

TESIS

**STUDI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK MINYAK JINTAN HITAM  
TERHADAP MORFOLOGI ANATOMI DAN GAMBARAN  
HISTOLOGI JARINGAN SARAF PADA MENCIT  
YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL**

Disusun dan diajukan oleh:

ITZAR CHAIDIR ISLAM

P062202022



PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2022

HALAMAN JUDUL

**STUDI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK MINYAK JINTAN HITAM  
TERHADAP MORFOLOGI ANATOMI DAN GAMBARAN  
HISTOLOGI JARINGAN SARAF PADA MENCIT  
YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL**

*STUDY OF THE EFFECT OF BLACK CUMIN OIL EXTRACT ON ANATOMIC  
MORPHOLOGY AND HISTOLOGICAL DESCRIPTIONS OF ETHAMBUTOL  
INDUCED NEURAL TISSUE DAMAGE IN MICE*

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

**ITZAR CHAIDIR ISLAM**

**P062202022**

PEMBIMBING:

1. Dr.dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K)
2. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM

KONSENTRASI HISTOLOGI  
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2022

HALAMAN PENGANTAR

**STUDI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK MINYAK JINTAN HITAM TERHADAP  
MORFOLOGI ANATOMI DAN GAMBARAN HISTOLOGI JARINGAN SARAF  
PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ETAM BUTOL**

**TESIS**

Diajukan sebagai salah satu syarat menyelesaikan  
Program Studi Ilmu Biomedik  
dan mencapai sebutan Magister Biomedik

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

**ITZAR CHAIDIR ISLAM**

**P062202022**

SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2022

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**STUDI EFEK PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM TERHADAP  
MORFOLOGI ANATOMI DAN HISTOLOGI JARINGAN SARAF  
PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ETHAMBUTOL**

Disusun dan diajukan oleh

**ITZAR CHAIDIR ISLAM  
P062202022**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 8 Juli 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

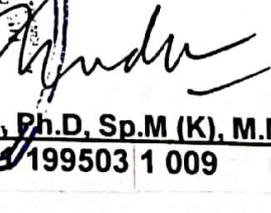
Pembimbing Pendamping

  
**Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K)**  
NIP. 19700327 200212 2 002

  
**dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM**  
NIP. 19680218 199903 2 002

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik

  
**Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.**  
NIP. 19770121 2003 12 2003

  
Rekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin  
  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed**  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : ITZAR CHAIDIR ISLAM

NIM : P062202022

JUDUL :

### **STUDI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK MINYAK JINTAN HITAM TERHADAP MORFOLOGI ANATOMI DAN GAMBARAN HISTOLOGI JARINGAN SARAF PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL**

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

**Makassar, Juli 2022**



**ITZAR CHAIDIR ISLAM**  
**P062202022**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis masih dapat bernafas dan diberi kesempatan untuk menyelesaikan karya ilmiah yang berjudul **” STUDI EFEK PEMBERIAN EKSTRAK MINYAK JINTAN HITAM TERHADAP MORFOLOGI ANATOMI DAN GAMBARAN HISTOLOGI JARINGAN SARAF PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ETAMBUTOL”** ini.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini tentu terdapat banyak kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan yang tidak henti-hentinya diberikan kepada tim penulis dari berbagai pihak, akhirnya proposal ini dapat terselesaikan. Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT., Tuhan yang memberikan kekuatan kepada penulis.
2. Bapak dan Ibu orang tua penulis, yang selalu memberikan do'anya.
3. Dr.dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik atas dukungan dan nasihatnya.
4. Dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD – KHOM selaku ketua konsentrasi Histologi Program Studi Ilmu Biomedik atas bimbingan dan pengarahannya.
5. DR.dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K) dan DR.dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku dosen pengampu yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan dan bantuan kepada penulis.
6. Staf departemen Histologi FK Unhas atas dukungan dan bantuannya.
7. Dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Menyadari ketidaksempurnaan dan keterbatasan yang ada, penulis mengharapkan kritik dan saran, guna perbaikan kedepannya.

Makassar, Juli 2022

Penulis

## ABSTRAK

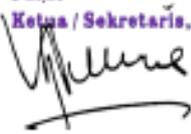
**ITZAR CHAIDIR ISLAM.** *Studi Efek Pemberian Ekstrak Minyak Jintan Hitam Terhadap Morfologi Anatomi dan Gambaran Histologi Jaringan Saraf pada Mencit yang Diinduksi Etambutol* (dibimbing oleh Batari Todja Umar dan Rahmawati Minhajat)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek protektif pemberian ekstrak minyak jintan hitam terhadap perbaikan struktur anatomi dan histologi jaringan saraf pada mencit yang diinduksi dengan obat etambutol (EMB).

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancang *post-test only group design* yang melibatkan 30 ekor mencit albino berusia 2-3 minggu dengan berat 50-60 gram. Kelompok perlakuan dibagi menjadi 5 grup yang terdiri dari kelompok tanpa perlakuan apapun, kelompok yang hanya diberi induksi EMB, kelompok yang diberi EMB dan ekstrak jintan hitam 0,1 ml/hari, kelompok yang diberi EMB dan ekstrak jintan hitam 0,15 ml/hari serta kelompok yang diberi EMB dan ekstrak jintan hitam 0,2 ml/hari. Setelah 90 hari perlakuan, seluruh hewan coba diterminasi dan dilakukan pengangkatan organ kemudian dilakukan identifikasi berdasarkan perubahan morfologi anatomi dan analisis histopatologi jaringan cerebrum, cerebellum, medulla spinalis dan saraf optik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada ukuran ketebalan korteks serebri, densitas sel granular cerebri, lapisan molekuler, lapisan ganglioner, lapisan granuler, densitas sel Purkinje cerebellum, ketebalan *gray matter*, ketebalan *white matter*, densitas sel saraf motorik medulla spinalis, dan ketebalan serat nervus optik antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi suplementasi minyak jintan hitam peroral. Trend nilai densitas dan ketebalan lapisan jaringan menunjukkan adanya variasi antar kelompok dimana pemberian minyak jintan hitam 0,15 ml/hari menunjukkan nilai yang paling dekat dengan kelompok tanpa perlakuan apapun ( $p < 0.05$ ). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak jintan hitam menunjukkan adanya potensi sebagai suplementasi protektif dan kuratif dalam mencegah terjadinya kerusakan pada saraf akibat induksi etambutol.

**Kata kunci:** *neuropati, etambutol, jintan hitam*

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal: 20/06/2022	



## ABSTRACT

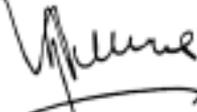
**ITZAR CHAIDIR ISLAM.** *Study of the Effect of Administration of Black Cumin Oil Extract on Anatomical Morphology and Histology of Nervous Tissue in Ethambutol-Induced Mice* (supervised by Batari Todja Umar and Rahmawati Minhajat)

This study aims to determine the protective effect of black cumin oil extract on the improvement of the anatomical structure and histology of nervous tissue in mice induced with ethambutol (EMB).

This study is an experimental study with a post-test only group design involving 30 albino mice aged 2-3 weeks, weighing 50-60 grams. The treatment group was divided into 5 groups consisting of a group without any treatment, a group that was only given EMB induction, a group that was given EMB and black cumin extract 0.1 ml/day, a group that was given EMB and black cumin extract 0.15 ml/day and the group that was given EMB and black cumin extract 0.2 ml/day. After 90 days of treatment, all experimental animals were terminated, and organs were removed and then identified based on morphological changes and histopathological analysis of the cerebrum, cerebellum, spinal cord, and optic nerve tissue.

The results showed that there were significant differences in the thickness of the cerebral cortex, cerebral granular cell density, molecular layer, ganglion layer, granular layer, Purkinje cerebellar cell density, gray matter thickness, white matter thickness, spinal cord motor nerve cell density, spinal cord thickness, and optic nerve fiber between the control group and the treatment group. The trend of the density and thickness of the tissue layer showed variations between groups, where the administration of black cumin oil of 0.15 ml/day showed the closest value to the group without any treatment (wild-type group) ( $p < 0.05$ ). It can be concluded that the administration of black cumin oil shows a potential effect as a protective or curative supplementation in preventing the nerve tissue damage due to ethambutol induction.

**Keywords:** *neuropathy, ethambutol, black cumin*

 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal: <u>20/06/2022</u>	



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	ii
<b>HALAMAN PENGANTAR</b>	iii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	Error! Bookmark not defined.
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b>	Error! Bookmark not defined.
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b>	vi
<b>DAFTAR ISI</b>	ix
<b>DAFTAR TABEL</b>	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xiv
<b>PENDAHULUAN</b>	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	5
1.3 Tujuan penelitian	6
a) Tujuan umum	6
b) Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat penulisan	7
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	8
2.1 Sistem saraf	8
2.2 Neuropati	37
2.3 Etambutol (EMB)	45
2.4 Toxic Neuropati akibat Etambutol	51
2.5 Jintan hitam	56
<b>KERANGKA PENELITIAN</b>	66
3.1. Kerangka Teori	66
3.2. Kerangka Konsep	67
3.3. Hipotesis Penelitian	67
<b>METODE PENELITIAN</b>	68
4.1. Rancangan penelitian	68

4.2. Waktu dan lokasi penelitian _____	69
4.3. Variabel penelitian _____	70
4.4. Definisi operasional dan kriteria objektif _____	70
4.5. Partisipan penelitian _____	72
4.6. Kontrol kualitas _____	74
4.7. Instrumen penelitian _____	77
4.8. Teknik pengumpulan data _____	78
4.9. Teknik pengolahan dan analisis data _____	87
4.10. Etika penelitian _____	90
4.11. Personalia penelitian _____	90
4.12. Alur penelitian _____	91
<b>HASIL PENELITIAN _____</b>	<b>92</b>
<b>PEMBAHASAN _____</b>	<b>136</b>
<b>PENUTUP _____</b>	<b>160</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA _____</b>	<b>165</b>

## DAFTAR TABEL

Table 1 Karakteristik jaringan dan tampilan lesi secara makroskopis .....	92
Table 2 Karakteristik lesi mikroskopis cerebrum .....	101
Table 3 Karakteristik lesi mikroskopis nervus optic .....	106
Table 4 Karakteristik lesi mikroskopis cerebellum .....	109
Table 5 Karakteristik lesi mikroskopis medulla spinalis .....	110

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Embriologi perkembangan saraf.....	9
Gambar 2 Skema sistem saraf manusia. ....	11
Gambar 3 Skema tipe dan bentuk morfologi sel neuron. ....	14
Gambar 4 Skema morfologi dan letak sel glia pada otak. ....	16
Gambar 5 Tampilan histologi jaringan korteks cerebri. ....	17
Gambar 6 Lapisan histologi organ serebellum. ....	19
Gambar 7 Sel purkinje dan sel granula pada korteks cerebellum. ....	20
Gambar 8 Tampilan mikroskopis jaringan medulla spinalis.....	22
Gambar 9 Kornu anterior dan posterior medulla spinalis. ....	23
Gambar 10 Ganglion simpatis saraf perifer.....	24
Gambar 11 Ganglion sensoris pada saraf tepi. ....	25
Gambar 12 skema histologis jaringan saraf bermyelin dan tidak bermyelin....	27
Gambar 13 Respon degenerasi pada jaringan saraf yang cedera. ....	31
Gambar 14 Respon regenerasi pada jaringan saraf yang cedera. ....	32
Gambar 15 Pemeriksaan elektron mikroskop pada kondisi neuropati.....	35
Gambar 16 Penyebab dan struktur target pada kerusakan neuron.....	39
Gambar 17 Metabolisme etambutol. ....	48
Gambar 18 Target kerusakan organ saraf akibat toksisitas obat. ....	53
Gambar 19 Skema kerusakan saraf akibat toksisitas etambutol. ....	54
Gambar 20 Skema jalur farmakokinetik jintan hitam perbaikan jaringan saraf. ....	62
Gambar 21. Foto histologi cerebrum .....	103
Gambar 22. Foto histologi Nervus optik .....	106
Gambar 23 Foto histologi cerebellum.....	110

Gambar 24 Foto histologi medula spinalis .....	114
Gambar 25. Boxplot hasil perhitungan ketebalan kortex cerebri .....	125
<i>Gambar 26 Boxplot hasil perhitungan densitas sel granular cerebri .....</i>	<i>126</i>
Gambar 27 Boxplot hasil perhitungan ketebalan nervus optic .....	127
Gambar 28 Boxplot hasil perhitungan ketebalan molekular cerebellum.....	128
Gambar 29 Boxplot hasil perhitungan ketebalan lapisan ganglioner.....	129
Gambar 30 Boxplot hasil perhitungan ketebalan lapisan granuler .....	130
Gambar 31 Boxplot hasil perhitungan densitas sel purkinje cerebellum .....	131
Gambar 32 Boxplot hasil perhitungan lapisan gray mater medulla spinalis ...	132
Gambar 33 Boxplot hasil perhitungan lapisan white mater medulla spinalis ..	133
Gambar 34 Boxplot hasil perhitungan ketebalan area myelin .....	134
Gambar 35 Boxplot hasil perhitungan densitas sel motorik medula spinalis ..	135

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Izin Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) .....	xiv
Lampiran 2 Laporan penggunaan anggaran penelitian .....	xv
Lampiran 3 Biodata peneliti .....	xvii

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### 1.1 Latar belakang

Pengenalan antibiotik dalam penggunaan klinis telah menjadi terobosan medis terbesar sejak awal abad ke-20. Selain dapat berperan dalam mengobati penyakit infeksi menular, antibiotik juga memungkinkan terobatnya banyak keadaan akibat prosedur medis modern seperti operasi terbuka, transplantasi organ bahkan pengobatan kanker.(Hutchings et al., 2019) Meski diketahui memiliki banyak peran, penggunaan antibiotik sampai dengan saat ini paling utama ditujukan untuk penanganan penyakit infeksi baik akibat peningkatan aktivitas flora normal di dalam tubuh maupun akibat invasi pathogen yang berasal dari lingkungan. (Kumar et al., 2014)

Indonesia sebagai negara tropis dengan jumlah penduduk lebih dari 260 juta orang, sampai dengan saat ini masih dihadapkan dengan berbagai permasalahan kesehatan terkait infeksi dimana terdapat tiga penyakit utama yang bahkan menjadi perhatian global, yaitu Kusta (prevalensi 0,8 per 10.000 orang), Malaria (prevalensi 1,1% dari total populasi) dan Tuberkulosis (prevalensi sebesar 759,1 per 100.000 orang penduduk).(WHO, 2017)

Sejak tahun 2010, pemerintah telah melakukan upaya program pengendalian penyakit infeksi dengan mengkoordinasikan dan meningkatkan upaya untuk memperluas dan meningkatkan kualitas layanan pengobatan. Namun, tingginya angka kejadian infeksi ini, menyebabkan Indonesia menjadi negara dengan tingkat konsumsi antibiotik yang cukup tinggi, salah satu

contohnya adalah akibat penggunaan kombinasi empat hingga lima regimen terapi dalam penanganan tuberkulosis yaitu Isoniasid, Rifampisin, Pirazinamid, Streptomisin, Etambutol. Sayangnya, seluruh obat ini dapat menimbulkan berbagai efek samping baik dengan gejala yang ringan bahkan gejala yang berat. (Kemenkes RI, 2017)

Reaksi obat yang merugikan (*Advance drug reaction/ ADR*) terhadap obat anti-tuberkulosis lini pertama sering terjadi dan dapat menyebabkan morbiditas dan bahkan kematian jika tidak diketahui lebih awal. Prevalensi keseluruhan ADR dengan obat anti-tuberkulosis lini pertama diperkirakan bervariasi dari 8,0% hingga 85%. Hal ini diamati lebih sering pada fase intensif dan tidak ada perbedaan antara penggunaan obat anti-tuberkulosis intermiten atau harian. Terjadinya ADR dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor dan dapat berkisar dari gangguan gastrointestinal ringan hingga hepatotoksisitas yang serius, neuropati perifer atau ruam kulit. Pengenalan dini dan manajemen yang tepat dari efek samping ini dapat menentukan kepatuhan dan keberhasilan pengobatan. (Singh et al., 2015)

Dalam praktik klinis, kejadian komplikasi akibat efek samping pengobatan tuberkulosis sangat sering dijumpai khususnya yang berkaitan dengan gangguan saraf penglihatan dimana kasusnya dapat mencapai 1-18% dari total pasien serta gangguan saraf perifer yang dilaporkan berkisar antara 0-1% kasus. (Aelony et al., 1980; Kass & Shandera, 2010; Song & Si, 2017) Patofisiologi dan patobiologi neuropati akibat etambutol belum diketahui secara pasti. Beberapa peneliti telah mendalilkan bahwa gangguan mitokondria serta efek pengikatan zink dan metabolitnya adalah kemungkinan

mekanisme yang mendasari. Metabolit etambutol adalah *chelator* (pengikat) kuat senyawa tembaga, yang diperlukan sebagai kofaktor untuk sitokrom c oksidase, yaitu suatu enzim kunci dalam rantai transpor elektron dan metabolisme oksidatif seluler pada lapisan dalam mitokondria. Ada kemungkinan bahwa etambutol menurunkan kadar tembaga yang tersedia untuk sitokrom c oksidase, energi yang diperlukan untuk transportasi aksonal di sekitar saraf optik. Peneliti telah menunjukkan bahwa etambutol menyebabkan penurunan kalsium sitosol, peningkatan kalsium mitokondria dan peningkatan potensial membran mitokondria. Insufisiensi mitokondria dalam serat saraf optik dapat mendasari gangguan transportasi aksonal di saraf optik dan menyebabkan neuropati optik. (Makunyane & Mathebula, 2016)

