

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Gentamisin

1. Definisi

Antibiotik merupakan suatu substansi kimiawi yang dihasilkan oleh mikroorganisme, yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain (Dorland, 2011). Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang diisolasi dari *Microspora purpurea*. Obat ini efektif terhadap organisme gram-positif dan gram-negatif . Gentamisin merupakan pilihan lini pertama dari golongan aminoglikosida karena harganya relatif lebih terjangkau dan ampuh melawan sebagian besar bakteri gram-negatif aerob yang resisten dengan antibiotik lain (Katzung, 2010).

2. Farmakokinetik

Absorpsi gentamisin melalui pencernaan kurang baik, dan lebih baik jika diberikan melalui intravena, intraperitoneal, intramuskular dan kulit. Waktu paruh gentamisin adalah 2-3 jam dengan ikatan protein plasma kurang dari 30%. Gentamisin tersebar di dalam cairan

ekstraseluler dan hanya sebagian kecil yang masuk cairan serebrospinal. Gentamisin juga dapat melintasi plasenta dan masuk ke dalam ASI dan diekskresikan melalui urine (Hardjosaputra dkk, 2008).

3. Mekanisme Kerja Obat

Gentamisin akan berikatan dengan ribosomal subunit 30s dan 50s pada bakteri dan mengacaukan sintesis proteinnya sehingga terjadi kerusakan membran sel bakteri (Katzung, 2010).

4. Penggunaan Klinis

Gentamisin adalah antibiotika alami atau semisintetik golongan aminoglikosida yang secara klinis digunakan untuk melawan bakteri gram negatif (Khan dkk, 2011). Bila gentamisin dikombinasi dengan antibiotika beta-laktam akan menghasilkan efek sinergis terhadap pseudomonas, proteus, enterobacter, klebsiella, serratia, dan strain-strain gram negatif lain yang kemungkinan resisten terhadap antibiotik lainnya. Gentamisin tidak memiliki efektifitas terhadap organisme anaerob (Katzung, 2010).

Gentamisin digunakan pada septikemia dan infeksi berat lain yang disebabkan oleh bakteri gram-negatif aerob, infeksi saluran kemih, infeksi saluran empedu, dan infeksi serius lain. Kombinasi gentamisin dengan beta-laktam dapat digunakan untuk endokarditis bakterial. Gentamisin juga dapat digunakan sebagai kemoprofilaksis pada operasi abdominal (Hardjosaputra dkk, 2008). Tingginya penggunaan

gentamisin yang tidak rasional yang berlebihan dan tidak tepat guna sangat meningkatkan prevalensi patogen yang resisten terhadap beberapa obat, serta meningkatnya toksisitas dan efek samping obat, menurunnya efektifitas dan meningkatnya biaya pelayanan kesehatan (Katzung, 2010).

5. Efek Samping

Gentamisin memiliki efek samping neurotoksisitas, ototoksisitas (auditori dan vestibular), nefrotoksik (meningkatkan klirens kreatinin) dengan kejadian lebih dari 10%. Edema, gatal, dan kemerahan adalah reaksi samping yang terjadi pada kurang dari 10% pengguna. Efek samping lain yang lebih jarang (< 1%) yaitu agranulositosis, reaksi alergi, dispnea, granulositopenia, fotosensitif, pseudomotor serebral, dan trombositopenia (Katzung, 2010). Gentamisin juga bersifat toksik pada berbagai organ seperti ginjal, hepar, paru-paru, dan kulit karena menginduksi radikal bebas dan stress oksidatif (Khan dkk, 2011).

