

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Toksisitas Gentamisin

Gentamisin merupakan antibiotik prototip golongan aminoglikosida.

Aminoglikosida adalah sekelompok obat-obatan bakterisid yang berasal dari berbagai spesies *Streptomyces* (Katzung, 2010). Antibiotik harus memiliki toksisitas selektif setinggi mungkin. Hal ini dapat diartikan obat tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes. Sifat toksisitas selektif yang absolut, belum atau mungkin tidak akan diperoleh (Setiabudy, 2007).

Aktifitas antimikroba gentamisin tertuju pada basil gram negatif yang aerobik. Aktivitas terhadap mikroorganisme anaerobik rendah sekali.

Aktivitas terhadap gram positif sangat terbatas. Pengaruh aminoglikosida adalah menghambat sintesis protein dan menyebabkan salah baca dalam penterjemahan mRNA bakteri (Istiantoro dan Gan, 2007).

Struktur polikation gentamisin yang sangat polar mencegah absorpsi yang adekuat setelah pemberian peroral. Dosis yang akan diabsorpsi lewat saluran cerna hanya kurang dari 1 %. Pemberian peroral hanya dimaksudkan untuk

mendapatkan efek lokal saja, misalnya persiapan prabedah usus (Istiantoro dan Gan, 2007). Oleh karena itu, pemberian aminoglikosida (kecuali neomisin) harus diberikan secara parenteral untuk mencapai kadar serum yang adekuat (Mycek dkk, 2001).

Ekskresi gentamisin berlangsung terutama melalui filtrasi glomerulus (Istiantoro dan Gan, 2007). Gentamisin secara utuh diekskresikan rata-rata 70% dari keseluruhan jumlah obat yang masuk ke dalam tubuh, melalui kemih (Tjay dan Rahardja, 2010).

Gentamisin sering kali digunakan untuk infeksi serius dari bakteri gram negatif (Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Univeristas Sriwijaya, 2009). Hal ini dipaparkan pula oleh Katzung (2010), bahwa gentamisin digunakan secara luas terhadap bakteri enterik gram negatif terutama pada bakterimia, sepsis, atau endokarditis. Namun, disamping fungsinya yang sangat penting dalam terapi, gentamisin juga memiliki efek samping.

Menurut Istiantoro dan Gan (2007), efek samping oleh gentamisin dalam garis besarnya dibagi dalam tiga kelompok yaitu alergi, reaksi iritasi dan toksik, serta perubahan biologik. Toksik menjadi salah satu efek samping yang ditimbulkan. Toksisitas yang berkaitan dengan dosis sering kali terjadi (Mycek dkk, 2001). Namun menurut Tjay dan Rahardja (2010), toksisitas terhadap organ yang sering terjadi akibat golongan aminoglikosida, tidak tergantung dari tingginya kadar dalam darah, melainkan dari lamanya

pemakaian serta jenis aminoglikosidanya. Oleh karena itu, sebaiknya penggunaan gentamisin maksimal 1-2 kali sehari dengan dosis 3-5 mg/kgBB/hari dalam 2-3 dosis (garam sulfat) secara intravena atau intramuskular.

Efek toksik dari gentamisin yang paling sering disebutkan dalam beberapa literatur dan begitu pula menurut Istiantoro dan Gan (2007) meliputi efek ototoksik, nefrotoksik dan neurotoksik. Namun ternyata, berdasarkan penelitian Akondi dkk (2010), gentamisin memiliki efek toksik terhadap organ reproduktif yang dapat mengganggu fertilitas. Meskipun efek toksik terhadap organ reproduksi saat ini hanya sebatas penemuan pada hewan percobaan, penelitian terhadap efek toksik pada testis perlu mendapatkan perhatian yang serius untuk dilaksanakan penelitian lanjutan.

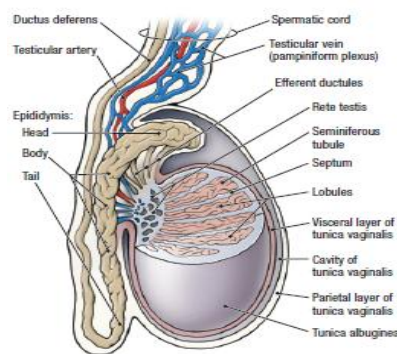
Toksisitas yang dimaksud adalah efek toksik terhadap organ penghasil sperma yaitu testis. Gentamisin diketahui dapat menghambat pembelahan sel pada sel germinal testis dan sintesis protein di testis. Hal inilah yang mungkin menyebabkan gentamisin juga dapat mengurangi jumlah sperma, motilitas sperma dan viabilitas sperma (Akondi dkk, 2010).