Pada kasus neuropati perifer, terdapat beberapa laporan kasus yang disajikan sejak tahun 1966 bahwa neuropati perifer akibat etambutol dapat terjadi dan mengakibatkan keluhan mati rasa dan kesemutan pada ekstremitas. (Aelony et al., 1980) Etambutol dosis tinggi dilaporkan dapat menyebabkan efek neurotoksik berat yang mengakibatkan gaya berjalan tidak stabil, kehilangan keseimbangan dan gangguan koordinasi lainnya. (Si et al., 2018) Namun, hipotesis ini harus tetap dibuktikan terlebih dahulu melalui pendekatan sistematis yang dimulai dengan lokalisasi lesi ke saraf perifer, identifikasi etiologi yang mendasari, dan pengecualian penyebab yang berpotensi dapat diobati. (Azhary et al., 2010)

Di sisi lain, masyarakat Indonesia saat ini sangat marak menggunakan pengobatan alternatif berupa pemanfaatan bahan alami untuk menangani

berbagai macam penyakit baik berupa tanaman herbal dalam negeri maupun tanaman herbal luar negeri seperti *Chinese herbal medicine* atau *Arabian herbal medicine* salah satunya adalah penggunaan biji jintan hitam (*Nigella sativa*) atau yang dikenal juga dengan istilah black cumin dan habbatussauda. Tanaman ini diyakini memiliki khasiat terhadap berbagai aktifitas biokimiawi pada tingkat seluler.(Rohman et al., 2019)

Tanaman jintan hitam secara taksonomi berasal dari famili *Ranunculaceae* dan merupakan tanaman obat yang banyak digunakan sebagai pengobatan alternatif di seluruh dunia. Tanaman ini sangat populer di berbagai sistem terapi tradisional seperti Unani dan Tibb, Ayurveda dan Siddha.(A. Ahmad et al., 2013) Tanaman jintan hitam telah banyak dilaporkan secara ilmiah memiliki khasiat sebagai antihipertensi, hepatoprotector, diuretik, anti diare, perangsang nafsu makan, analgesik, anti bakteri dan pengobatan gangguan kulit.(Putri et al., 2021) Studi ekstensif pada tanaman jintan hitam juga telah dilakukan oleh berbagai peneliti dalam spektrum yang luas, bahkan efek farmakologisnya telah dieksplorasi dan dilaporkan dalam berbagai literatur ilmiah diantaranya termasuk memiliki peran sebagai antidiabetes, antikanker, imunomodulator, analgesik, antiinflamasi, bronkodilator, renalprotektor, spasmolitik serta antioksidan.(Rohman et al., 2019)

Dalam penelitian lain, konstituen aktif utama dari jintan hitam yaitu thymoquinone diyakini sangat efektif secara medis untuk menangani berbagai penyakit termasuk penyakit kronis seperti gangguan kardiovaskular, kanker, diabetes, kondisi peradangan, infertilitas serta penyakit saraf dan

mental.(Yimer et al., 2019) Bahkan, penelitian oleh Seghatoleslam et al., (2016) menunjukkan bahwa ekstrak hidro-alkohol jintan hitam dapat mencegah kerusakan saraf, gangguan belajar dan memori setelah menginduksi kejang berulang pada tikus. Hasil ini mendukung kepercayaan tentang efek menguntungkan dari tanaman jintan pada sistem saraf. Meski demikian, studi lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dan mengkonfirmasi efek perlindungan tersebut.(Seghatoleslam et al., 2016)

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti akan melakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak minyak jintan hitam pada mencit yang diinduksi neurotoksik menggunakan agen terapi ethambutol. Dalam penelitian ini diharapkan akan ditemukan suatu informasi klinis maupun laboratoris mengenai gambaran kerusakan jaringan saraf pada hewan coba akibat penggunaan ethambutol dalam jangka waktu tertentu serta efek proteksi dari ekstrak minyak jintan hitam pada jaringan saraf. Selain itu, hasil penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan rekomendasi mengenai regimen terapi yang dapat diberikan pada pasien dengan komplikasi neurologis akibat penggunaan ethambutol.

## 1.2 Rumusan masalah

- 1) Bagaimanakah gambaran anatomi organ saraf pusat dan perifer mencit setelah diinduksi dengan obat etambutol?
- 2) Bagaimanakah gambaran histologi pada jaringan saraf pusat dan saraf perifer mencit dengan dan tanpa diinduksi dengan obat etambutol?

- 3) Bagaimanakah pengaruh suplementasi ekstrak minyak jintan hitam terhadap perubahan gambaran histologi pada jaringan saraf pusat dan jaringan saraf perifer mencit yang diinduksi etambutol?

### 1.3 Tujuan penelitian

#### a) Tujuan umum

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak minyak jintan hitam terhadap struktur anatomi dan histologi jaringan saraf pada mencit yang diinduksi dengan obat etambutol.

#### b) Tujuan khusus

- 1) Untuk mengetahui perubahan struktur anatomi (indikator makroskopis: pengamatan berupa bentuk, ukuran, konsistensi dan jenis lesi yang terbentuk) pada saraf pusat dan saraf perifer subjek mencit setelah diinduksi dengan obat etambutol.
- 2) Untuk mengetahui perubahan struktur histologi pada organ saraf pusat dan saraf perifer (indikator mikroskopis: pengamatan berupa bentuk dan lesi yang ditemukan pada otak dan medulla spinalis, ganglion dan serat saraf bebas) subjek mencit setelah diinduksi dengan obat etambutol.
- 3) Untuk mengetahui durasi dan dosis optimal pemberian ekstrak minyak jintan hitam dalam memberikan perbaikan atau perlindungan terhadap lesi jaringan saraf pusat dan saraf perifer pada mencit setelah diinduksi dengan obat etambutol.

#### 1.4 Manfaat penulisan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

1. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran bagi pembaca mengenai efek pemberian ekstrak minyak jintan hitam terhadap perbaikan struktur histologi jaringan saraf pada mencit yang diinduksi dengan obat etambutol.

2. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi peneliti untuk melakukan pengembangan penelitian serupa yang menggunakan variable neuropati dan etambutol sebagai variable penelitian.

3. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi klinis bagi para tenaga medis (dokter) dalam menilai perkembangan derajat penyakit atau mengevaluasi efektivitas penatalaksanaan kasus neuropati sentral maupun perifer pada pasien akibat penggunaan obat etambutol jangka panjang menggunakan jintan hitam.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

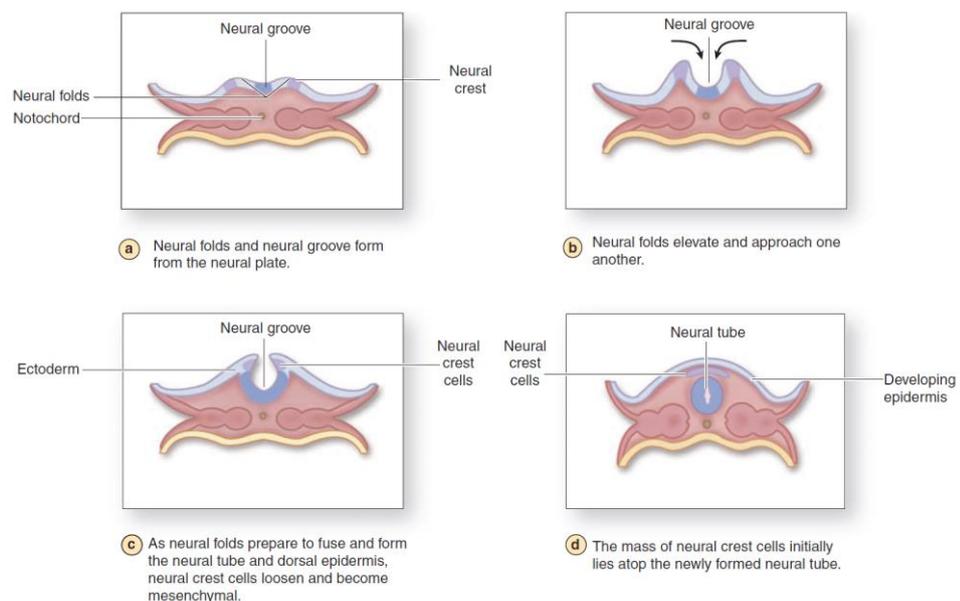
#### **2.1 Sistem saraf**

##### **2.1.1 Anatomi dan embriologi sistem saraf**

Sistem saraf merupakan sistem organ yang paling kompleks dalam tubuh manusia, struktur ini dibentuk oleh jaringan dengan milyaran sel saraf (neuron) dan sel pendukung yang disebut sel glial. Setiap neuron memiliki ratusan interkoneksi dengan neuron lain, membentuk sistem yang sangat kompleks untuk memproses informasi dan menghasilkan respons (Lowe & Anderson, 2015). Jaringan saraf terdistribusi ke seluruh tubuh sebagai jaringan komunikasi yang terintegrasi. Secara anatomis, organisasi umum sistem saraf memiliki dua divisi utama yaitu sistem saraf pusat (SSP) yang terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang serta sistem saraf tepi (SST) yang terdiri dari saraf kranial, saraf tulang belakang dan saraf perifer yang menghantarkan impuls ke dan dari SSP (masing-masing saraf sensorik dan motorik) serta ganglia yang merupakan kelompok kecil sel saraf di luar SSP (Meschel, 2012).

Sistem saraf berkembang dari lapisan terluar dari tiga lapisan embrio awal, ectoderm yang dimulai pada minggu ketiga perkembangan. Dengan mengikuti sinyal dari struktur aksial yang mendasarinya, notochord ektoderm di sisi mid-dorsal embrio menebal untuk membentuk lempeng saraf epitel. Sisi lateral lempeng ini terlipat

ke atas, menekuk dan tumbuh ke arah medial satu sama lain, dan dalam beberapa hari menyatu membentuk tabung saraf. Sel-sel tuba ini membentuk seluruh SSP, termasuk neuron dan sebagian besar sel glia. Saat lipatan-lipatan tersebut menyatu dan tabung saraf terpisah dari ektoderm permukaan yang sekarang berada di atasnya yang akan membentuk epidermis, populasi besar sel-sel yang penting untuk perkembangan, neural crest terpisah dari neuroepitel dan menjadi mesenkim. Sel-sel puncak saraf bermigrasi secara ekstensif dan berdiferensiasi seperti semua sel SST, serta sejumlah jenis sel non-neuronal lainnya (Meschel, 2012).



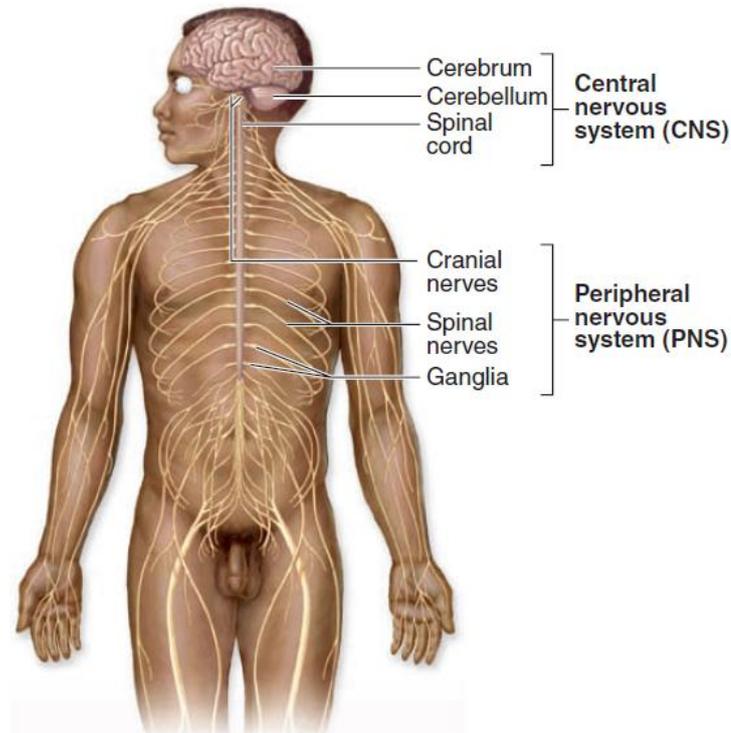
**Gambar 1. Embriologi perkembangan saraf. (Mescher, 2017)**

Pada gambar diatas, penampang melintang embrio manusia selama minggu keempat perkembangan menunjukkan tahapan dalam proses neurulasi, proses embrionik dimana sel-sel saraf pusat dan saraf tepi pada awalnya terbentuk. Bagian (a) menunjukkan penampang embrio manusia pada hari ke-21 kehamilan, ketika

panjangnya kira-kira 1 mm, dengan selaput amnion di sekitarnya. Di bawah pengaruh induktif dari notochord aksial, lapisan sel ektodermal di atasnya menebal menjadi lempeng saraf. Semua ektoderm lainnya akan menjadi epidermis. Pelat saraf membentuk dua lipatan lateral, dipisahkan oleh alur saraf (b). Lipatan ini naik dan menyatu di garis tengah (c), mengubah alur saraf menjadi tabung saraf (d). Tabung saraf, yang besar di ujung kranial embrio dan jauh lebih sempit di bagian kaudal, akan membentuk SSP. Saat lipatan saraf menyatu dan tabung yang dihasilkan terlepas dari ektoderm yang sekarang berada di atasnya (d), populasi sel saraf terpisah dan menjadi massa sel mesenkim yang disebut krista saraf. Terletak pada awalnya antara tabung saraf dan epidermis, sel-sel puncak saraf tersebut mewakili populasi penting sel mesenkim embrionik yang segera mulai bermigrasi ke lateral. Sel-sel puncak saraf membentuk ganglia sensorik dan semua sel lain dari SST, serta berkontribusi pada banyak struktur berkembang lainnya, termasuk jaringan non-saraf tertentu. (Mescher, 2017)

Sel di jaringan saraf pusat dan perifer terdiri dari dua jenis sel yaitu sel neuron dan sel glial. Neuron merespons perubahan lingkungan (stimulus) dengan mengubah gradien ionik yang ada di membran plasma dan disebut sebagai potensial listrik. Adanya potensial listrik ini menyebabkan neuron dapat segera bereaksi terhadap rangsangan dengan pembalikan gradien ionik (depolarisasi membran) yang

umumnya menyebar dari tempat yang menerima rangsangan dan disebarkan ke seluruh membran plasma neuron. (Mescher, 2017)



*Gambar 2 Skema sistem saraf manusia. (Mescher, 2017)*

Potensial aksi, gelombang depolarisasi, atau impuls saraf, mampu melakukan perjalanan jarak jauh di sepanjang proses saraf, mentransmisikan sinyal tersebut ke neuron lain, otot, dan kelenjar. Setelah mengumpulkan, menganalisis, dan mengintegrasikan informasi dalam sinyal tersebut, sistem saraf secara terus menerus menstabilkan kondisi intrinsik tubuh (misalnya, tekanan darah, kandungan O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>, pH, kadar glukosa darah, dan kadar hormon) dalam kisaran normal dan mempertahankan pola perilaku (misalnya, makan, reproduksi, pertahanan, interaksi dengan makhluk hidup lainnya) agar tetap dalam kondisi yang optimal dan stabil. (Mescher, 2017)

## 2.1.2 Histologi dan fisiologi jaringan saraf

### a) Histologi neuron

Unit struktural dan fungsional sistem saraf adalah neuron, sel ini merupakan struktur yang sangat terspesialisasi untuk melakukan dua fungsi utamanya, yaitu iritabilitas dan konduktivitas. Setiap neuron terdiri dari badan sel (soma, perikaryon) dan prosesus dengan panjang yang bervariasi, dikenal sebagai akson dan dendrit, keduanya terletak di sisi berlawanan dari badan sel. (Gartner & Hiatt, 2014)

Badan sel atau soma mengandung nukleus, nukleolus, organel dan sitoplasma. Otak dan sumsum tulang belakang mengandung materi abu-abu (*grey matter*) dan materi putih (*white matter*). Materi abu-abu SSP terdiri dari neuron, dendritnya, dan sel-sel pendukung yang disebut neuroglia. Wilayah ini mewakili situs koneksi atau sinapsis antara banyak neuron dan dendrit. Materi abu-abu menutupi permukaan otak besar (serebrum) dan otak kecil (serebellum). Ukuran, bentuk, dan cara percabangan neuron ini sangat bervariasi dan bergantung pada bagian SSP mana yang diperiksa. Materi putih di SSP tidak memiliki badan sel saraf namun terdiri dari akson bermielin dan tidak bermielin. (Eroschenko, 2013)