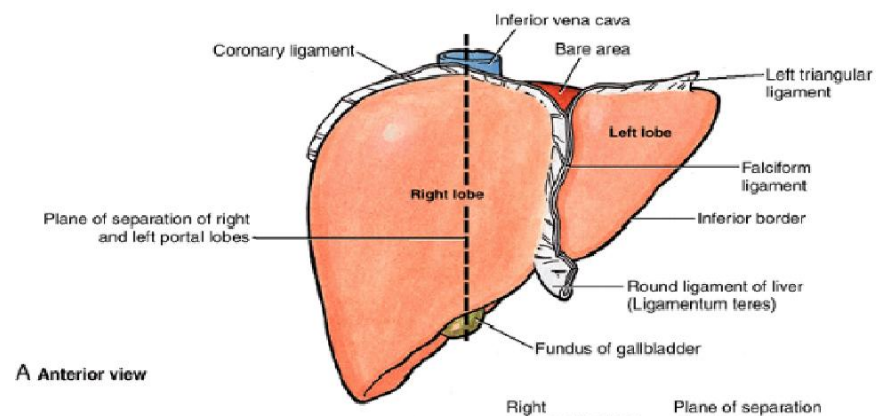
B. Hepar

1. Anatomi Hepar

Hepar merupakan kelenjar paling besar dari tubuh dengan berat pada orang dewasa mencapai 1,5 kg atau 2-2,5 % dari berat tubuh, dan sekitar 5% dari berat tubuh pada anak-anak. Organ ini terletak di

kuadran kanan atas *cavum abdominis* dan dibungkus oleh kapsula Glisson (tunika fibrosa) (Widjaja, 2008).

Gambar 3 memperlihatkan penampang hepar yang terbagi menjadi dua lobus, yaitu lobus hepatis dekstra yang besar dan lobus hepatis sinistra yang lebih kecil. Keduanya dipisahkan di antero-superior oleh ligamentum falsiforme dan di posterior-inferior oleh *fissura untuk ligamentum venosum dan ligamentum teres* (Faiz dan Moffat, 2008). Hepar menerima darah dari dua sumber, yaitu 30% berasal dari arteri hepatica propria dan 70% dari vena porta (Moore dan Agur, 2007).

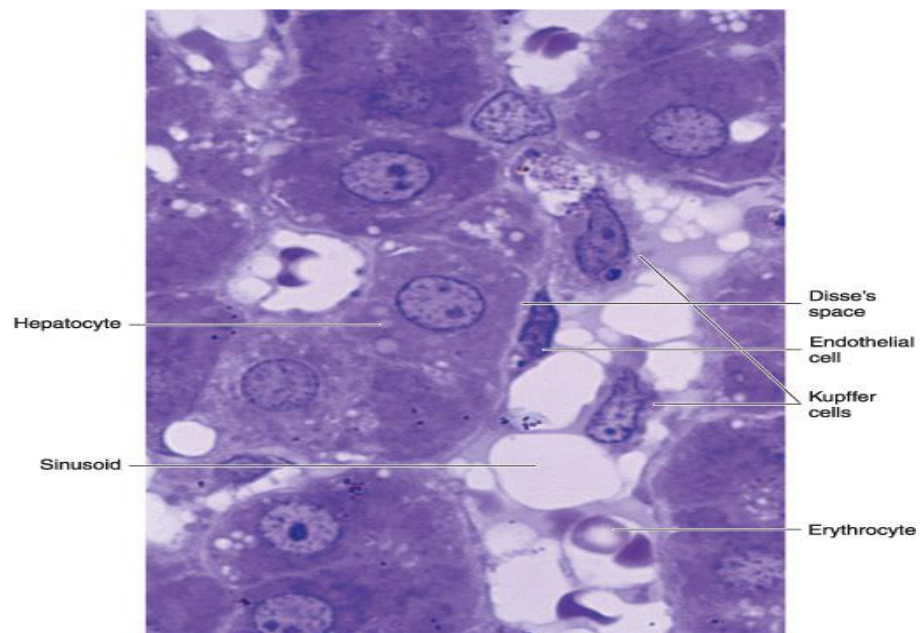


Gambar 3. Gambaran makroskopik hepar manusia dari anterior (Moore dan Agur, 2007).

