Wang, L. X., Xu, J. F., Peng, C., Ao, H., *et al.* 2021. Review of Natural Resources With Vasodilation: Traditional Medicinal Plants, Natural Products, and Their Mechanism and Clinical Efficacy. *Frontiers in Pharmacology*, 12(4), 1–24.
- Toden, S., Theiss, A. L., Wang, X., Goel, A. 2017. Essential turmeric oils enhance anti-inflammatory efficacy of curcumin in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–12.
- Tolistiawaty, I., Widjaja, J., Sumolang, P. P. F., Octaviani. 2014. Gambaran Kesehatan pada Mencit (*Mus musculus*) di Instalasi Hewan Coba. *Jurnal Vektro Penyakit*, 8(1), 27–32.
- Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., Pedraza-Chaverrí, J. 2013. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*, 1(1), 448–456.
- Ugur, S., Ulu, R., Dogukan, A., Gurel, A., Yigit, I. P., Gozel, N., *et al.* 2020. The renoprotective effect of curcumin in cisplatin- induced nephrotoxicity. *Renal failure*. 37(2), 332–336.

- Wallace, J. L. 2013. *Mechanisms , prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy*. 19(12), 1861–1876.
- Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, T. A. 2015. *Lippincott illustrated reviews: Pharmacology (6th ed.)*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Widiartini, W., Siswati, E., Setiyawati, A., Rohmah, I. M., Prastyo, E. 2015. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) tersertifikasi dalam memenuhi kebutuhan dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratoris Malole dan kewirausahaan. *S-1 Peternakan, Fakultas Peternakan Dan Pertanian, Universitas Diponegoro*, 1–8.
- Yang, Y., Song, M., Liu, Y. 2017. Renoprotective Approaches and Strategies in Acute Kidney Injury. *Pharmacol Ther.*, 163(1), 58–73.