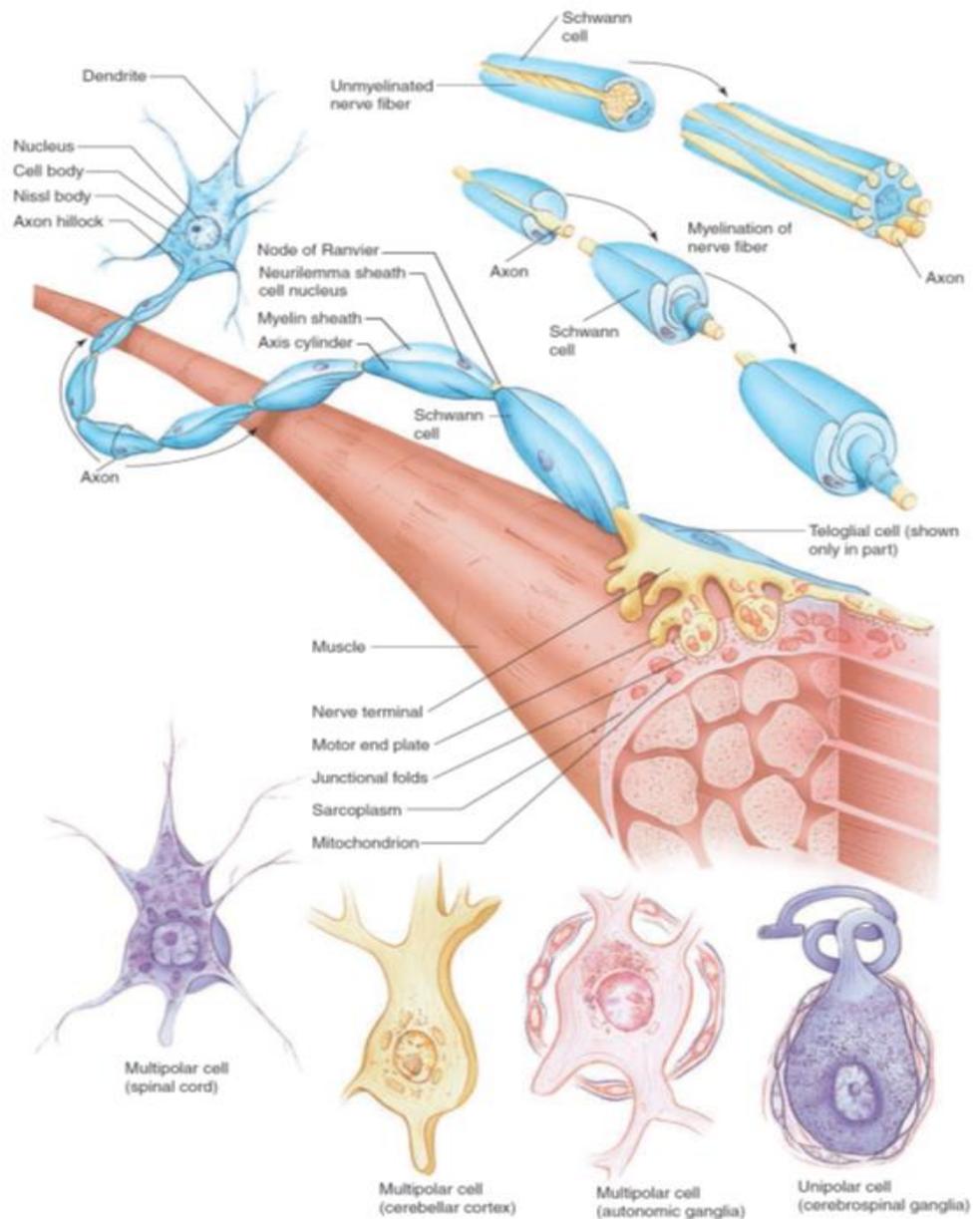
Menurut definisi, otak dan sumsum tulang belakang diklasifikasikan sebagai sistem saraf pusat, sedangkan serabut saraf dan ganglia di luar struktur ini diklasifikasikan sebagai sistem

saraf perifer. Serabut saraf di SSP bertugas dalam dua hal utama yaitu untuk membawa informasi sensorik dari reseptor yang terletak di kulit, otot, dan organ lain serta membawa perintah motorik dari SSP ke otot dan kelenjar. Setiap saraf terdiri dari kelompok akson yang dikelilingi oleh jaringan ikat pada area luarnya. Diameter akson saraf berkisar dari sekitar 0,5 hingga 22 mikrometer, dengan kecepatan konduksi lebih tinggi untuk akson yang lebih besar. Selain itu, akson yang lebih besar umumnya memiliki lapisan mielin yang padat dan kaya lipid, yang selanjutnya meningkatkan kecepatan konduksi. (Dong Mei Cui, 2011)

Sebuah neuron hanya memiliki satu akson, namun dapat memiliki dendrit yang beragam. Neuron kemudian diklasifikasikan menjadi neuron unipolar (proses tunggal, jarang pada vertebrata), bipolar (akson dan satu dendrit), dan multipolar (akson dan beberapa dendrit). Meski demikian, ada pula kategori tambahan di mana dendrit tunggal dan akson menyatu selama perkembangan embrio, memberikan tampilan palsu dari neuron unipolar sehingga dikenal sebagai neuron pseudounipolar, meskipun baru-baru ini ahli neuroanatomi mulai menyebut tipe neuron ini sebagai neuron unipolar. (Gartner et al., 2011)

Neuron juga dapat diklasifikasikan menurut fungsinya. Yaitu neuron sensorik, interneuron dan neuron motorik. Neuron sensorik berfungsi untuk menerima rangsangan baik dari lingkungan internal atau eksternal kemudian mengirimkan impuls ini menuju

SSP untuk diproses. Interneuron bertindak sebagai penghubung antara neuron dalam rantai atau biasanya antara neuron sensorik dan motorik di dalam SSP. Sedangkan, neuron motorik berperan dalam menghantarkan impuls dari SSP ke sel target (otot, kelenjar, dan neuron lainnya).(Gartner L HJ, 2012)



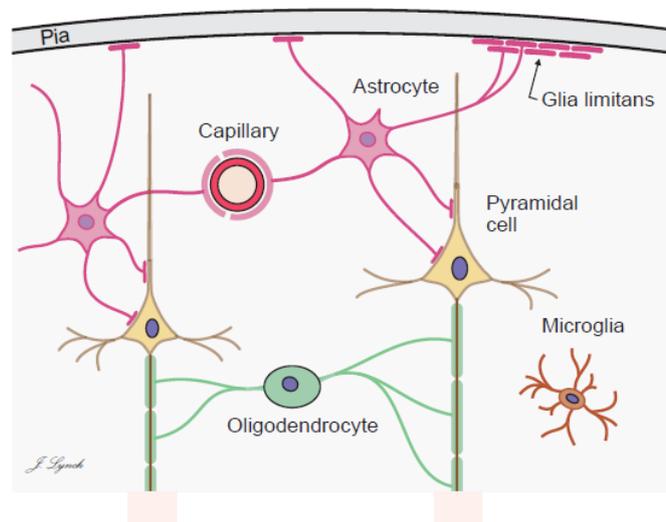
Gambar 3 Skema tipe dan bentuk morfologi sel neuron.(Gartner & Hiatt, 2014)

Informasi yang diterima oleh suatu sel neuron akan ditransfer ke neuron lain melintasi ruang atau celah antar sel yang disebut sinaps. Struktur ini dikategorikan bergantung pada daerah neuron yang berpartisipasi dalam pembentukan sinaps, dapat berupa axodendritic, axosomatic, axoaxonic, atau dendrodendritic. Sebagian besar sinapsis bersifat aksodendritik dan melibatkan salah satu dari banyak zat neurotransmitter (seperti asetilkolin) yang dilepaskan oleh akson neuron pertama ke dalam celah sinaptik. Bahan kimia tersebut untuk sementara membuat destabilisasi membran plasma dendrit dan gelombang depolarisasi melewati neuron kedua, yang akan menyebabkan pelepasan zat neurotransmitter pada ujung aksonnya. Jenis sinapsis kimia ini adalah sinaps rangsang (*excitatory synapse*), yang menghasilkan transmisi impuls. Jenis sinaps lain dapat menghentikan transmisi impuls dengan menstabilkan membran plasma neuron kedua sehingga disebut sebagai sinapsis penghambatan (*inhibitory synapse*). (Gartner et al., 2011)

b) Histologi sel glial

Neuroglia adalah sel non-neuronal yang bercabang dan berfungsi suportif. Sel-sel ini tidak menjadi terstimulasi atau menghantarkan impuls, dan juga secara morfologis dan fungsional berbeda dari neuron. Sel neuroglial dapat dibedakan oleh ukurannya yang jauh lebih kecil dan inti yang berwarna gelap. SSP

mengandung kira-kira sepuluh kali lipat lebih banyak sel neuroglial daripada neuron. Empat jenis sel neuroglia adalah astrosit, oligodendrosit, mikroglia, dan sel ependimal.(Eroschenko, 2013)



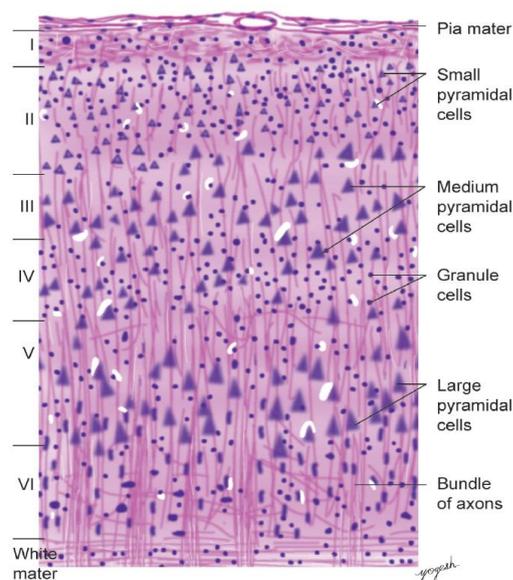
*Gambar 4 Skema morfologi dan letak sel glia pada otak.*(Dong Mei Cui, 2011)

Sel-sel neuroglial berfungsi dalam metabolisme dan mendukung neuron. Untuk mencegah depolarisasi spontan atau tidak disengaja dari membran sel neuron, sel-sel neuroglial khusus menyediakan penutup fisik di seluruh permukaannya. Pada susunan saraf pusat, sel-sel ini dikenal sebagai astrosit dan oligodendroglia, sedangkan pada sistem saraf tepi dikenal sebagai sel kapsel dan sel Schwann. Sel Oligodendroglia dan Schwann memiliki kemampuan untuk membentuk selubung mielin di sekitar akson, yang meningkatkan kecepatan konduksi impuls di sepanjang akson. Wilayah di mana selubung mielin dari satu sel Schwann atau oligodendroglion berakhir dan yang berikutnya

dimulai disebut sebagai simpul Ranvier. Selain itu, SSP memiliki mikroglia, yang merupakan makrofag yang berasal dari monosit, serta sel endodermal, yang melapisi ventrikel otak dan kanalis sentralis medula spinalis.(Gartner & Hiatt, 2014)

c) Histologi serebrum

Pada organ otak besar (cerebri), terdapat dua bagian utama yang menjadi area pengolahan impuls yaitu *grey matter* dan *white matter*. Berbagai jenis sel yang membentuk *grey matter* korteks serebral didistribusikan dalam enam lapisan, dengan satu atau lebih jenis sel dominan di setiap lapisan. Meskipun ada variasi dalam susunan sel di berbagai bagian korteks serebral, lapisan yang berbeda dikenali di sebagian besar wilayah. Akson horizontal dan radial yang berhubungan dengan sel-sel saraf di lapisan yang berbeda memberikan penampilan korteks serebral yang berlapis.

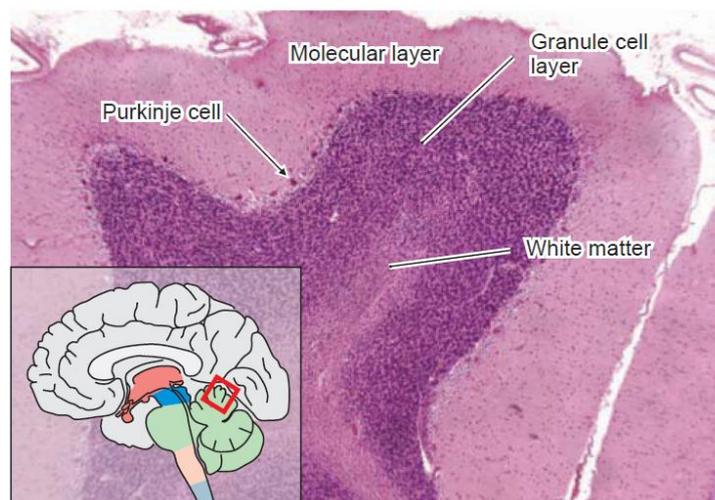


Gambar 5 Tampilan histologi jaringan korteks cerebri.(M et al., 2019)

Lapisan yang paling luar adalah lapisan molekuler (lapisan I) yang sebagian besar terdiri dari sel neuroglial dan sel horizontal Cajal. Aksonnya berkontribusi pada serat horizontal yang terlihat di lapisan molekuler. Lapisan granular eksternal (lapisan II) terutama mengandung berbagai jenis sel neuroglial dan sel piramidal kecil. Perhatikan bahwa sel-sel piramidal menjadi semakin besar secara berurutan di lapisan korteks yang lebih dalam. Dendrit apikal sel pyramidal diarahkan ke perifer korteks, sedangkan aksonnya memanjang dari dasar sel. Pada lapisan piramidal eksternal (lapisan III), sel piramidal berukuran sedang mendominasi. Pada lapisan granular internal (lapisan IV), tampak lapisan tipis dan terutama mengandung sel granula kecil, beberapa sel piramidal, dan neuroglia berbeda yang membentuk banyak koneksi kompleks dengan sel piramidal. Lapisan piramidal internal (lapisan V) mengandung banyak sel neuroglial dan sel piramidal terbesar, terutama di area motorik korteks serebral. Lapisan terdalam adalah lapisan multiform (lapisan VI). Lapisan ini berbatasan dengan *white matter* dari korteks serebral. Lapisan multiform juga mengandung sel-sel dengan berbagai bentuk dan ukuran, seperti sel fusiform, sel granul, sel stellata, dan sel Martinotti. (Eroschenko, 2013)

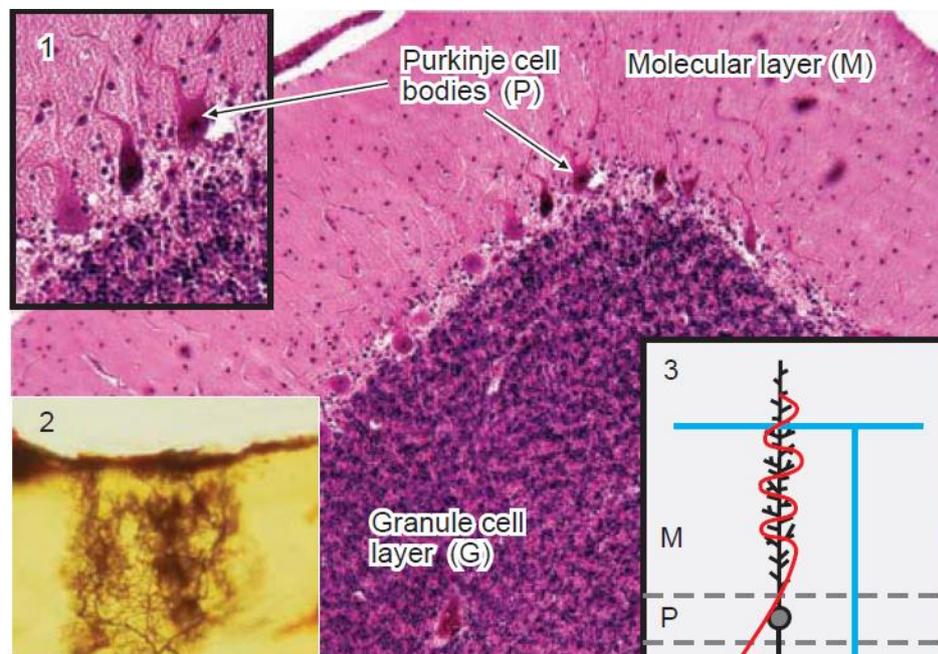
#### d) Histologi Cerebellum

Cerebellum adalah struktur kompleks yang terletak di bawah bagian posterior hemisfer serebral. Organ ini berperan penting untuk kelancaran gerakan terkoordinasi dan konsentrasi. Organisasi struktural otak kecil mirip dengan otak besar karena terdiri dari materi putih, korteks, dan inti subkortikal. Namun, tampilan histologi jaringan ini hanya terdiri dari tiga lapisan, yaitu lapisan sel granula, lapisan sel Purkinje, dan lapisan molekuler. Lapisan sel granula mengandung sejumlah besar sel yang sangat kecil dan padat serta dendritnya. Lapisan sel Purkinje, disebut juga sebagai lapisan ganglioner dan terletak diantara sel granula dan lapisan molekuler. Lapisan molekuler terdiri atas akson dan dendrit, dengan hanya sedikit badan sel neuron. Sel Purkinje dan sel granula adalah neuron yang paling jelas di korteks serebelum. Sel Purkinje, di antara neuron terbesar di SSP, terletak di antara lapisan sel granula dan lapisan molekuler. (Dong Mei Cui, 2011)