Pemberian gentamisin diketahui dapat menginduksi stres oksidatif, berkurangnya jumlah antioksidan, peroksidasi lipid dan perubahan histopatologi pada testis (Narayana, 2007). Hal ini tentunya yang menjadi

alasan yang kuat mengapa gentamisin bersifat sitotoksik terutama untuk organ testis.

Ada banyak penelitian yang sudah banyak disebarluaskan mengenai hal ini. Salah satunya menurut Khaki dkk (2009), efek pemberian aminoglikosida yaitu gentamisin 5 mg/kgBB secara IP selama 14 hari, terhadap jaringan testis pada tikus dengan menggunakan mikroskop cahaya dan elektron, terlihat bahwa sel germinal testis semua tikus yang diberikan obat mengalami deplesi sel germinal testis, nekrosis sel germinal testis, khusus pada sel Leydig dan spermtogonia memperlihatkan penampilan seperti fibroblas abnormal, terdapat jarak abnormal antara satu sel Leydig dengan sel Leydig di sebelahnya.

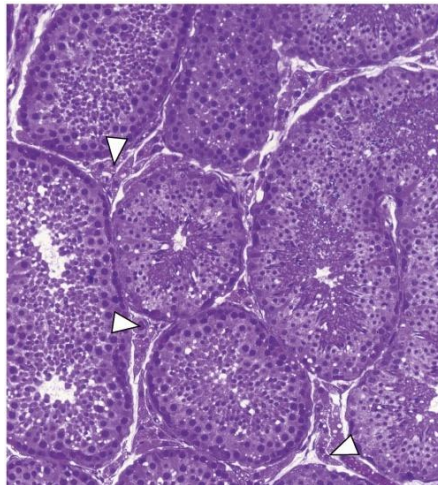
Testis merupakan organ kuat, mudah bergerak, dan terletak di dalam skrotum. Testis menerima darah dari sebuah cabang aorta abdominalis yaitu arteriae testicularis. Sedangkan, aliran darah kotor keluar melalui venae testiculares sebagai jalinan vena yaitu plexus pampiniformis (Snell, 2006).



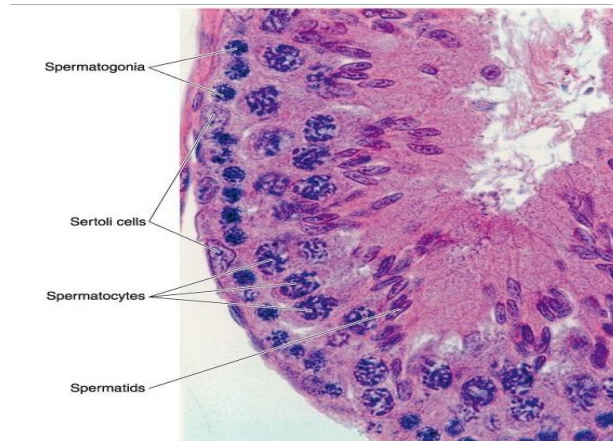
Gambar 3. Potongan melintang testis (Tank, 2005).

Menurut Sherwood (2001), testis melaksanakan dua fungsi, yaitu menghasilkan sperma (spermatogenesis) dan mengeluarkan testosteron. Dua testis orang dewasa membentuk sperma dengan jumlah mencapai 120 juta per hari (Guyton dan Hall, 2006).

Testis memiliki sekitar 250 lobulus testis dengan masing-masing lobulus berisi 1-4 tubulus seminiferus sehingga di dalam tubuh pria terdapat sekitar 250-1000 tubulus seminiferus. Tubulus seminiferus terdiri dari epitel germinal. Epitel germinal terdiri dari dua jenis sel, yaitu sel sertoli atau sel penyokong dan sel spermatogenik (Junqueira dan carneiro, 2005).



Gambar 4. Tubulus seminiferus normal perwarnaan Pararosanilineae Toluidine Blue (PT) pembesaran sedang (Junqueira dan Careiro, 2005).



Gambar 5 . Sel epitelium germinal testis pewarnaan H&E perbesaran sedang (Junqueira dan Careiro, 2005).

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

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) atau yang lebih sering dikenal dengan istilah *black seed* , *black cumin* atau *habatul barakah* adalah spesies tanaman yang tergolong famili *Ranunculaceae*. Tanaman ini memiliki biji yang bermanfaat bagi pengobatan herbal dan telah digunakan di seluruh dunia, baik untuk mengobati ataupun mencegah berbagai macam penyakit (Ali dan Bunden, 2003; Tariq, 2008).