2. Histologi Hepar

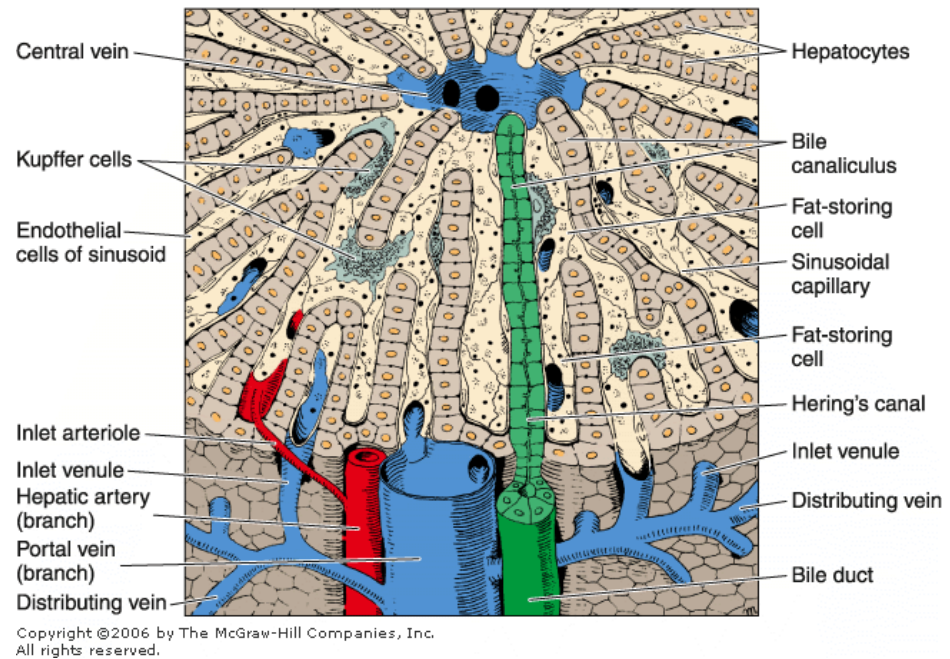
Hepar terdiri dari satuan heksagonal yang disebut lobulus hepar. Di pusat setiap lobulus, terdapat sebuah vena sentral yang dikelilingi lempeng-lempeng sel hepar, yaitu hepatosit dan sinusoid secara radial seperti yang terlihat pada gambar 4. Jaringan ikat disini membentuk

triad porta, dimana terdapat cabang arteri hepatica, cabang vena porta, dan cabang duktus biliaris (gambar 5). Sinusoid mengangkut darah dari vena porta dan arteri hepatica di daerah porta ke vena sentral setiap lobulus hati. Baik vena sentral maupun sinusoid dilapisi endotel dari jenis tidak utuh/diskontinu pada sinusoid (Eroschenko, 2010).



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Gambar 4. Potongan hepar normal menunjukkan kapiler sinusoid beserta sel endotelnya yang berada di dekat hepatosit dengan pewarnaan PT (Junqueira dkk, 2007).



Gambar 5. Aspek 3 dimensi dari hepar normal (Junqueira dkk, 2007).

Aliran darah hepar dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatik dan terletak di traktus portal. Asinus ini berada di antara dua atau lebih venula hepatik terminal, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, dimana zona pertama terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona ketiga terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona ketiga ini juga merupakan zona yang paling mudah terkena jejas. Zona dua atau zona intermediet adalah zona yang berada diantara zona pertama dan ketiga (Junqueira dkk, 2007).

3. Fisiologi Hepar

Fungsi utama dari hepar adalah metabolisme, detoksifikasi, dan menginaktifkan komponen endogen (steroid dan hormon lainnya)

maupun substansi eksogen (obat, toksin, dll) (Boron dan Emile, 2005). Menurut Price dan Wilson (2006), penjabaran fungsi utama hepar adalah sebagai berikut:

a. Pembentukan dan ekskresi empedu

Hepar berfungsi membentuk dan mengeskresikan empedu, yang berguna untuk pencernaan dan absorpsi lemak di usus halus.

b. Metabolisme karbohidrat

Hepar berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah normal dan menyediakan energi untuk tubuh. Hepar juga merupakan tempat terjadinya glikogenesis, glikogenolisis, dan glukoneogenesis.

c. Metabolisme protein

Hepar juga merupakan tempat sintesis protein. Protein yang disintesis di hepar yaitu albumin serta globulin alfa dan beta. Hepar juga menghasilkan beberapa protein lain seperti fibrinogen, protrombin, faktor V, VII, IX dan X yang berperan dalam sistem koagulasi darah. Selain pembentukan protein, di hepar juga terjadi penyimpanan asam amino dan pembentukan urea dari amonia yang nantinya akan dibuang melalui feses dan urin.

d. Metabolisme lemak

Hepar bekerja menghidolisis trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan lipoprotein menjadi asam lemak dan gliserol. Selain itu, hepar juga

memegang peran utama dalam sintesis kolesterol dan penimbunan lemak.