Gambar 6 Lapisan histologi organ serebellum. (Dong Mei Cui, 2011)

Pada korteks cerebellum, dapat terlihat banyak lipatan berkelok yang disebut folia serebelar, struktur ini dipisahkan oleh sulkus. Cerebellar folia ditutupi oleh jaringan ikat tipis, pia mater, yang mengikuti permukaan setiap folium ke dalam sulkus yang berdekatan. Pelepasan piamater dari korteks serebelar merupakan artefak yang disebabkan oleh fiksasi dan preparasi jaringan. (Allen, 2008)



*Gambar 7 Sel purkinje dan sel granula pada korteks cerebellum. (Dong Mei Cui, 2011)*

Sel Purkinje memiliki cabang dendritik bercabang luas yang memanjang melalui seluruh kedalaman lapisan molekul. Pohon dendritik dari sel Purkinje berbentuk seperti “kipas kertas”. Bagian lebar dari dendrit terlihat saat memotong sumbu panjang folium. Tepi dendrit terlihat saat memotong sejajar dengan sumbu panjang folium. Sel granula adalah struktur sel yang mengirim aksonnya ke

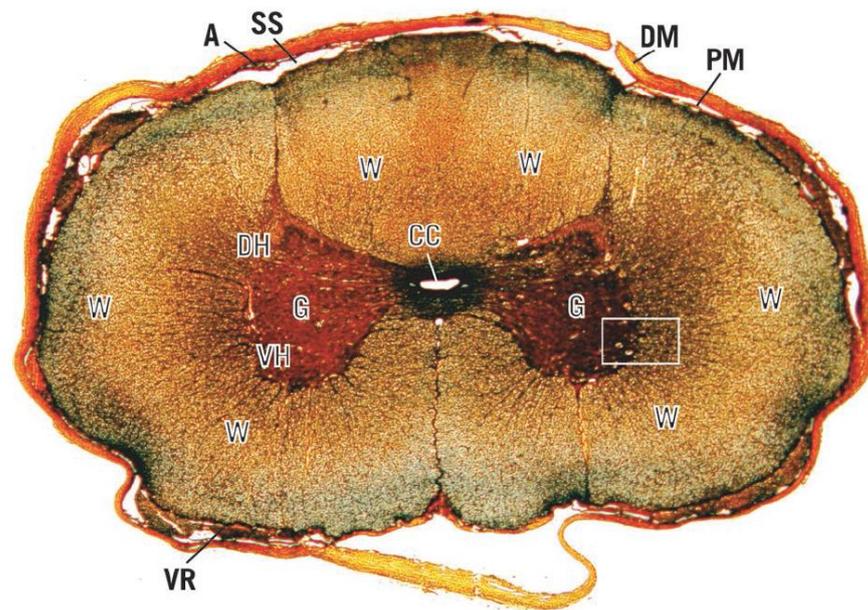
dalam lapisan molekul di mana mereka membelah dan berjalan sejajar dengan sumbu panjang folium, membuat kontak sinaptik dengan ratusan atau ribuan dendrit sel Purkinje. Akson ini berasal dari nukleus olivarius inferior. Setiap serat mengelilingi dendrit dari satu sel Purkinje dimana akson sel Purkinje menyediakan jalur keluaran tunggal dari korteks serebelum.(Dong Mei Cui, 2011)

e) Histologi medulla spinalis

Sumsum tulang belakang atau medulla spinalis adalah struktur organ yang dilapisi oleh meninges berlapis tiga. Medulla spinalis terdiri dari materi putih dan materi abu-abu. Materi putih terletak di perifer dan tidak mengandung badan sel saraf, hanya terdiri dari serabut saraf yang sebagian besar bermielin. Materi abu-abu yang terletak di pusat berisi badan sel neuron serta ujung awal dan akhir dari prosesnya, banyak di antaranya biasanya tidak bermielin. Prosesus sel saraf ini dan beberapa sel glia membentuk jaringan serat yang saling terkait yang disebut sebagai neuropil. Materi abu-abu dibagi menjadi beberapa daerah, yaitu, tanduk dorsal, tanduk ventral dan komisura abu-abu.(Gartner et al., 2011)

Kanal sentral dari sumsum tulang belakang terdapat pada komisura abu-abu, membaginya menjadi komponen dorsal dan ventral. Proses neuron meninggalkan dan memasuki sumsum tulang belakang sebagai akar ventral dan dorsal. Badan sel saraf besar di tanduk ventral materi abu-abu memiliki inti yang tampak

vesikular dengan nukleolus yang padat dan gelap. Pembuluh darah, yang menembus jauh ke dalam materi abu-abu, dikelilingi oleh proses sel neuroglial, membentuk sawar darah-otak. Inti kecil dalam materi abu-abu adalah sel neuroglial, yang sitoplasma dan prosesus selulernya tidak jelas. Neuron multipolar terlihat jelas dalam fotomikrograf kornu ventral ini. (Gartner et al., 2011)

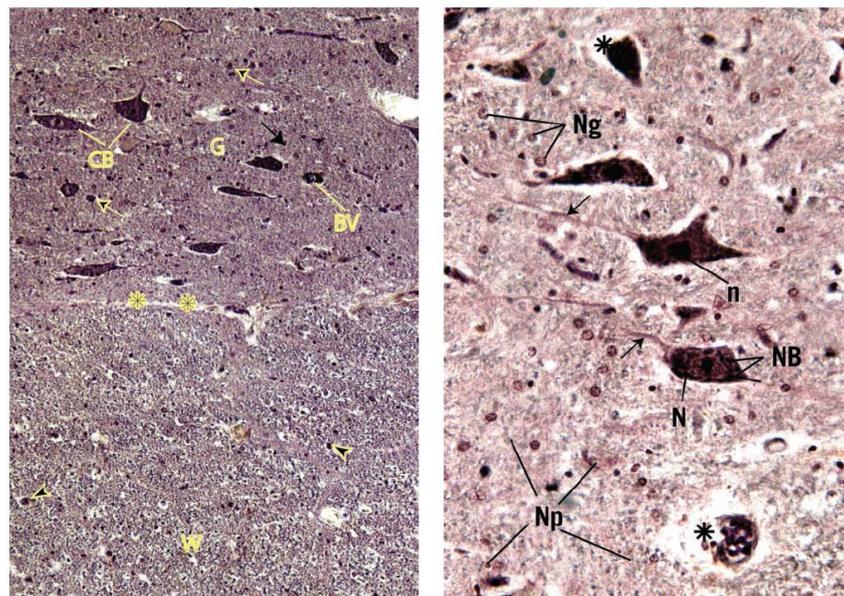


*Gambar 8 Tampilan mikroskopis jaringan medulla spinalis. (Gartner et al., 2011)*

Untuk mengilustrasikan materi putih dan materi abu-abu dari sumsum tulang belakang, penampang preparat harus disiapkan dengan teknik impregnasi perak. Setelah pewarnaan, materi putih pada area luar akan berwarna coklat tua dan materi abu-abu bagian dalam yang berwarna terang dan terlihat jelas. Materi putih terdiri dari: terutama dari serabut saraf atau akson bermielin ascendens dan descendens. Sebaliknya, materi abu-abu

mengandung badan sel neuron dan interneuron. Materi abu-abu juga menunjukkan bentuk H simetris, dengan kedua sisi terhubung melintasi garis tengah sumsum tulang belakang oleh materi abu-abu.(Allen, 2008)

Pada medulla spinalis, sitoplasma atau perikaryon neuron dicirikan oleh banyak gumpalan granul (massa basofilik) akibat adanya badan Nissl sebagai bagian retikulum endoplasma neuron. Ketika bidang potongan meleset dari nukleus, hanya Badan Nissl yang berwarna gelap terlihat di perikaryon neuron. Badan Nissl meluas ke dendrit tetapi tidak ke bukit akson atau ke akson.(Eroschenko, 2013)

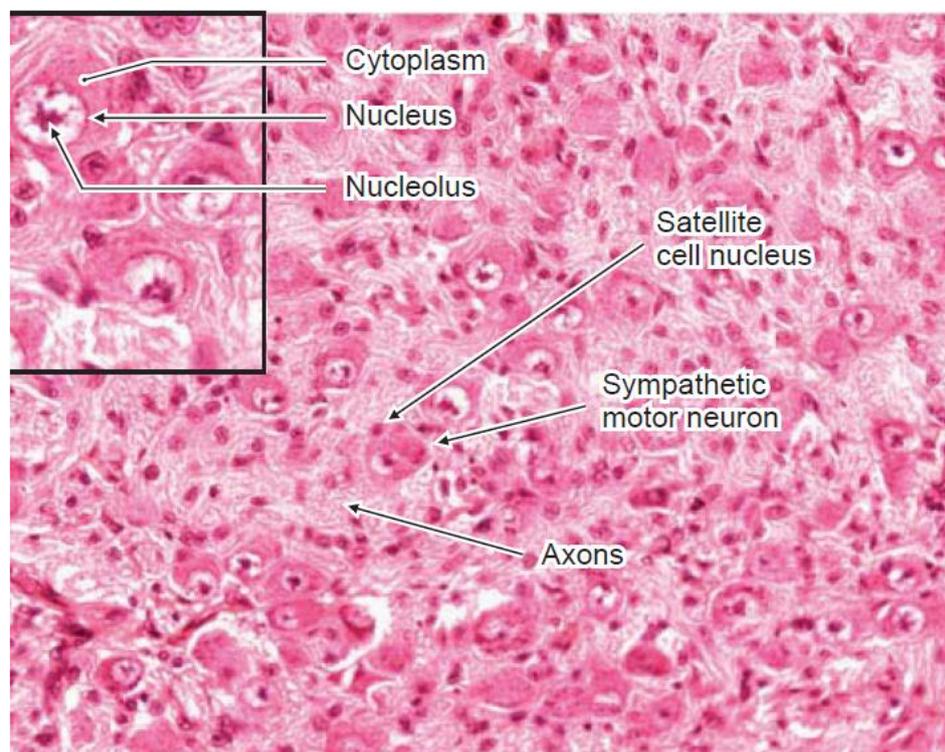


Gambar 9 Korna anterior dan posterior medulla spinalis.(Gartner et al., 2011)

#### f) Histologi ganglion saraf

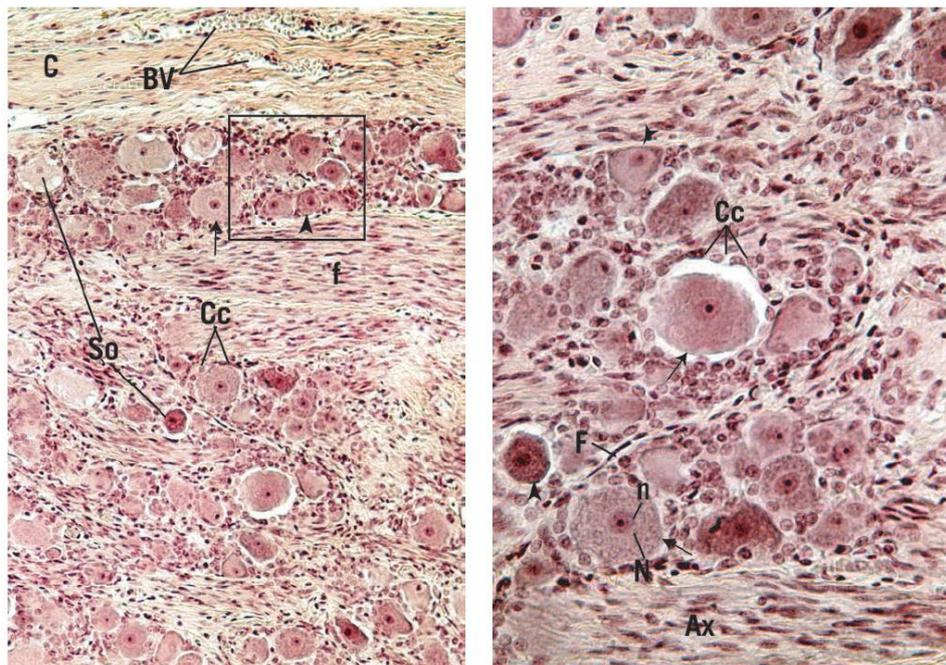
Ganglion rantai simpatis adalah struktur yang menunjukkan ciri berupa badan sel neuron viseromotor berukuran kecil sampai

sedang yang menimbulkan akson postganglionik. Neuron ini menerima sinapsis dari akson simpatis preganglionik yang berasal dari kornu lateral medula spinalis toraks dan lumbal atas. Akson preganglionik bermielin; akson postganglionik tidak bermielin. Neuron motorik ini multipolar (berbeda dengan neuron sensorik unipolar di ganglia akar posterior), meskipun dendrit tidak terlihat pada pewarnaan H&E. Ukuran badan sel lebih seragam daripada di ganglia sensorik, dan badan sel dan akson didistribusikan lebih merata di ganglia daripada dikelompokkan ke dalam rumpun seperti di ganglia sensorik. Sel-sel satelit tidak didistribusikan secara merata di sekitar badan sel neuron seperti di ganglia sensorik. (Dong Mei Cui, 2011)



Gambar 10 Ganglion simpatis saraf perifer. (Dong Mei Cui, 2011)

Pada ganglion spinalis (ganglion sensoris), tampilan histologi menunjukkan jaringan yang memiliki kapsul jaringan ikat dan vaskular, yang juga menyelubungi akar sensoriknya. Neuron ganglion akar dorsal memiliki morfologi pseudounipolar; oleh karena itu, badan sel mereka tampak berbentuk bulat. Serat pada ganglion didominasi oleh serat yang bermielin, dengan letak yang bergantian dengan deretan badan sel. Perlu diperhatikan bahwa beberapa badan sel berukuran besar, sedangkan yang lain berukuran kecil. Setiap soma dikelilingi oleh sel kapsul yang diturunkan secara neuroektodermal. (Gartner et al., 2011)



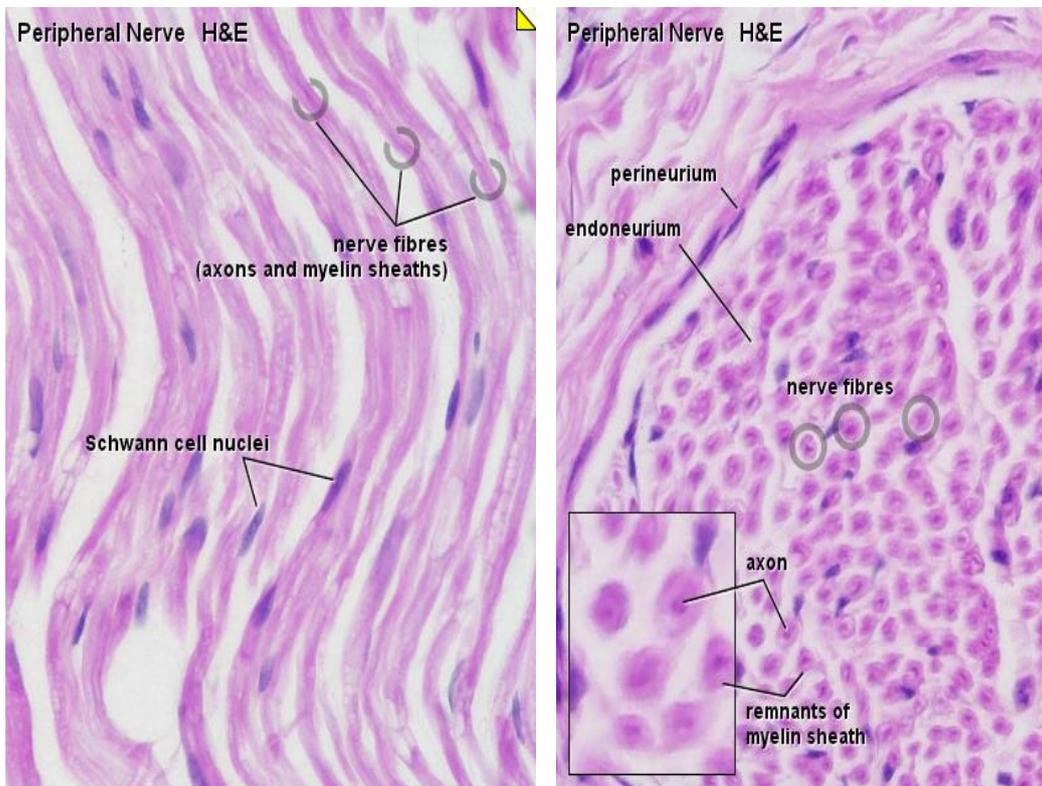
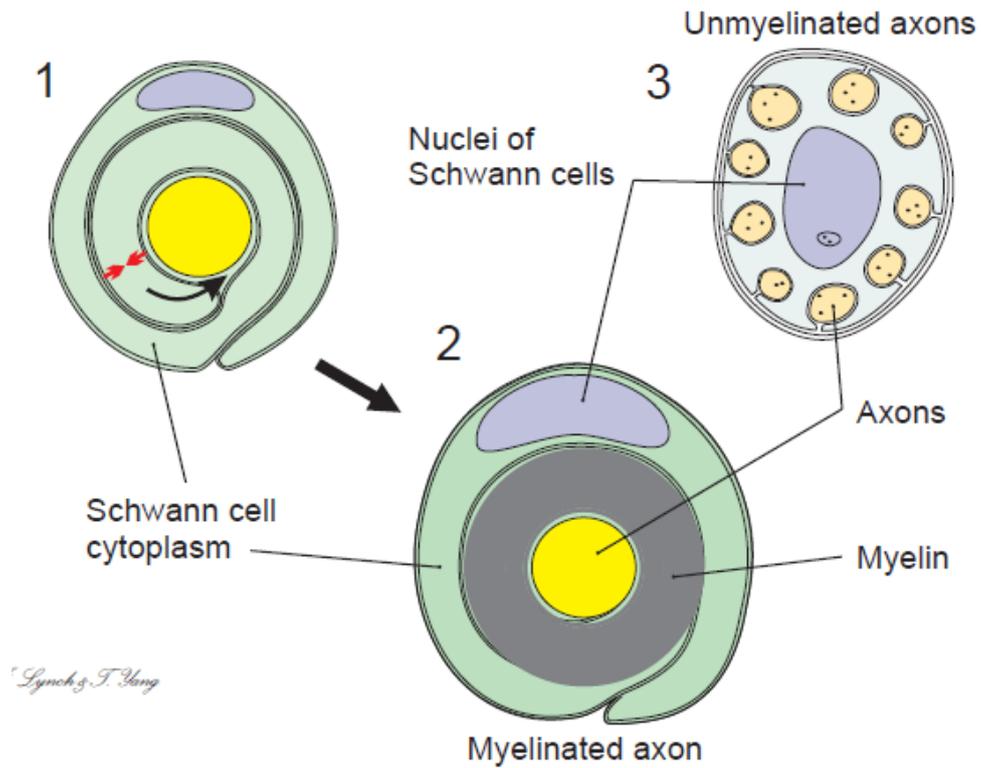
Gambar 11 Ganglion sensoris pada saraf tepi. (Gartner et al., 2011)