Menurut Tariq (2008), jintan hitam, awalnya merupakan pengobatan tradisional yang terdapat di kawasan Jazirah Arab. Jintan hitam direkomendasikan untuk mengatasi masalah kesehatan seperti demam, batuk, bronchitis, asma, sakit kepala kronik, migrain, pusing, *dysmenorrhea*, obesitas, diabetes, paralisis, hemiplegia, *backpain*, infeksi, inflamasi, reumatik, hipertensi, dan gangguan gastrointestinal seperti dispepsia,

flatulence, disentri, dan diare. Sedangkan di negara-negara benua Asia termasuk Indonesia, tanaman ini juga sering dipakai dalam pengobatan tradisional.

Secara taksonomi jintan hitam diklasifikasikan Hutapea (1994) sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Ordo : *Ranunculales*
Famili : *Ranunculaceae*
Genus : *Nigella*
Spesies : *Nigella sativa*

Tumbuhan ini tumbuh hingga mencapai tinggi 20-30 cm, dengan daun hijau lonjong, ujung dan pangkal runcing, tepi beringgit, dan pertulangan menyirip. Bunganya majemuk, bentuk karang, kepala sari berwarna kuning, mahkota berbentuk corong berwarna antara biru sampai putih, dengan 5-10 kelopak bunga dalam satu batang pohon (Hutapea, 1994).

Biji jintan hitam memiliki kandungan *fixed oils*, *essential oils*, protein, alkaloid dan saponin. Namun, aktivitas biologi yang terlihat paling menonjol dari biji ini adalah *thymoquinone*. *Thymoquinone* merupakan komponen utama dari *essential oils*, akan tetapi juga dapat ditemukan pada *fixed oils*.

Biji ini memiliki efek antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antimikrobal dan antineoplastik dan sitoprotektif (Ali dan Blunden, 2003).

Penelitian mengenai jintan hitam juga dilakukan oleh Sultan dkk (2012) mengenai efek dari *fixed oil* (BCFO) dan *essential oil* (BCEO) yang terkandung di dalam jintan hitam, melawan stress oksidatif yang dapat menyebabkan *multiple organ toxicity*. Sampel yang digunakan adalah 30 tikus galur Sprague Dawley. Perlakuan yang dilakukan Sultan dkk (2012) pada sampel kelompok perlakuan adalah dengan memberikan injeksi *potassium bromated* sebagai stres oksidatif ringan. Dari penelitian ini terlihat bahwa *essential oils* dari jintan hitam memiliki kemampuan paling efektif dalam menurunkan tingkat *potassium bromated* dalam menyebabkan *multiple organ toxicity* sehingga jintan hitam dapat membantu mengurangi tingkat nekrosis pada organ.

Menurut Mousavi dkk (2010), *thymoquinone* diketahui merupakan sumber dari antioksidan. Sedangkan alkaloid, selain berfungsi sebagai antioksidan, juga berfungsi sebagai kemopreventif kanker dan agen neurofarmakologi (Rao, 2003). Saponin memiliki fungsi sebagai imunostimulan, hipokolesterolemia, antikanker, antifungal, antiviral dan juga antioksidan (Francis dkk, 2002).

C. Efek Proteksi Jintan Hitam terhadap Gentamisin

Aksi farmakologi dari ekstrak mentah jintan hitam dilaporkan bahwa, terdapat efek proteksi terhadap nefrotoksisitas dan hepatotoksisitas yang diinduksi oleh penyakit atau bahan kimia (Ali dan Bunden, 2003). Hal ini mungkin akan memberikan efek proteksi yang sama pada toksisitas gentamisin terhadap testis.

Dari penelitiannya Mousavi dkk (2010), dapat diketahui bahwa *thymoquinone* pada jintan hitam memiliki efek sitoprotektif dari sitotoksisitas melalui mekanisme antioksidan. Selain *thymoquinone*, terdapat pula saponin dan alkaloid yang memiliki efek sebagai antioksidan.

Antioksidan mempunyai peranan yang besar dalam melindungi tubuh dari radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan (Ernawati dkk, 2009).

Antioksidan berfungsi menghambat radikal bebas atau memulung radikal bebas setelah selesai dibentuk. Jejas sel yang diinduksi radikal bebas merupakan mekanisme penting kerusakan sel. Radikal bebas yang terbentuk atau berasal dari luar tubuh, ketika terpapar dengan sel, segera menyerang dan mendegradasi asam nukleat serta berbagai molekul membran (Kumar dan Robbins, 2007).