e. Penimbunan vitamin dan mineral

Vitamin B₁₂, tembaga, besi, dan vitamin larut lemak yaitu A,D,E,K disimpan di dalam hepar.

f. Metabolisme steroid

Hepar menginaktifkan dan menyekresi aldosteron, glukokortikoid, estrogen, progesteron, dan testosteron.

g. Detoksifikasi

Hepar bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat berbahaya menjadi zat-zat yang tidak berbahaya yang kemudian diekskresi oleh ginjal.

h. Gudang darah dan filtrasi

Sinusoid hepar merupakan depot darah yang mengalir kembali dari vena kava. Selain itu kerja fagositik sel Kupffer membuang bakteri dan debris dari darah.

4. Histopatologi Hepar

Menurut Robbins dkk (2007), proses yang terjadi pada unit struktural hepar sebagai respons terhadap jejas, inflamasi, benda asing ataupun mikroorganisme akan menampilkan berbagai pola histopatologi berbeda, yaitu:

a. Peradangan

Cedera hepatosit yang menyebabkan influks sel radang akut atau kronis ke hepar disebut hepatitis. Jika hepatosit mengalami kerusakan, makrofag penyapu akan dengan cepat menelan sel radang di parenkim yang normal. Benda asing, organisme, dan berbagai obat dapat memicu reaksi granulomatosa.

b. Degenerasi

Kerusakan akibat gangguan toksik atau imunologis dapat menyebabkan hepatosit membengkak, tampak edematosa (degenerasi balon), dengan sitoplasma iregular bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar. Selain itu, bahan empedu yang tertahan dapat menyebabkan hepatosit tampak membengkak seperti berbusa (degenerasi busa). Zat mungkin menumpuk di hepatosit, termasuk besi, tembaga, dan empedu yang tertahan.

c. Kematian sel

Hampir semua gangguan yang signifikan terhadap hepar dapat menyebabkan dekstruksi hepatosit. Pada nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai, umumnya akibat iskemia (nekrosis koagulasi). Kematian sel yang bersifat toksik atau diperantarai oleh sel imun terjadi melalui apoptosis, yang hepatositnya menjadi ciut, piknotik, dan sangat easinofilik. Hepatosit dapat mengalami pembengkakan osmotik dan pecah, yang disebut sebagai degenerasi hidropik atau nekrosis litik.

Pada iskemia dan sejumlah reaksi obat dan toksin, nekrosis hepatosit tersebar di sekitar vena sentral (nekrosis sentrilobularis). Bila terjadi peradangan atau cedera toksik yang berat, apoptosis atau nekrosis hepatosit mungkin meluas ke lobulus yang berdekatan dalam pola porta-ke-porta, porta-ke-sentral, atau sentral-ke-sentral.

d. Fibrosis

Jaringan fibrosa terbentuk sebagai respons terhadap peradangan atau gangguan toksik langsung ke hepar. Pengendapan kolagen menimbulkan dampak permanen pada pola aliran darah hepar dan perfusi hepatosit. Pada tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung di dalam sinusoid. Seiring dengan berjalannya waktu, untai-untai fibrosa menghubungkan regio hepar (porta-ke-porta, porta-ke-sentral, atau sentral-ke-sentral), suatu proses yang disebut *bridging necrosis*. Tidak seperti lesi lain yang umumnya reversibel, fibrosis dianggap sebagai konsekuensi ireversibel kerusakan hepar.

e. Sirosis

Dengan berlanjutnya fibrosis dan cedera parenkim, hepar terbagi-bagi menjadi nodus hepatosit yang mengalami regenerasi dan dikelilingi oleh jaringan parut dan disebut sirosis.

C. Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)

1. Definisi

Nigella sativa L. yang dikenal sebagai jintan hitam di Indonesia, telah digunakan sebagai herbal pengobatan sejak 2000-3000 tahun sebelum Masehi dan tercatat dalam banyak literatur kuno mengenai ahli pengobatan terdahulu seperti Ibnu Sina (980 - 1037 M), dan Al-Biruni (973-1048 M), Al-Antiki, Ibnu Qayyim dan Al-Baghdadi (Anonim, 2012).