Badan sel bulat menampilkan nukleus dan nukleolus yang terletak di pusat sel. Hematoxylin dan eosin mewarnai badan sel dengan warna merah muda yang kurang lebih homogen, sehingga

organel seperti zat Nissl tidak terlihat. Namun, inti dan sitoplasma sel kapsul jelas terlihat. Selain itu, nukleus fibroblas yang kecil, memanjang, dan padat juga terlihat mengelilingi badan sel, hanya di perifer sel kapsul. Akson dari serabut saraf bermielin yang tampak disini adalah bagian dari neuron pseudounipolar besar. (Gartner et al., 2011)

g) Histologi serat saraf perifer

Saraf perifer terdiri dari banyak serabut saraf yang Bersatu menjadi beberapa fasikulus (bundel). Bundel ini memiliki selubung jaringan ikat yang tebal yaitu epineurium. Setiap fasikulus dalam epineurium dikelilingi oleh perineurium yang terdiri dari lapisan jaringan ikat luar dan lapisan dalam sel epiteloid yang melebar. Setiap serat saraf dan sel Schwann memiliki selubung jaringan ikat yang disebut endoneurium, dimana komponennya meliputi fibroblas, makrofag, serat kolagen dan serat retikuler. (Gartner et al., 2011)



Gambar 12 skema histologis jaringan saraf bermyelin dan tidak bermyelin. (Dong Mei Cui, 2011)

Fotomikrograf perbesaran sedang dari saraf perifer yang dipotong pada bidang longitudinal dapat memperlihatkan selubung mielin yang biasanya mengelilingi akson. Secara berkala sepanjang akson terlihat lekukan di selubung mielin, akan ditemukan struktur node Ranvier yang menunjukkan tepi dua selubung mielin berbeda yang membungkus akson. Kemungkinan inti sel Schwann terlihat terkait dengan salah satu akson diantara lapisan jaringan ikat tipis endoneurium yang mengelilingi beberapa akson. Di luar akson terlihat kapiler dengan sel darah dan fibrosit dari lapisan jaringan ikat di sekitarnya.(Allen, 2008)

### 2.1.3 Kerusakan dan perbaikan jaringan saraf

Cedera saraf menginduksi rangkaian peristiwa yang kompleks yang disebut degenerasi aksonal dan regenerasi saraf. Neuron, sel Schwann, oligodendrosit, makrofag, dan mikroglia terlibat dalam respons ini. Berbeda dengan SST, di mana akson yang cedera beregenerasi dengan cepat, akson yang terputus di SSP biasanya tidak dapat beregenerasi. Perbedaan mencolok ini kemungkinan besar terkait dengan ketidakmampuan oligodendrosit dan sel mikroglia untuk memfagosit puing-puing mielin dengan cepat dan pembatasan sejumlah besar makrofag yang bermigrasi oleh sawar darah-otak. Karena puing-puing mielin mengandung beberapa

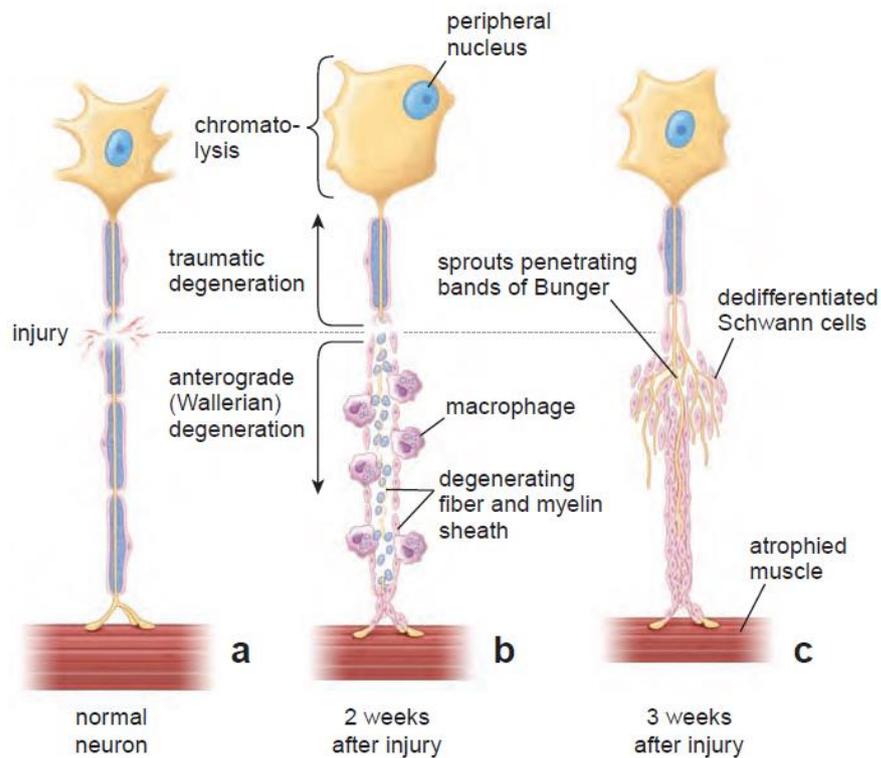
penghambat regenerasi akson, pembuangannya sangat penting untuk kemajuan regenerasi. (Michael H. Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

Degenerasi akson distal ke lokasi cedera disebut degenerasi anterograde (Wallerian). Tanda pertama cedera yang terjadi 8-24 jam setelah akson rusak adalah pembengkakan aksonal yang diikuti dengan disintegrasi jaringan sehingga menyebabkan kerusakan sitoskeleton aksonal. Mikrotubulus, neurofilamen, dan komponen sitoskeleton lainnya dibongkar, menghasilkan fragmentasi akson. Proses ini dikenal sebagai disintegrasi granular dari sitoskeleton aksonal. Pada organ SST, hilangnya kontak akson menyebabkan diferensiasi sel Schwann dan kerusakan selubung mielin yang menutupi akson. (Michael H. Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

Sel Schwann menurunkan regulasi ekspresi protein spesifik mielin dan pada saat yang sama meningkatkan regulasi dan mensekresi beberapa faktor pertumbuhan glial (GGF), yaitu bagian dari neuregulin terkait akson dan stimulator proliferasi yang kuat. Di bawah pengaruh GGF, sel Schwann membelah dan mengatur diri mereka sendiri dalam garis di sepanjang lamina eksternal mereka. Karena proses aksonal di distal tempat cedera telah melalui fagositosis, susunan linier lamina eksternal sel Schwann menyerupai tabung panjang dengan lumen kosong. Di SSP, kelangsungan hidup oligodendrosit bergantung pada sinyal dari akson. Berbeda dengan sel Schwann, jika oligodendrosit kehilangan kontak dengan akson, mereka merespons dengan

memulai kematian sel terprogram (apoptosis).(Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

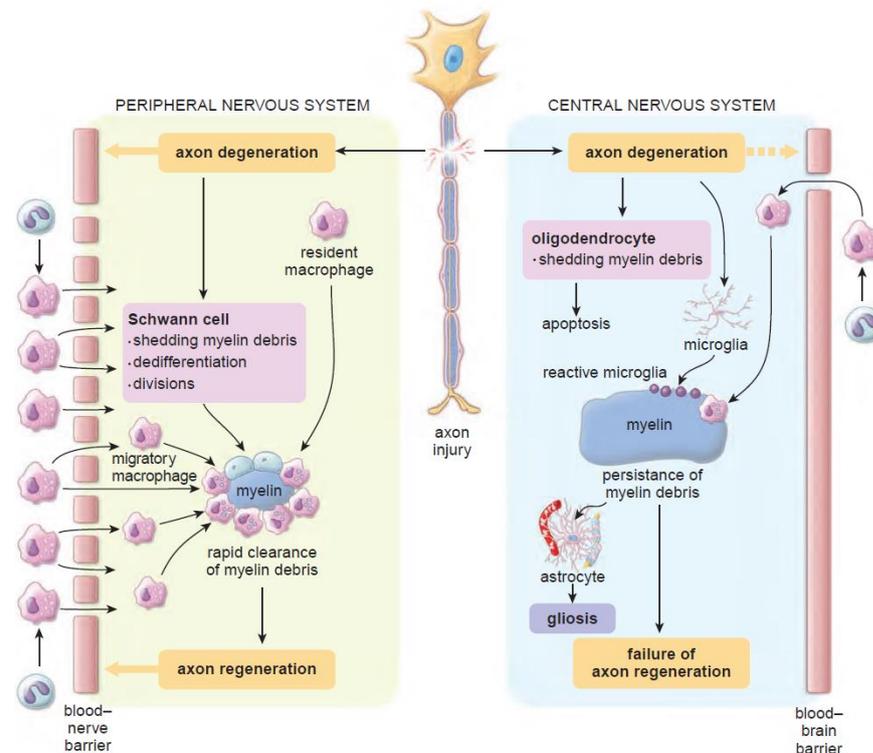
Di SSP, bahkan sebelum kedatangan sel fagositosis di lokasi cedera saraf, sel Schwann memulai pembuangan puing-puing mielin. Studi terbaru menunjukkan bahwa makrofag yang biasanya hadir dalam jumlah kecil di saraf perifer menjadi aktif setelah cedera saraf. Mereka bermigrasi ke tempat cedera saraf, berproliferasi, dan kemudian memfagosit puing-puing mielin. Pembersihan puing-puing mielin yang efisien di SST dikaitkan dengan perekrutan besar-besaran makrofag turunan monosit yang bermigrasi dari pembuluh darah dan menyusup ke sekitar cedera saraf. Ketika akson cedera, sawar darah-saraf terganggu di sepanjang akson yang cedera, yang memungkinkan masuknya sel-sel ini ke tempat cedera. Kehadiran sejumlah besar makrofag yang diturunkan dari monosit mempercepat proses pembuangan mielin dimana pada saraf perifer biasanya selesai dalam waktu 2 minggu.(Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)



*Gambar 13 Respon degenerasi pada jaringan saraf yang cedera.*(Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

Seperti disebutkan di atas, pembelahan sel Schwann yang terdediferensiasi adalah langkah pertama dalam regenerasi saraf perifer yang terputus atau hancur. Awalnya, sel-sel ini mengatur diri mereka sendiri dalam serangkaian silinder yang disebut tabung endoneurial. Penghancuran myelin dan puing-puing aksonal dari dalam tabung saraf menyebabkan sel akhirnya mati. Sel Schwann yang berproliferasi mengorganisir diri menjadi pita seluler yang menyerupai kolom memanjang yang disebut pita Bungner. Pita seluler memandu pertumbuhan proses saraf baru (neurit) dari akson yang beregenerasi. Setelah pita terpasang, sejumlah besar neurit mulai tumbuh dari area proksimal. Kerucut pertumbuhan berkembang di

bagian distal setiap cabang yang terdiri dari filopodia yang kaya akan filamen aktin.(Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)



Gambar 14 Respon regenerasi pada jaringan saraf yang cedera.(Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

Ujung filopodia membentuk arah untuk kemajuan kerucut pertumbuhan. Mereka secara istimewa berinteraksi dengan protein dari matriks ekstraseluler seperti fibronektin dan laminin yang ditemukan di dalam lamina eksternal sel Schwann. Jadi, jika cabang jaringan mengasosiasikan dirinya dengan pita Bungner, ia beregenerasi di antara lapisan-lapisan lamina eksternal sel Schwann. Tunas ini akan tumbuh di sepanjang pita dengan kecepatan sekitar 3 mm per hari. Meskipun banyak cabang baru tidak membuat kontak dengan pita seluler dan mengalami degenerasi, jumlah mereka yang besar meningkatkan kemungkinan

membangun kembali koneksi sensorik dan motorik. (Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

Setelah melintasi lokasi cedera, neurit baru akan memasuki pita seluler yang masih hidup di area distal. Pita ini kemudian memandu neurit ke tujuan mereka serta menyediakan lingkungan mikro yang cocok untuk pertumbuhan yang berkelanjutan. Regenerasi aksonal menyebabkan rediferensiasi sel Schwann, yang terjadi dalam arah proksimal ke distal. Sel Schwann yang terdiferensiasi meningkatkan regulasi gen untuk protein spesifik myelin dan menurunkan regulasi c-jun (yaitu faktor transkripsi yang terlibat dalam reorganisasi perinuklear sitoplasma dan organel).(Michael H.Ross & Wojciech Pawlina, 2014)

#### 2.1.4 Pewarnaan histologi pada jaringan saraf

Berbagai fitur jaringan saraf lebih sulit untuk divisualisasikan daripada fitur sebagian besar jaringan histologis lainnya. Akibatnya, beberapa staining khusus biasanya digunakan pada pemeriksaan jaringan saraf, diantaranya yaitu:

##### 1) Pewarnaan Golgi.

Pewarnaan ini mencakup pemeriksaan semua bagian dari neuron yaitu dendrit, badan sel, dan akson tetapi bereaksi hanya dengan persentase yang sangat kecil dari jumlah total neuron.

##### 2) Pewarnaan Nissl.

Pewarnaan ini bereaksi dengan retikulum endoplasma kasar sehingga memungkinkan bentuk dan ukuran badan sel divisualisasikan tetapi tidak mewarnai dendrit dan akson.

### 3) Pewarnaan mielin

Pemeriksaan ini memungkinkan visualisasi serat mielin tetapi tidak bereaksi dengan badan sel atau dendrit. Oleh karena itu, saluran serat bermielin berwarna gelap, dan area dengan konsentrasi tinggi badan sel neuron berwarna terang.

