

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Indonesia adalah salah satu negara berkembang dimana urutan penyakit-penyakit utama masih ditempati oleh berbagai penyakit infeksi. Penyakit infeksi merupakan salah satu indikasi penggunaan antibiotik untuk terapi. Antibiotik yang sering digunakan dalam mengobati infeksi yaitu golongan beta-laktam, sefalosporin, makrolid, sulfonamid, dan aminoglikosida (Sudoyo dkk, 2007).

Gentamisin merupakan salah satu antibiotik dari golongan aminoglikosida yang sering digunakan karena harganya relatif lebih terjangkau dan efektif melawan sebagian besar bakteri gram-negatif aerob yang resisten dengan antibiotik lain (Khan dkk, 2011). Gentamisin memiliki jangkauan spektrum yang luas dan efektif pada bakteremia dan sepsis (Katzung, 2010).

Gentamisin juga memiliki kelemahan dibandingkan dengan antibiotik lain, karena gentamisin merupakan zat xenobiotik dan menyebabkan toksisitas pada organ. Akumulasi gentamisin di organ dapat memicu stres oksidatif. Gentamisin menahan degradasi fosfolipid sehingga mengacaukan integritas membran lisosom dan terjadi kebocoran enzim. Gentamisin juga

membentuk kompleks gentamisin-besi dan menginduksi pembentukan radikal bebas. Selanjutnya, gentamisin juga akan memicu peroksidasi lipid yang akan mengganggu fungsi seluler dan menyebabkan nekrosis, salah satunya pada jaringan hepar (Khan dkk, 2011).

Hepar merupakan gerbang semua bahan yang masuk ke dalam tubuh melalui saluran cerna, sehingga sangat rentan terhadap gangguan metabolik, toksik, dan mikroba (Robbins dkk, 2007). Hepar dan ginjal adalah organ yang paling sering mengalami kerusakan akibat gentamisin karena terlibat dalam metabolisme dan sekresi xenobiotik, sehingga rentan terjadi kondisi patologis. Gentamisin juga menyebabkan gangguan permeabilitas membran hepatosit. Hepar tikus yang terpapar gentamisin memperlihatkan perubahan hepatoseluler, sinusoid yang berdilatasi dan memadat disertai perdarahan (Khan dkk, 2011).

Efek toksik gentamisin pada hepar dapat dinetralisir oleh antioksidan. Beberapa penelitian menunjukkan berbagai antioksidan yang terdapat dalam ekstrak tanaman obat dapat digunakan untuk menekan stres oksidatif yang diinduksi gentamisin pada hewan percobaan. Ekstrak tanaman obat utamanya berperan sebagai pembersih/penyapu radikal bebas, membentuk kompleks dengan logam (*metal chelation*), serta menstabilkan sistem membran (Abdel-Raheem, 2010). Berbagai tanaman obat seperti mahkota dewa, sambiloto, dan jintan hitam terbukti efektif mencegah atau melindungi organ dari efek toksik gentamisin (Safa dkk, 2010).

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki khasiat antioksidan. Penelitian membuktikan bahwa jintan hitam memiliki efek protektif melawan iskemia organ akibat radikal bebas (Bayrak dkk, 2008). Jintan hitam juga bertindak sebagai pembersih berbagai spesies oksigen reaktif termasuk anion radikal superoksida dan radikal hidroksil (Badary dkk, 2003). Jintan hitam mampu mencegah hepatotoksisitas akibat obat ataupun penyakit secara signifikan (Hosseinzadeh, 2007).

Penelitian Al- Ghamdi (2003) menunjukkan bahwa *Nigella sativa* L. dengan dosis 250-500 mg/kgBB mampu melindungi hepar dari kerusakan akibat karbontetraklorida. Selain itu dari penelitian Kanter dkk (2005) dan El-Shenawy dkk (2008) didapatkan bahwa 0,2 ml/kgBB jintan hitam efektif melindungi hepar dari stres oksidatif. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi gentamisin.

## **B. Perumusan Masalah**

Kerusakan hepar akibat gentamisin serta sifat hepatoprotektif dan antioksidan dari jintan hitam membuat peneliti tertarik untuk meneliti dan merumuskan masalah penelitian yaitu: “Apakah ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley yang diinduksi gentamisin? “.

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley yang diinduksi gentamisin.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat ekstrak jintan hitam terhadap kerusakan hepar yang diinduksi oleh gentamisin.
2. Penelitian ini mendukung visi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang berbasis *agromedicine* melalui pengembangan tanaman obat tradisional berbasis bukti ilmiah.
3. Mendukung upaya pengembangan jintan hitam (*Nigella sativa* L.) sebagai salah satu tanaman berkhasiat obat yang memiliki sifat antioksidan alami.