Jintan hitam dikenal dengan berbagai nama, misalnya dalam bahasa Latin jintan hitam disebut sebagai '*Panacea*' yang berarti 'penyembuh segalanya', sedangkan dalam bahasa Arab dikenal dengan 'Habbah Sawda' atau '*Habbat el Baraka*' yang diterjemahkan sebagai 'biji yang diberkahi'. Di India jintan dikenal sebagai *Kalonji*, sedangkan di China dikenal dengan *Hak Jung Chou* (Aggarwal dkk, 2008).

Gambar 6.a dan 6.b memperlihatkan tanaman dan biji jintan hitam. Tanaman ini berbatang tegak, biasanya berusuk, serta berbulu kasar yang kadang-kadang rapat atau jarang. Daun jintan hitam berbentuk lanset dan bergaris dengan panjang 1,5-2 cm, ujung meruncing, serta memiliki tiga tulang daun yang berbulu. Bunganya memiliki lima kelopak bunga dengan bentuk bulat telur, biasanya berwarna biru pucat atau putih. Bagian tanaman yang biasa dimanfaatkan adalah bijinya. Biji jintan hitam kecil dan pendek (panjangnya hanya 1-3mm),

berwarna hitam, berbentuk trigonal, tampak seperti batu api jika diamati dengan mikroskop. Biji-biji ini berada dalam buah yang berbentuk bulat telur atau agak bulat (Khasanah, 2009).

Terdapat 14 spesies tanaman dengan genus sama yang termasuk keluarga *Ranunculaceae* ini, yaitu *Nigella arvensis*, *Nigella ciliaris*, *Nigella damascene*, *Nigella hispanica*, *Nigella integrifolia*, *Nigella nigellastrum*, *Nigella orientalis* dan *Nigella sativa*. Dari semua spesies ini, *Nigella sativa* merupakan spesies yang paling sering diteliti dengan tujuan terapi dibandingkan spesies lainnya, walaupun spesies-spesies tersebut juga berimplikasi dalam kepentingan terapi (Aggarwal dkk, 2008). Secara taksonomi jintan hitam diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

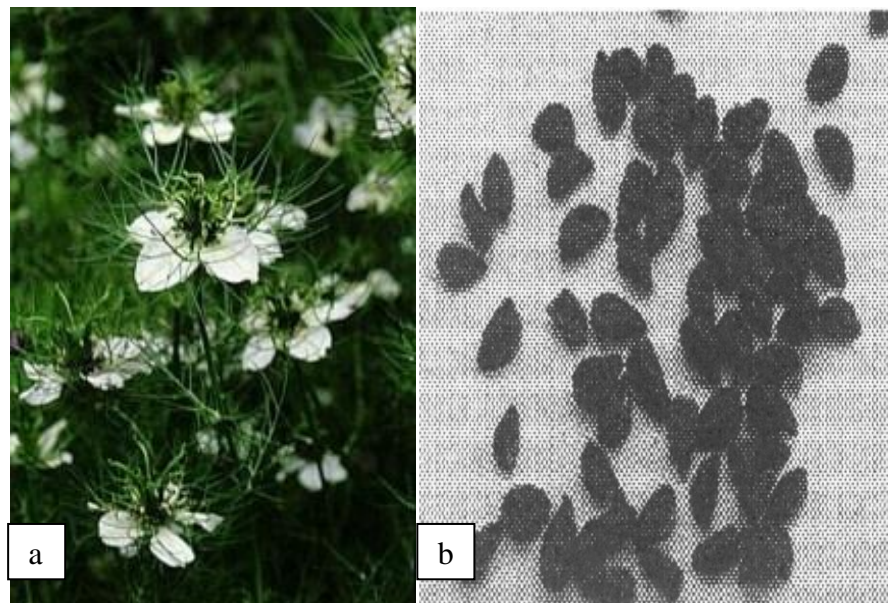
Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Ranunculales

Famili : Ranunculaceae

Genus : *Nigella*

Species : *Nigella sativa* (Khasanah, 2009).



Gambar 6. Tanaman Jintan Hitam (a) pohon dan bunga, dan (b) Biji (Yildiz dkk, 2008).