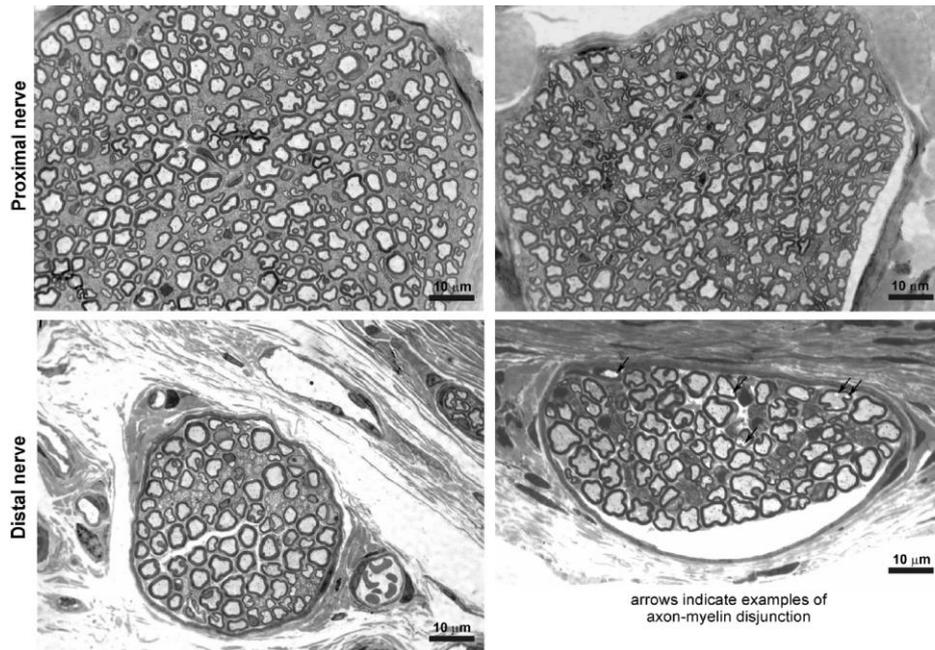
### 4) Pewarnaan Hematoksilin - Eosin

Pewarnaan ini adalah metode yang paling sering digunakan dalam diagnosis kondisi patologis dan terkadang digunakan untuk pewarnaan jaringan saraf normal. (Dong Mei Cui, 2011)

## 2.1.5 Gambaran histologi jaringan saraf pada kondisi neuropati

### Patologi pada ganglion saraf

Meskipun pemeriksaan biopsi saraf perifer jarang dilakukan oleh karena bersifat invasive, namun pemeriksaan tersebut dapat menunjukkan adanya demielinasi, degenerasi aksonal, dan kelompok akson yang beregenerasi dalam serat saraf perifer, bersama dengan perubahan pada selubung endoneurial dan perineurium. Berkurangnya diameter serat rata-rata dan kecenderungan hilangnya serat telah dilaporkan pada saraf sensorik distal dari tikus yang diinduksi obat. (Jolivalt et al., 2016)



*Gambar 15 pemeriksaan electron mikroskop pada kondisi normal dan neuropati.(Aelony et al., 1980)*

Saraf neuropatik tampak sebagian besar mirip dengan saraf non-neuropatik pada perbesaran rendah. Dalam gambar diatas, bagian saraf saphena berukuran 0,5-μm yang diwarnai dengan toluidine blue dan dicitrakan dengan mikroskop cahaya menggunakan tambahan minyak imersi dengan perbesaran Sx800. Pada gambar di kotak atas, segmen saraf proksimal dari tikus non-neuropatik (kiri) dan Neuropatik (kanan) diambil dari atas lutut; sedangkan pada gambar bawah, segmen saraf distal diambil dari saraf pada area punggung. Akson bermielin dari tikus neuropatik tampak sedikit kurang melingkar dibandingkan akson dari tikus non-neuropatik. Selain itu, dapat dengan jelas terlihat bahwa terdapat pemisahan antara akson dan selubung mielin pada saraf neuropatik distal dibandingkan sampel non-neuropatik (disorot dengan panah).(Lennertz et al., 2011)

### Patologi pada saraf epidermis

Biopsi kulit telah muncul sebagai sarana visualisasi dan kuantifikasi bagian distal saraf perifer pada pasien khususnya dalam kasus diabetes. Pedoman menyarankan imunostaining terhadap penanda pan-neuronal PGP9 diikuti dengan kuantifikasi akson yang melintasi dermal-epidermal junction. Ukuran serat serat saraf intra-epidermal (IENF, diukur dalam milimeter) dilaporkan berkurang pada pasien dengan dengan sindrom metabolic dan diabetes, hal ini mendukung klaim bahwa penipisan jaringan saraf merupakan manifestasi awal dari neuropati sensorik. Hal tersebut juga memiliki korelasi struktural dengan keadaan hilangnya nosisepsi termal. (Jolivalt et al., 2016)

### Patologi pada saraf mata

Mikroskop confocal yang fokus pada bagian depan mata memungkinkan pencitraan saraf sensorik kornea yang non-invasif dan tidak memerlukan agen kontras. Oleh karena itu, pengukuran berulang dapat dilakukan pada subjek neuropati untuk studi longitudinal perkembangan penyakit dan respons terhadap intervensi terapeutik. Berkurangnya densitas saraf kornea pada subjek adalah biomarker sensitif dari neuropati perifer yang lebih baik dibandingkan dengan ukuran struktural, fungsional, dan berbasis gejala lainnya. Mikroskop confocal kornea juga dapat digunakan untuk mengikuti penipisan progresif saraf kornea pada tikus dan mencit meskipun penipisan kepadatan saraf ini

belum dapat dijelaskan secara pasti apakah termasuk degenerasi aktif atau reorganisasi. (Jolivalt et al., 2016)

## **2.2 Neuropati**

### **2.2.1 Definisi**

Neuropati adalah suatu kondisi yang dihasilkan dari kerusakan atau disfungsi sistem saraf. Paling sering, kerusakan terjadi pada sistem saraf perifer, yang terletak di luar tulang belakang dan otak, meskipun cedera otak, seperti stroke, juga dapat mengakibatkan gejala neuropatik. (Torpy et al., 2010)

### **2.2.2 Etiologi**

Neuropati perifer adalah kondisi nyeri yang berasal dari beragam etiologi. Obat-obatan tertentu telah terlibat dalam perkembangan iatrogenik dari neuropati perifer yang diinduksi obat (DIPN) termasuk diantaranya agen kemoterapi, antimikroba, obat kardiovaskular, psikotropika, antikonvulsan, dan lain-lain. (Jones et al., 2019a)

Pengenalan mengenai topografi keterlibatan saraf sangat membantu dalam diagnosis neuropati perifer. Neuropati dapat dikategorikan menjadi mononeuropati, mononeuropati multipleks dan polineuropati. Mononeuropati mengacu pada keterlibatan saraf perifer tunggal dan biasanya terjadi karena trauma, kompresi atau jebakan. Neuropati yang umum adalah carpal tunnel syndrome dan jebakan saraf peroneal di caput fibula. Multipleks mononeuropati

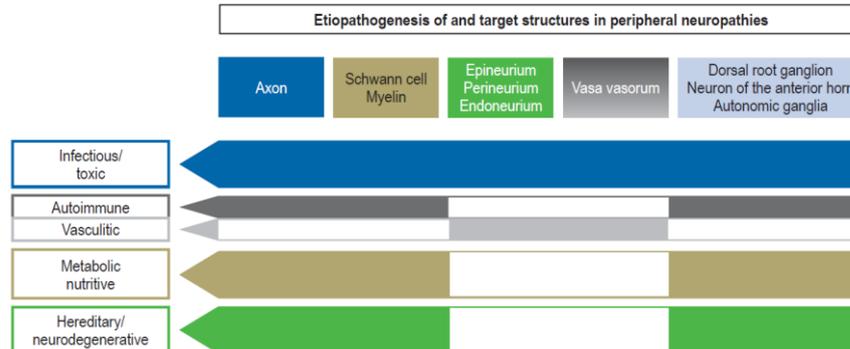
mengacu pada keterlibatan beberapa saraf perifer noncontiguous baik secara bersamaan atau berurutan. Kadang-kadang, mononeuropati multipleks tampak menyerupai polineuropati. Namun, kelainan ini dapat dibedakan oleh karena paling sering terjadi akibat kusta dan vaskulitis sistemik (poliarteritis nodosa, sindrom Churg-Strauss, rheumatoid arthritis, sindrom Sjogren) dan memerlukan diagnosis segera. Polineuropati simetris distal adalah jenis neuropati yang paling umum. Sebagian besar kasus ini terjadi karena gangguan metabolisme, toksik atau sistemik.(Misra et al., 2008)

### 2.2.3 Epidemiologi

Prevalensi keseluruhan dari kondisi neuropati dilaporkan terjadi 2,4% per 100.000 penduduk, tetapi pada orang yang lebih tua dari 55 tahun, prevalensinya meningkat menjadi sekitar 8% per 100.000. Di negara maju, penyebab paling umum dari neuropati perifer adalah diabetes mellitus. Sedangkan di Asia Tenggara, India, Afrika, dan Amerika Tengah dan Selatan, kusta secara global merupakan penyebab utama neuropati yang berkelanjutan. Penyebab sistemik umum lainnya dari neuropati perifer termasuk berbagai gangguan metabolisme, agen infeksi, vaskulitis, racun, dan obat-obatan.(England & Asbury, 2010)

## 2.2.4 Patomekanisme

Mekanisme kerusakan aksonal terjadi dengan patofisiologi yang beragam, dimana gangguan transportasi aksonal dianggap oleh beberapa peneliti sebagai mekanisme kerusakan yang paling umum pada acquired dan herediter neuropati. Sekitar 50% dari semua polineuropati dikaitkan dengan akan timbulnya nyeri pada pasien. Nyeri neuropatik ini disebabkan oleh aktivitas spontan dan sensitisasi akson yang rusak, yang dimediasi oleh saluran natrium yang terlalu aktif, serta efek mediator inflamasi dan faktor pertumbuhan. Karena masuknya informasi nosiseptif secara permanen ke sumsum tulang belakang dan otak, fenomena sensitisasi sentral dapat terjadi di sana. (Sommer & Doppler, 2015)



Gambar 16 Penyebab dan struktur target pada kerusakan neuron. (Sommer & Doppler, 2015)

Pada penelitian eksperimental mengenai neuropati perifer akibat hiperglikemik hewan coba, terdapat empat mekanisme utama penyebab timbulnya gangguan pada saraf, yaitu polyol pathway, the advanced glycation end-product (AGE) pathway, the protein kinase C

pathway, and the hexosamine pathway. Namun demikian, strain, jenis kelamin, dan usia tikus telah dicatat sebagai faktor yang mempengaruhi keberhasilan dalam membuat model tikus. Sehingga sampai saat ini, belum ada model hewan yang secara lengkap dan akurat mencerminkan perkembangan nyata dan gejala neuropati yang terlihat pada manusia.(Pham et al., 2009)

#### 2.2.5 Klasifikasi

Neuropati perifer dapat dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu mononeuropati (kerusakan yang hanya melibatkan satu batang saraf), mononeuropati multipel (kerusakan dengan keterlibatan berturut-turut beberapa batang saraf), dan polineuropati distal (kerusakan dengan keterlibatan difus dan simetris pada keempat ekstremitas). Polyradiculoneuropathies dapat dibedakan dari neuropati distal dengan adanya perubahan sensorik atau motorik proksimal dan distal. Penyakit ini dapat diakibatkan oleh faktor genetik, metabolik, toxic, dan idiopatik dengan perlangsungan akut (sampai dengan satu bulan), subakut (dalam hitungan bulan), dan kronis (dalam hitungan tahun).(Kraychete & Sakata, 2011)

#### 2.2.6 Gejala klinis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk melakukan diagnosis dan diagnosis banding pada keadaan neuropati. Keluhan subjektif, perawatan sebelumnya dan saat ini, serta riwayat

sosial juga penting untuk digali lebih jauh. Berdasarkan pemeriksaan fisik, beberapa hipotesis diagnostik dapat disarankan.(Kraychete & Sakata, 2011)

Gejala neuropati tergantung pada saraf yang fungsinya telah terpengaruh. Neuropati yang merusak saraf sensorik dapat menyebabkan mati rasa, kelemahan, dan nyeri seperti ditusuk atau terbakar, menyebabkan gejala yang dapat memburuk jika tidak ditangani lebih awal. Jika ada juga kerusakan pada jenis saraf yang menyampaikan rasa sentuhan, getaran, dan suhu, pasien mungkin mengalami kesemutan, mati rasa, atau rasa mengenakan sarung tangan atau kaus kaki yang tidak terlihat di atas tangan atau kaki mereka.(Christelis, 2016)

Dalam praktik klinis, seorang dokter pada awalnya akan mengidentifikasi dan mengklasifikasikan suatu penyakit menurut manifestasi klinis yang paling umum atau paling penting dari kelompok sistem organ yang terpengaruh. Kemudian, dokter spesialis seperti ahli mikrobiologi atau ahli patologi, akan mengklasifikasikan penyakit tersebut berdasarkan karakteristik organisme penyebab. Sedangkan pada akhirnya, epidemiolog biasanya mengklasifikasikan penyakit menurut dua karakteristik epidemiologi penting yaitu cara penularannya dan reservoir organisme.(Nelson, 2007)

### 2.2.7 Pemeriksaan diagnostik

Evaluasi klinis dan elektrodagnostik harus diikuti oleh tes laboratorium lini pertama yang mudah dan banyak dijumpai pada fasilitas layanan kesehatan. Tes skrining tersebut dapat dilakukan dengan memeriksa:

- Hitung darah, ESR
- Gula darah
- Tes fungsi hati dan ginjal
- Tes kadar serum vitamin B
- Kadar paraprotein
- Tes fungsi tiroid
- Profil Vaskulitis

Selain itu, untuk melakukan evaluasi neuropati perifer, studi konduksi saraf sensorik dan motoric serta elektromiografi (EMG) dapat dilakukan. EMG dan studi konduksi saraf berguna dalam melokalisasi defisit sistem saraf perifer yang ditemukan pada pemeriksaan klinis. Studi konduksi saraf akan membantu pemeriksa dalam mengkategorikan neuropati menurut distribusi (neuropati mono, multipleks mononeuropati atau umum), kerusakan aksonal atau demielinasi serta kerusakan neuropati serat kecil atau serat besar. (Misra et al., 2008)

Pengujian sensorik kuantitatif mengacu pada aplikasi terkontrol dari sensasi serat besar dan kecil pada kulit untuk menentukan ambang

deteksi. Pada neuropati serat kecil, respons terhadap rangsangan termal (panas dan dingin) paling relevan, dan ambang nyeri panas memiliki sensitivitas yang sangat baik untuk neuropati serat kecil. (Watson & Dyck, 2015) Pengujian dengan plat suhu pada hewan coba dapat dilakukan dengan mengukur waktu reaksi kumulatif respon kedutan pada kaki kiri dan kanan setelah diinduksi dengan suhu tertentu. (Wal et al., 2015)

Biopsi saraf harus dipertimbangkan ketika diagnosis tetap tidak pasti setelah pengujian laboratorium dan elektrodagnostik, atau ketika konfirmasi diagnosis diperlukan sebelum memulai pengobatan agresif (misalnya, dalam kasus vaskulitis akibat penggunaan steroid atau kemoterapi). Saraf peroneal dan superfisial lebih disukai untuk biopsi. Ketika semua investigasi gagal untuk mengidentifikasi penyebab dan studi elektrodagnostik menunjukkan neuropati perifer simetris tipe aksonal, neuropati perifer idiopatik adalah diagnosis dugaan yang mungkin dapat ditetapkan. Biopsi kulit epidermal dapat dilakukan pada pasien dengan keluhan rasa terbakar, mati rasa, dan nyeri dengan dugaan adanya kerusakan pada serabut saraf kecil yang tidak bermielin. Kerusakan serabut saraf kecil ini mungkin merupakan tahap awal dari beberapa neuropati perifer dan tidak dapat dideteksi dengan studi elektrodagnostik. (Azhary et al., 2010)

### 2.2.8 Penatalaksanaan

Penanganan kasus neuropati dapat dilakukan dengan menjalankan modifikasi diet, olahraga, dan pengoptimalan gaya hidup. Terapi ini telah menjadi intervensi andalan untuk sebagian besar spektrum perawatan kesehatan karena bukti yang muncul mendukung intervensi perilaku ini untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kronis. Bagi mereka yang memiliki neuropati perifer, intervensi yang dapat diakses, terjangkau, dan berisiko rendah ini dapat memberikan hasil yang positif. (Baute et al., 2019)

Selain modifikasi non-farmakologis, sudah diketahui bahwa kekurangan vitamin B dapat menyebabkan neuropati perifer; dengan demikian, vitamin B secara historis digunakan sebagai pengobatan terapeutik dalam kasus yang jelas dari neuropati. Sebagai catatan, dalam kasus B6 secara khusus, baik defisiensi maupun toksisitas dapat menyebabkan neuropati sehingga suplementasi pada pasien yang tidak mengalami defisiensi harus dihindari. Penggunaan B12 tampaknya mengurangi gejala neuropati diabetik bahkan pada mereka dengan kadar serum B-12 normal. Methylcobalamin (MC) memiliki serapan seluler yang lebih efektif oleh neuron daripada cobalamin dan diusulkan untuk mengurangi stres oksidatif, sinyal seluler abnormal, dan glutamat. menginduksi neurotoksisitas pada neuron yang cedera. (Baute et al., 2019)

### 2.2.9 Komplikasi dan prognosis

Mengatasi penyebab yang mendasari neuropati perifer, yang muncul dengan parestesia, adalah pendekatan awal untuk intervensi dan menjadi titik faktor untuk memprediksi prognosis.(Beran, 2015) Neuropati adalah salah satu komplikasi diabetes yang paling umum, mencakup kerangka kerja yang luas dan heterogen dari sindrom klinis dan subklinis dan ditandai dengan hilangnya serabut saraf secara progresif yang mempengaruhi kedua divisi utama sistem saraf perifer, somatik dan otonom.(Brinati et al., 2017)

## 2.3 Etambutol (EMB)

### 2.3.1 Profil obat

Etambutol merupakan salah satu obat antituberkulosis (OAT) lini pertama yang penggunaannya dikombinasikan dengan agen lain seperti isoniazid, pirazinamide dan rifampisin. EMB secara biokimiawi memiliki berat 277,2 Dalton, afinitas pengikatan protein 20-30%, volume distribusi 1,6-3,2 l/kg, dan bersifat bakteristatik pada konsentrasi penghambatan minimum (MIC) 0,4-1,8 mg/ml, tetapi dapat bersifat bakterisida pada konsentrasi yang lebih tinggi. Pada orang dewasa yang sehat, konsentrasi puncak kira-kira 5 mg/l (dengan pemberian dosis 15 mg/kg berat badan, per oral) dicapai setelah 2 jam dengan waktu paruh eliminasi EMB sekitar 2-6 jam.(Strunk et al., 2016)