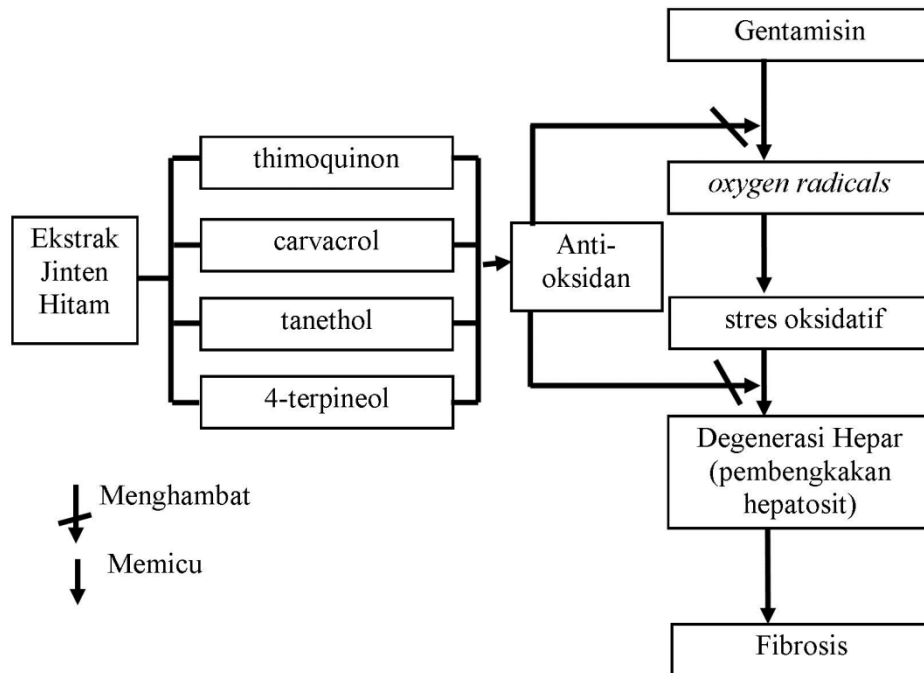
### **E. Kerangka Teori**

Akumulasi gentamisin di organ dapat memicu stres oksidatif dan memegang peranan penting dalam progresi cedera hepatik, termasuk susunan biomolekul seperti membran lipid, protein, dan asam nukleat khususnya pada beberapa organel seperti mitokondria dan lisosom pada jaringan hepar (Khan dkk, 2011).

Hepar tikus yang mengalami jejas akibat stres oksidatif yang diinduksi gentamisin akan memperlihatkan perubahan hepatoseluler, sinusoid yang berdilatasi dan memadat disertai perdarahan. Selanjutnya, akan terjadi gangguan fungsi seluler dan nekrosis jaringan hepar. Antioksidan dapat digunakan untuk melawan stres oksidatif ini sehingga tidak terjadi gangguan fisiologis dan morfologis hepar (Khan dkk, 2011).

Jintan hitam merupakan salah satu antioksidan yang bertindak sebagai pemulung berbagai spesies oksigen reaktif termasuk anion radikal superoksida dan radikal hidroksil yang dicetuskan oleh gentamisin (Badary dkk, 2003). Pemindaian dengan *Thin Layer Chromatography* (TLC) pada sampel minyak jintan hitam memperlihatkan adanya empat komponen utama, yaitu timoquinon, carvacrol, tanethol, dan 4-terpineol, yang mana bertanggung jawab terhadap khasiat antiradikal (Basha dkk, 1995).

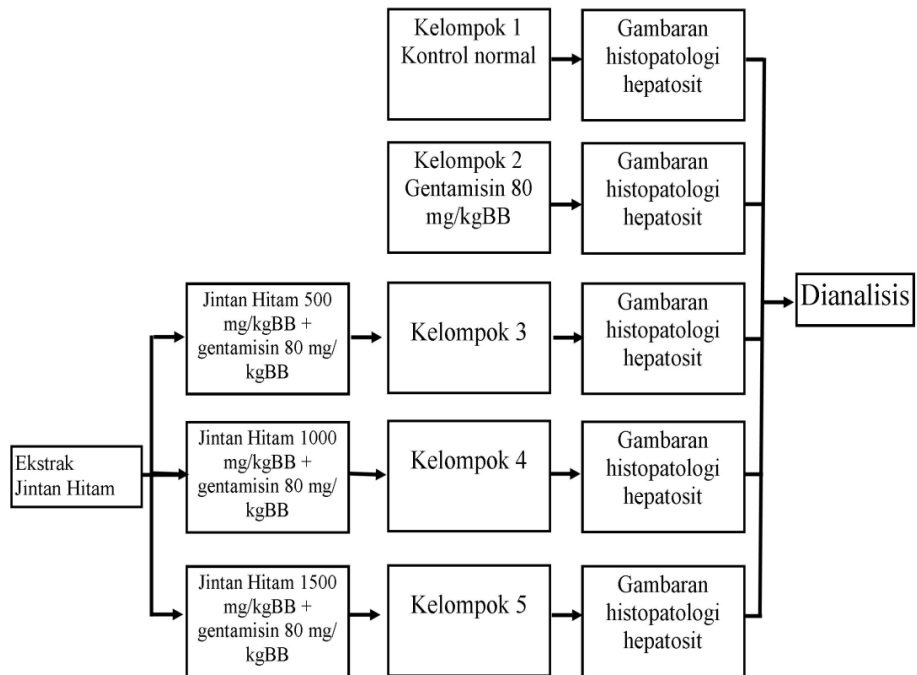
Timoquinon dalam jintan hitam mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), katalase and glutation peroksidase secara signifikan, serta menghambat *iron-dependent microsomal lipid peroxidation* secara efisien (Badary dkk, 2000). Selanjutnya, khasiat jintan hitam sebagai antioksidan dan kandungan aktifnya terhadap kerusakan sel hepatosit hepar yang diinduksi gentamisin dapat disimpulkan dalam sebuah kerangka teori seperti pada gambar. 1.



**Gambar 1.** Kerangka Teori Pengaruh Jinten Hitam terhadap Kerusakan Hepar Diinduksi Gentamisin.

## F. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian yang menjabarkan hubungan antar variabel pada penelitian ini dapat dilihat seperti pada gambar 2.



**Gambar 2.** Kerangka Konsep Pengaruh Jintan Hitam terhadap Kerusakan Hepar Diinduksi Gentamisin.

### G. Hipotesis

Ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley yang diinduksi gentamisin.