2. Manfaat

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) memiliki efek antiinflamasi, antialergi, antiparasit, antimikroba, antiasma, antioksidan dan antikanker. Kandungan-kandungan di dalam *Nigella sativa* seperti timoquinon, timol, carvacrol dan kandungan lainnya, mampu membersihkan radikal bebas serta mampu menghentikan pertumbuhan dan mencegah kanker bermetastatis (Randhawa, 2011).

Derajat toksisitas yang sangat rendah serta sifat sitoprotektif dan antioksidannya memberikan jintan hitam keunggulan dibanding tanaman obat lain. Timoquinon dalam jintan hitam juga berperan sebagai protektor hepar dari induksi berbagai bahan toksik (Alsaif, 2007). Jintan hitam juga mampu meningkatkan kadar enzim

antioksidan dan menurunkan lipid peroksidase sehingga bersifat antioksidan (Kanter dkk, 2005).

Dari beberapa penelitian diketahui bahwa jintan hitam juga memiliki manfaat lain, misalnya jintan hitam bersifat antihistamin, antihipertensi, bersifat hipoglikemik, antifungal, antiinflamasi (Al-Ghamdi, 2003). Jintan hitam juga lebih aman digunakan sebagai suplemen karena karena sifat antioksidannya (Randhawa, 2011).

3. Kandungan Kimia

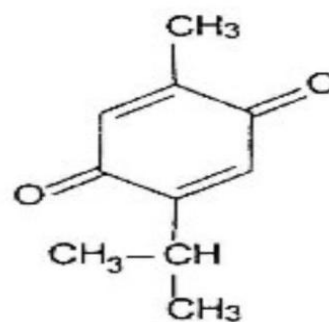
Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa biji jintan hitam mengandung 36-38% *fixed oil* dan 0,4-2,5% *essential oil*. *Essential oil* jintan hitam mengandung timoquinon, alkaloid dan saponin (Ali dan Blunden, 2003). Penelitian-penelitian lain menyebutkan bahwa kandungan *Nigella sativa* seperti timoquinon, timodihidroquinon, ditimoquinon, timol, carvacrol, nigellimine-N-oxide, nigellidine dan alfa-hederin, yang bersifat antikanker (Randhawa, 2011).

4. Mekanisme Kerja Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa atau substansi yang menjaga *oxygen radicals* tetap terkontrol dalam konsentrasi tertentu (Kuntz dan Kuntz, 2006). Efek antioksidan dapat diperoleh dari tanaman obat, salah satunya dari jintan hitam. Timoquinon (gambar 7) sebagai salah satu komponen aktif dalam jintan hitam mampu menghambat pengaruh buruk dari radikal bebas melalui berbagai mekanisme. Timoquinon

bertindak sebagai pembersih/pemungut berbagai *Reactive Oxygen Spesies* termasuk anion radikal superoksida dan radikal hidroksil (Badary dkk, 2003).

Timoquinon mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), katalase and glutation peroksidase secara signifikan, serta menghambat *iron-dependent microsomal lipid peroxidation* secara efisien pada tikus yang mengalami nefropati hiperlipidemia yang diinduksi doksorubisin (Badary dkk, 2000). Senyawa ini mampu menurunkan stres oksidatif seluler dengan menginduksi glutation pada eksperimen ensefalomyelitis alergika tikus Lewis betina (Mohamed dkk, 2003). Sifat antioksidan ini akan melindungi hepar dari jejas dan iskemi sehingga mencegah kerusakan struktural dan morfologis (Padhye dkk, 2008).



Thymoquinone (I)

Gambar 7. Struktur Kimia Timoquinon (Padhye dkk, 2008).

D. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley

1. Klasifikasi

Dalam taksonomi klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Odontoceti

Familia : Muridae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus* (Anonim, 2013).

2. Jenis

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat yang sering digunakan untuk penelitian, selain karena memiliki sifat fisiologis yang lebih dekat dengan manusia (kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya, sistem reproduksi, pernapasan, peedaran darah, dan ekskresi), tikus memiliki sifat tenang meskipun mendapat perlakuan yang kurang menyenangkan (Ngatidjan, 2006).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar dari

pada mencit. Tikus putih ini memiliki ciri-ciri meliputi albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya lebih cepat, temperamennya lebih baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan (Anggarawati, 2006). Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue dawley adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).