Etambutol bekerja dengan menghambat sintesis dinding bakteri dalam spectrum luas digunakan untuk mencegah atau menunda munculnya resistensi obat. ('Ethambutol', 2012) Namun demikian, kesamaan DNA mitokondria bakteri dan mamalia, menyebabkan EMB dapat mengganggu fosforilasi oksidatif pada tingkat kompleks I yang mengandung besi dan kompleks IV yang mengandung tembaga dari rantai pengangkut elektron. Ethambutol berefek dalam menurunkan kadar tembaga yang tersedia untuk sitokrom oksidase c, menyebabkan gangguan berkelanjutan dalam produksi energi yang akhirnya mengarah pada akumulasi spesies reaktif oksigen yang berujung pada apoptosis dan degenerasi saraf. (Tang et al., 2014)

### 2.3.2 Sediaan dan dosis

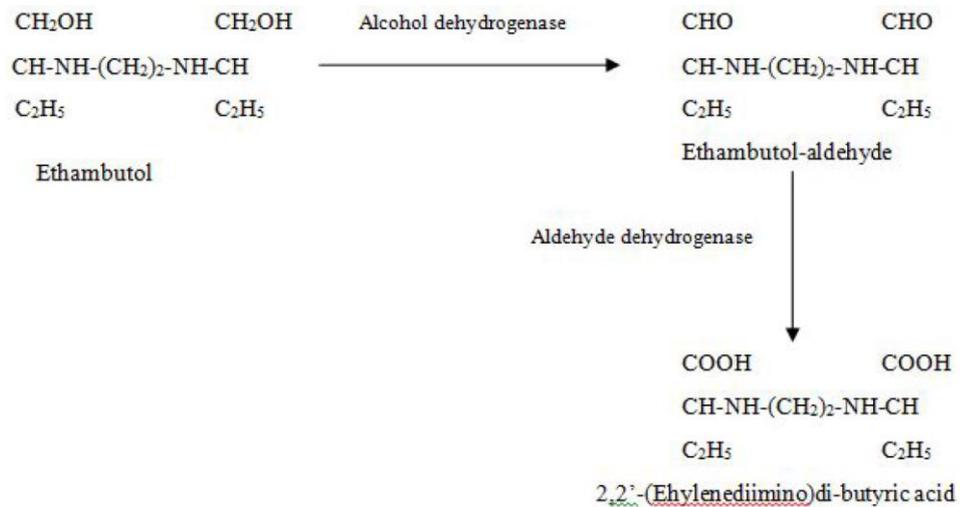
Etambutol tersedia dalam bentuk tablet 100 mg dan 400 mg dimana dosis yang di rekomendasikan adalah 15mg/kg per hari dalam kombinasi dengan OAT lainnya ('Ethambutol', 2012). Pada pasien dengan gangguan ginjal, dosis yang direkomendasikan adalah 20 mg/kgBB dengan frekuensi tiga kali per minggu. Pemberian ethambutol dapat memberikan efek samping yang membahayakan Ketika dikonsumsi dengan dosis 35mg/KgBB dalam waktu lebih dari 2 bulan. (Strunk et al., 2016)

Perubahan visual dalam hal ini akibat neuropati optik biasanya bermanifestasi sebagai perubahan ketajaman visual atau buta warna merah-hijau. Pemberian dosis etambutol secara intermiten dapat

menurunkan risiko toksisitas seperti yang diilustrasikan dalam penelitian Drew (2018) bahwa insiden toksisitas pada pasien yang diobati dengan etambutol harian 25 mg/kg per hari selama dua bulan adalah sebesar 6% sedangkan pemberian dosis 15 mg/kg per hari adalah 0%.(Drew, 2018)

### 2.3.3 Farmakokinetik

Pada pemberian oral, sekitar 80% etambutol di absorpsi pada organ saluran cerna. (Sarkar & Ganguly, 2016a) Konsentrasi puncak etambutol dalam plasma tercapai setelah 2 jam pemberian dengan konsentrasi sekitar 5 mg/L pada pemberian dosis tunggal 15 mg/kgBB dimana waktu paruh etambutol adalah sekitar 2-4 jam (Strunk et al., 2016). Etambutol memiliki konsentrasi yang rendah di dalam darah setelah 2 jam pemberian dan dinilai memiliki daya absorpsi yang tidak dapat diprediksi. Konsentrasi etambutol di dalam plasma setelah pemberian berada di bawah nilai *threshold* sehingga dalam beberapa kasus diperlukan penambahan dosis (Pharmacokinetics, n.d.). Studi kohort juga membuktikan bahwa konsentrasi puncak etambutol rendah yaitu hanya sebesar 2,44 mg/L. Hal ini dikaitkan dengan banyak faktor seperti malnutrisi, infeksi HIV, usia dan jenis kelamin (Denti et al., 2015).



Gambar 17 Metabolisme etambutol. (Sarkar & Ganguly, 2016a)

Distribusi etambutol pada kompartemen sentral sebesar 2180 ml/kg dan pada perifer sebesar 4910 ml/kg (Chen et al., 2016). Etambutol di metabolisme oleh *alcohol dehydrogenase* menjadi *aldehyde intermediate* yang kemudian akan di oksidasi menjadi *dicarboxylic metabolite*. Setelah pemberian secara oral, 50-70% etambutol akan diekskresikan dalam bentuk semula melalui urin dan 12-19% sebagai metabolit (Pharmacokinetics, n.d.).

#### 2.3.4 Farmakodinamik

Etambutol bekerja dengan menghambat metabolisme bakteri terutama menghambat sintesis *arabinogalactan* yang merupakan komponen penting pada dinding sel mikrobakteri (Sarkar & Ganguly, 2016b). Etambutol dikenal sebagai bakteriostatik dan mekanisme kerjanya melibatkan beberapa aktivitas seluler seperti penghambatan enzim *Arabinosyltransferases* yang merupakan enzim polimerisasi

arabinogalactan dan terlibat dalam biosintesis dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* (Montenegro Pimentel, 2019; Zhang et al., 2020). Selain itu, etambutol juga bekerja dengan menghambat jalur seluler lainnya seperti metabolisme RNA dan sintesis fosfolipid (S. & C., 2012).

#### 2.3.5 Indikasi

Etambutol diindikasikan pada pengobatan tuberkulosis dalam kombinasi dengan agen lainnya yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan pengobatan yang disebabkan oleh *Mycobacterium avium complex* dengan atau tanpa disertai *human immunodeficiency virus* (HIV). (Drew, 2018)

#### 2.3.6 Toksisitas

Konfigurasi L etambutol ditemukan sebagai isomer yang lebih toksik. Beberapa penelitian pada hewan telah mengisolasi hasil metabolit EMB. Toksisitas optik dominan dengan etambutol. Neuritis optik adalah efek samping yang jarang tetapi sangat merugikan. Hal ini bermanifestasi terutama sebagai neuritis retrotubular dengan keterlibatan baik serat aksial atau serat periaksial. Etambutol dapat mengkelat berbagai kation seperti zink dan tembaga. Beberapa enzim yang penting untuk mempertahankan fungsi normal tubuh membutuhkan tembaga dan seng sebagai kofaktor. Deplesi kadar kation-kation ini selama pengobatan etambutol akan mempengaruhi fungsi normal berbagai enzim. (Sarkar & Ganguly, 2016a)

Etambutol akan menurunkan zink dan tembaga yang tersedia untuk *cytochrome oxidase c* sehingga menyebabkan gangguan produksi energi dan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) yang selanjutnya menyebabkan apoptosis serta degenerasi neuropati optik. Mekanisme lainnya berkaitan dengan pelepasan *proapoptotic factors* kedalam sitosol ganglion retina sehingga menyebabkan terganggunya transportasi aksonal di sel ganglion retina. Neuropati optik biasanya terjadi simetris, dengan onset subakut yang biasanya mulai timbul pada 2-8 bulan setelah memulai terapi etambutol (Tang et al., 2014).

#### 2.3.7 Efek samping

Neuropati perifer sering ditemukan pada pasien tuberculosis. Neuropati perifer merupakan kondisi yang terjadi akibat adanya gangguan di sistem saraf perifer yang bertanggung jawab dalam mentransmisikan informasi dari seluruh tubuh ke diencephalon dan medulla spinalis. Ketika terjadi gangguan pada saraf perifer, hal ini akan memberikan manifestasi klinis seperti neuropati perifer. Pada pasien tuberculosis, neuropati perifer dihubungkan dengan obat-obatan yang digunakan (Mafukidze et al., 2016).

Etambutol mempengaruhi serabut sentral yang secara progresif akan menyebabkan disfungsi visual. Hal ini terjadi akibat etambutol yang mengikat berbagai kation seperti zink dan tembaga sehingga enzim yang membutuhkan zink dan tembaga sebagai kofaktor tidak dapat bekerja optimal (Sarkar & Ganguly, 2016a).

## **2.4 Toxic Neuropati akibat Etambutol**

Neuropati yang diinduksi obat (DIN) adalah neuropati perifer yang disebabkan oleh obat-obatan yang digunakan dalam pencegahan, diagnosis dan pengobatan suatu penyakit. Keadaan neuropati akibat obat dapat disebabkan oleh agen kardiovaskular seperti statin dan amiodaron; agen kemoterapi seperti alkaloid vinca, taxanes, senyawa platinum, oxaliplatin, bortezomib, epothilones, dan arsenik trioksida; antibiotik seperti agen antimikobakteri, metronidazol, dan nitrofurantoin; immunosupresan seperti etanercept, infliximab, adalimumab, interferon, dan leflunomide; penghambat transkriptase balik nukleosida; levodopa; dan triazol. (Yu & Koh, 2017)

Retrobulbar neuritis adalah potensi efek samping yang paling berat dari Etambutol. Hal ini reversibel dalam banyak kasus dan terkait dengan dosis dan durasi pengobatan, tetapi kadang-kadang dapat menjadi ireversibel yang mengakibatkan cacat visual permanen, terutama pada populasi yang lebih tua. Insiden neuritis retrobulbar yang dilaporkan ketika Etambutol dikonsumsi lebih dari 2 bulan adalah 18% pada subjek yang menerima lebih dari 35 mg/kg/hari, 5-6% dengan 25 mg/kg/hari, dan kurang dari 1% dengan 15 mg/kg/hari. (Mehta, 2019)

Neuropati akibat induksi obat sering disebabkan oleh demielinasi saraf perifer dengan atau tanpa degenerasi aksonal. Untuk mencegah DIN, berbagai obat dapat diberikan dan itu termasuk glutathione, kalsium dan magnesium intravena, asetil-L-karnitin, glutamin, venlafaxine, duloxetine, valproate, dan interleukin-6. Prognosis bervariasi tergantung pada tingkat keparahan kerusakan saraf yang dilakukan oleh obat. (Yu & Koh, 2017)

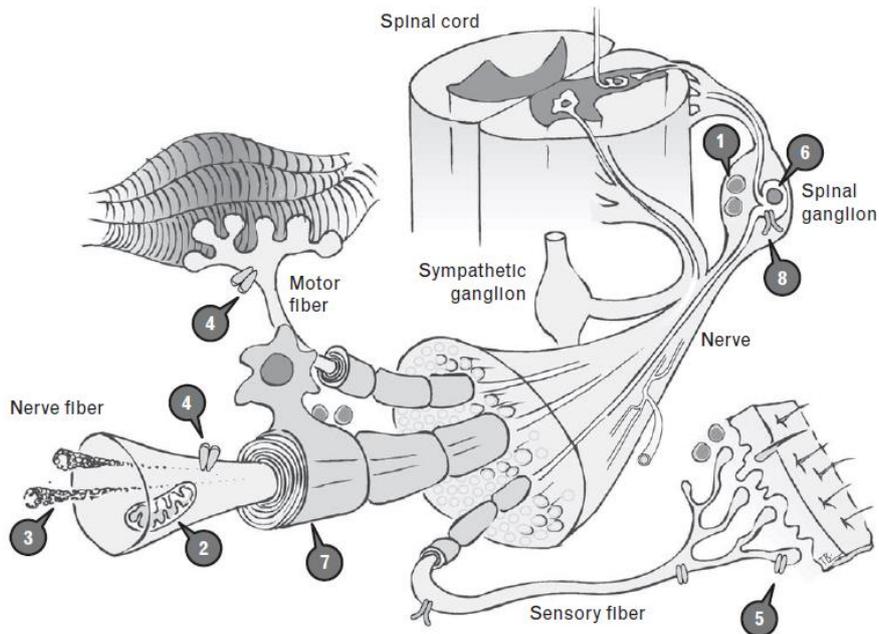
Patomekanisme terjadinya neuropati akibat toksisitas obat dapat terjadi akibat beberapa proses seperti perubahan inflamasi sitotoksik, mitotoksitas, peningkatan stres oksidatif, gangguan fungsi mikrotubulus, demielinasi akson, disfungsi saluran ion dan induksi apoptosis pada neuron. Selain itu, beberapa penelitian mengklasifikasikan bahwa terdapat enam mekanisme cedera saraf dalam kaitannya dengan neuropati perifer yaitu disregulasi metabolik, modifikasi kovalen, kerusakan organel, inflamasi pada struktur pensinyalan intraseluler, defek transpor aksonal, dan channelopathies. (Jones et al., 2019b) Hal ini dapat dijabarkan sebagai berikut:

### Inflamasi

Infiltrasi makrofag endoneurial dan selanjutnya sekresi sitokin pro-inflamasi [tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan IL-8, dan kemokin CC motif ligand 2 (CCL2), CXC] serta sintesis faktor pertumbuhan dan mediator radang (bradikinin, prostaglandin, serotonin, dan oksida nitrat) telah dilaporkan memiliki korelasi yang spesifik terhadap nyeri neuropatik akut dan kronis pada pasien.

Pada model hewan, ekspresi berlebih dari matriks metaloproteinase yang memediasi pergantian mielin dan remodeling fenotipik sel glial dan neuron, serta aktivasi sekunder kaskade inflamasi, baru-baru ini ditinjau. Dalam beberapa DIPN, gangguan kekebalan yang diinduksi obat mungkin memicu serangan disimun yang diarahkan pada epitop mielin saraf perifer yang tidak teridentifikasi; Molekul penghambat TNF $\alpha$  dan agen

imunomodulator, immunosupresif, atau antineoplastik lainnya, yang banyak digunakan untuk mengobati beberapa bentuk penyakit inflamasi, telah dikaitkan dengan kondisi disimun, termasuk berbagai bentuk neuropati demielinasi. (Diezi et al., 2013)

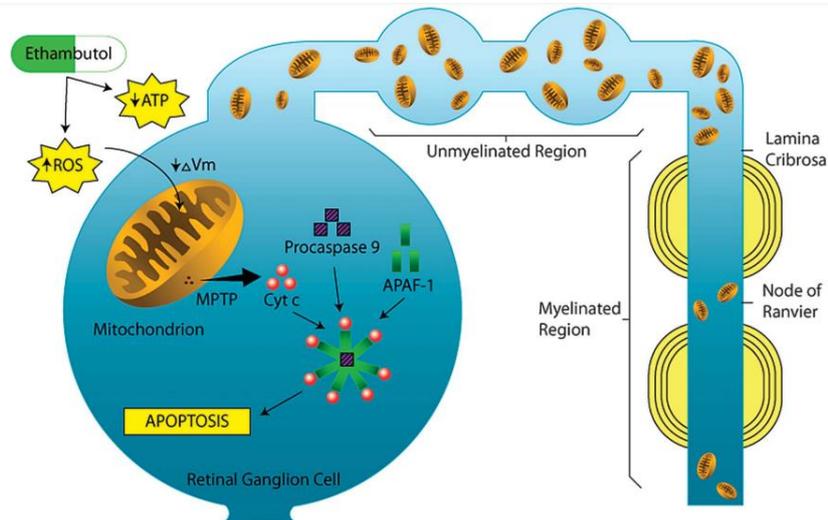


*Gambar 18 Target kerusakan organ saraf akibat toksisitas obat. (Argov & Mastaglia, 1979)*

### Toksistas mitokondria dan stres oksidatif

Mekanisme mitotoksistas yang baru-baru ini ditemukan termasuk hubungan antara pembukaan abnormal pori transisi permeabilitas mitokondria (mPTP), kebocoran kalsium mitokondria, dan pembengkakan organel sekunder yang menyebabkan hipereksitabilitas neuron. Peningkatan stres oksidatif, dengan penurunan kompleks respirasi yang dimediasi setelah pemberian paclitaxel, docetaxel vincristine, oxaliplatin, dan bortezomib, menyebabkan produksi sekunder sitokin pro-inflamasi. Stres oksidatif mungkin sangat penting, berdasarkan korelasi yang signifikan antara

genotipe glutathione-S-transferase P1 (GSTP1) dan perkembangan CIPN yang lebih parah atau onset lebih awal setelah pemberian docetaxel. (Diezi et al., 2013)



Gambar 19 Skema kerusakan saraf akibat toksisitas ethambutol. (Sadun & Wang, 2008)

Neuropati berkaitan dengan apoptosis pada jalur mitokondria. Adanya akumulasi reactive oxygen species (ROS) akan menyebabkan penurunan potensial listrik melintasi membrane mitokondria sehingga memungkinkan terbukanya *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) dan pelepasan cytochrome c (Cyt c) ke dalam sitosol. Sitokrom C akan mengikat *apoptosis activating factor-1* (APAF-1) yang mengaktifkan procaspase-9 dan akan memicu kaskade caspase serta apoptosis pada sel ganglion retina (Sadun & Wang, 2008).

Khusus pada kasus neuropati optic, keadaan neuropati berkaitan dengan apoptosis pada jalur mitokondria. Adanya akumulasi reactive oxygen species (ROS) akan menyebabkan penurunan potensial listrik melintasi membrane mitokondria sehingga memungkinkan terbukanya mitochondrial

permeability transition pore (MPTP) dan pelepasan cytochrome c (Cyt c) ke dalam sitosol. Sitokrom C akan mengikat apoptosis activating factor-1 (APAF-1) yang mengaktifkan procaspase-9 dan akan memicu kaskade caspase serta apoptosis pada sel ganglion retina. (Diezi et al., 2013)

### Disfungsi saluran ion

Disfungsi channel ion pada saraf perifer telah dinilai sebagai penyebab potensial DIPN. Neuropati yang diinduksi Oxaliplatin telah disarankan dari model ex-vivo manusia dan hewan menjadi hipereksitabilitas sekunder terhadap keadaan yang berubah dari saluran natrium berpintu tegangan, khususnya saluran Na. Hasil ini telah mengarah pada penggunaan eksperimental penghambat saluran natrium pada model penyakit hewan. (Diezi et al., 2013)

### Apoptosis

Neuropati sensorik telah dikaitkan dengan meningkatnya antibodi penetral VEGF (bevacizumab) atau penghambat reseptor VEGF yang biasanya diberikan dalam rejimen kemoterapi kombinasi. Keadaan ini melibatkan gangguan efek neuroprotektif VEGF, yang menyebabkan stres saraf dan apoptosis melalui mekanisme yang melibatkan ekspresi protein antiapoptosis Bcl2 yang dimediasi reseptor-2 VEGF. (Diezi et al., 2013)

Tatalaksana pada neuropati perifer dilakukan dua tahap pada semua pasien tuberculosi. Tahap pertama berfokus pada pencegahan progresivitas dan perburukan neuropati perifer. Sedangkan, tahap kedua berfokus pada

pengobatan manifestasi klinis dari neuropati perifer. Pencegahan dapat dilakukan dengan pemberian suplementasi piridoksin dengan dosis 50 mg/hari pada semua pasien yang menerima pengobatan TB termasuk di dalamnya regimen ethambutol. (Singh et al., 2015) Selain itu, defisiensi nutrisi perlu dikoreksi, konseling perlu dilakukan pada pasien yang mengonsumsi alkohol ataupun obat lain untuk meminimalisir penggunaan zat yang dapat mempengaruhi neuropati perifer, mengontrol komorbid pasien dan menghentikan penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan neuropati perifer. (Mafukidze et al., 2016)

## 2.5 Jintan hitam

### 2.5.1 Biologi dan taksonomi

*Nigella sativa L* atau biasa disebut jintan hitam merupakan tanaman semusim yang memiliki daun halus dengan ruas-ruas yang berjajar sempit seperti benang, memiliki bunga 5-10 kelopak yang berwarna putih, kuning, merah muda, biru atau ungu pucat, buahnya tampak seperti kapsul yang masing-masing berisi biji. Jintan hitam ini merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki potensi farmakologis yang luas. (A. Ahmad et al., 2013) Taksonomi *Nigella sativa L* antara lain:

- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Tracheobionta
- Super divisi : Spermatophyta
- Divisi : Magnoliophyta

- Kelas : Magnoliophyta
- Orde : *Ranunculales*
- Famili : *Ranunculaceae*
- Genus : *Nigella*
- Spesies : *Nigella sativa* (Belgaumi et al., 2020; Perveen, 2019)

### 2.5.2 Minyak jintan hitam

Biji dan kandungan minyak pada jintan hitam memiliki berbagai peran dalam anti-inflamasi, antioksidan, antibakteri, antitumor, antidiabetes, hipoglikemik, antihistamin, antihipertensi, dan efek imunopotensiasi. Minyak jintan hitam dapat diperoleh melalui proses ekstraksi biji jintan hitam. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dan masing-masing metode ekstraksi tersebut memiliki karakteristik unggul masing-masing, tetapi saat ini yang paling banyak digunakan dalam ekstraksi adalah *dimethyl ether* (DME). Setelah ekstraksi maka akan diperoleh minyak jintan hitam yang memiliki berbagai kandungan biokimia yang memiliki banyak peran sehingga membuat minyak jintan ini memiliki potensi farmakologis yang luas. (Rohman et al., 2019; Subratti et al., 2019)

### 2.5.3 Kandungan biokimia

Kandungan nutrisi dalam minyak jintan hitam terdiri dari 20-38% lemak, 7-94% serat, 31-94% karbohidrat, dan 20-85% protein. Di antara komponen protein tersebut, terdapat berbagai asam amino

seperti glutamat, arginin, aspartate, sistein, dan metionin.(Arquam, 2021)

Selain itu, minyak jintan hitam juga mengandung komponen minyak tetap dan minyak esensial. Minyak tetap mengandung sejumlah asam lemak tak jenuh (asam inolenik, oleat, dan linoleate), asam lemak jenuh (asam arachidonat dan asam eikosanoat), dan asam *dihimo- $\gamma$ -linoleat* yang merupakan antioksidan kuat. Selain asam lemak, juga terkandung sejumlah besar vitamin E, vitamin A, dan  $\beta$ -karoten. (Amin & Hosseinzadeh, 2016) Minyak esensial mengandung 46% *monoterpenes* (*p-cymene*, *dithymoquinone*, *thymol*, *nigellicine*) dan 18,4-24% thymoquinone. (Amin & Hosseinzadeh, 2016; Latif et al., 2021) Selain itu, komponen biokimia lainnya yang terdapat pada minyak jintan terdiri dari saponins, komponen phenolic, alkaloids, asam lemak, dan sterols. Estimasi total sterols yang terkandung dalam minyak jintan hitam adalah 18-24%, di mana sterols utama yang teridentifikasi pada minyak jintan hitam adalah  $\beta$ -sitosterol, campesterol, stigmasterol, dan 5-avenasterol. (Mariod et al., 2017)

Sejumlah kandungan biokimia inilah yang berkaitan dengan efek terapeutik pada minyak jintan hitam (Perveen, 2019), seperti pada *thymoquinones* (*2-isopropyl-5-methyl-1,4-benzoquinone*) yang merupakan komponen biokimia utama dan paling penting dapat memberikan efek anti-histamin, anti-inflammasi, anti-hipertensi, anti-kanker, dan memberikan efek pada peningkatan kekebalan tubuh. (Latif et al., 2021; Perveen, 2019)

#### 2.5.4 Penggunaan minyak jintan hitam dalam praktik klinis

Adanya manfaat terapeutik luas pada minyak jintan hitam berkaitan dengan berbagai kemampuan komponen biokimianya yang bekerja sama dalam menghasilkan efek yang optimal (Hussein et al., 2016; Mariod et al., 2017) Oleh karena itu, minyak jintan hitam telah banyak digunakan dalam praktik klinis. Efek antioksidan, antibakteri, dan anti-inflamasi yang dimiliki minyak jintan hitam efektif dalam melawan infeksi dan memperkuat sistem imun sehingga penggunaannya biasa pada kondisi sakit kepala, flu, gangguan pencernaan, masalah pada rambut dan kulit, dan diabetes (Hussein et al., 2016).

Pada sindrom metabolik, penggunaan minyak jintan hitam yang dikombinasikan dengan atorvastatin dan metformin mampu menurunkan kadar gula darah puasa, LDL, dan trigliserida secara signifikan. Dapat menurunkan berat badan pada kondisi obesitas, serta dapat digunakan pada kondisi hipertensi, dislipidemia, dan gangguan sistem saraf seperti pada kondisi kejang anak yang signifikan dapat menurunkan frekuensi kejang. (Tavakkoli et al., 2017) Selain itu, minyak jintan hitam juga dapat digunakan sebagai tatalaksanaan adjuvant pada asma bronchial dan rhinitis alergi oleh karena adanya peran komponen biokimia minyak jintan hitam dalam menurunkan kadar IgE, jumlah eosinophil, serta kortisol endogen dalam plasma dan urine. (Belgaumi et al., 2020)

## 2.5.5 Manfaat penggunaan jintan hitam

### 1. Meningkatkan Kekebalan Tubuh

Terkait dengan komponen biokimia *nigellone*, *thymoquinone*, dan asam lineloat yang terdapat di dalam jintan hitam berperan dalam meningkatkan sistem imun tubuh. Dengan menargetkan peningkatan kerja sistem imun tubuh, jintan hitam dapat mencegah terjadinya proses infeksi lebih lanjut sehingga antigen asing yang masuk ke dalam tubuh dapat dilawan oleh sistem imun sehingga tidak terjadi invasi antigen asing ke dalam sel host tubuh yang lebih lanjut. (Arquam, 2021; Kooti et al., 2016)

### 2. Menurunkan level kortisol dan meningkatkan serotonin

Adanya komponen biokimia alkaloid dan flavonoid pada jintan hitam berkaitan dengan efek anti-depresan, di mana dapat menyebabkan penurunan level hormone kortisol yang meningkat akibat kondisi stress serta akan menginduksi peningkatan *5-hydroxytryptamine* atau serotonin sehingga dapat meningkatkan mood dan aktivitas fisik. (Hasan et al., 2019)

### 3. Perlindungan kerusakan sel

*Thymoquinone* yang merupakan salah satu komponen biokimia aktif dalam jintan hitam dapat memberikan efek antioksidan dan anti-inflamasi. Mekanisme *thymoquinone* sebagai antioksidan dapat melalui reduksi produk *reactive oxygen species* (ROS) serta meningkatkan kerja enzim superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPX), katalase (CAT), glutathione

reductase (GR), dan glutathione S-transferase (GST). Sedangkan mekanisme anti-inflamasinya dapat melalui penghambatan *cyclooxygenase II* dan *5-lipoxygenase* pada jalur metabolisme asam arachidonate, dan thymoquinone juga dapat mengurangi mediator inflamasi seperti interleukin 8, interleukin 1 $\beta$ , *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel. (Fajar et al., 2017; Hasan et al., 2019)

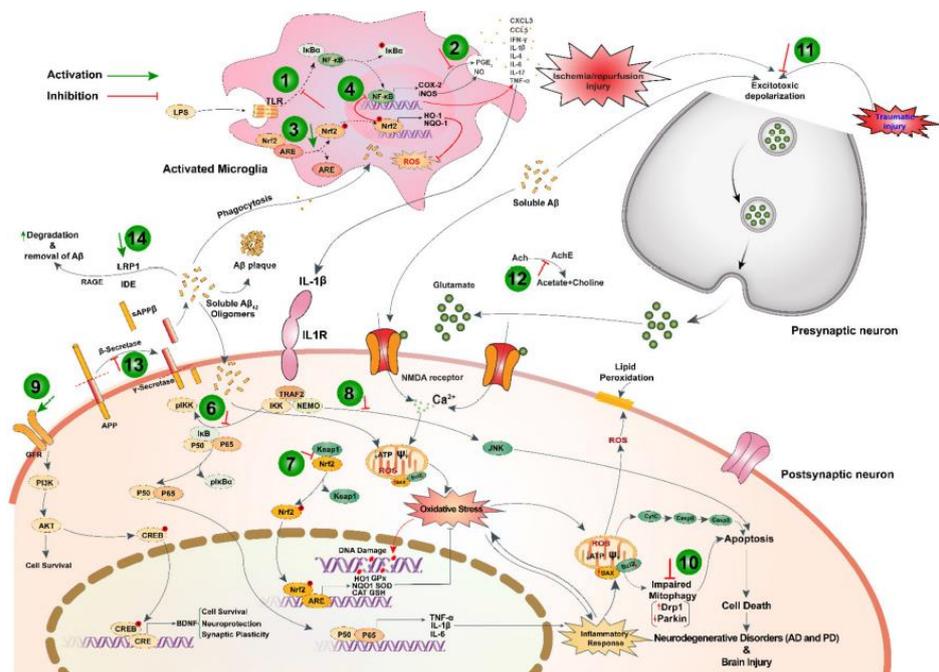
#### 4. Antimikroba

Minyak jintan hitam juga dapat memberikan efek signifikan sebagai antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan berbagai bakteri, jamur, dan virus. Terkait dengan antibakteri dan antijamur, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa efek tersebut diperankan oleh *thymoquinone* dalam jintan hitam yang memiliki efek inhibitor tinggi terhadap pertumbuhan jamur seperti *candida albicans*, serta dapat melawan aktivitas pertumbuhan bakteri gram negative dan bakteri gram positif. (Abdallah, 2017)

#### 5. Neuroprotektif

Dalam berbagai penelitian menunjukkan bahwa minyak jintan hitam dapat memberikan efek neuroprotektif. Minyak jintan hitam dapat meningkatkan fungsi memori jangka panjang dan memori jangka pendek, mampu memperbaiki gangguan kognitif, serta dapat mengurangi periode latensi. Selain itu, minyak jintan hitam dapat melindungi keracunan protein beta-amyloid pada *alzheimer disease*, melindungi hipokampus dan mencegah kematian sel

neuron akibat dari cedera iskemik serebral (Belgaumi et al., 2020). Selain itu, minyak jintan hitam memiliki daya remyelinasi oleh karena efek antiinflamasinya yang dapat menghambat proliferasi mikroglia dan menurunkan astrositik sehingga dapat memberikan perbaikan klinis dan perbaikan manifestasi histopatologis pada kondisi *multiple sclerosis*. (Fahmy et al., 2014)



Gambar 20 Skema jalur farmakokinetik jintan hitam dalam perbaikan jaringan saraf.(Al-Azzawi et al., 2020)

Pemberian jintan hitam dapat memberikan proteksi pada saraf oleh karena sifat anti-inflamasinya yang dapat terlihat pada tahap (1) yang menghambat sinyal NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) sehingga menurunkan proses transkripsi gen yang mengkode pembentukan sitokin pro-inflammasi, kemokin, dan enzim pro-inflammasi; (2) memodulasi reaksi inflammasi dengan menghambat perubahan COX-2

(*cyclooxygenase-2*) menjadi PGE2 (*prostaglandin E2*) serta iNOS (*inducible nitric oxide syntase*) menjadi NO (*nitric oxide*); (3) menginduksi proses antioksidan melalui aktivasi jalur Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*)/ARE (*antioxidant response element*); (4) menghambat NF- $\kappa$ B menjadi Nrf2; (5) menurunkan reaksi stres oksidatif pada aktivasi mikroglia; (6) menghambat pensinyalan NF- $\kappa$ B; (7) aktivasi jalur Nrf2/ARE yang dapat memodulasi aktivasi enzim GSH (*glutathione*), SOD (*superoxide dismutase*), dan CAT (*catalase*) sehingga dapat menurunkan stress oksidatif; selain itu, jintan hitam dapat mencegah terjadinya apoptosis melalui (8) penurunan regulasi pada jalur JNK (*c-Jun N-terminal Kinases*)/Erk *pro-apoptosis*; (9) aktivasi jalur *pro-survival* yang bergantung pada BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) melalui penginduksian pensinyalan PI3K/Akt (*protein kinase B*); dan (10) menghambat kerusakan mitofag pada sel neuron; (11) pada beberapa kondisi lain seperti trauma atau hipoperfusi, jintan hitam dapat mencegah depolarisasi eksositosik pada neuron presinaps sehingga dapat meredam kerusakan; (12) juga dapat memberikan efek antikolinesterase; (13) sebagai anti-amiloidogenesis melalui pemblokiran aktivitas  $\beta$ -sekretase; dan (14) sebagai *A $\beta$ -clearance* dengan meningkatkan regulasi IDE (*insulin-degrading enzyme*), LRP1 (*Low-density lipoprotein receptor-related protein 1*), dan RAGE (*Receptor for advanced*

*glycation end-products*). (Hannan, Abdul Md., Rahman, Ataur Md., Sohag, Abdullah Al Mamun Md., 2021)

#### 2.5.6 Efek Samping penggunaan jintan hitam

Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya, pemberian minyak jintan hitam dapat memberikan peningkatan serum kolesterol, trigliserida, glukosa, dan trombosit yang menurun secara signifikan serta kadar hematokrit dan hemoglobin yang meningkat secara signifikan. (Kooti et al., 2016) Selain itu, penggunaan minyak jintan hitam dapat meningkatkan risiko pendarahan sehingga diperlukan penggunaan dosis yang tepat. Memberikan rasa kantuk atau sedasi ringan, menyebabkan keluhan gastrointestinal yang tidak spesifik (Hussein et al., 2016). Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya toksisitas rendah dari minyak jintan hitam sehingga penggunaannya tidak dianjurkan pada dosis tinggi. (Khan, 2021; Kooti et al., 2016)

#### 2.5.7 Pengembangan riset jintan hitam

Jintan hitam menunjukkan adanya potensi neuroprotektif yang dikaitkan dengan biokimia aktif timokuinon dan ditimokuinon dalam memperbaiki kerusakan saraf yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas *asetilkolinesterase (AChE)*, *butrilkolinesterase (BuChE)*, *ektonukleotidase (5'-nukleotidase)*, *laktat dehidrogenase (LDH)* dan *monoamine oksidase (MAO)* serta perubahan histopatologis yang diinduksi oleh penggunaan haloperidol sebagai

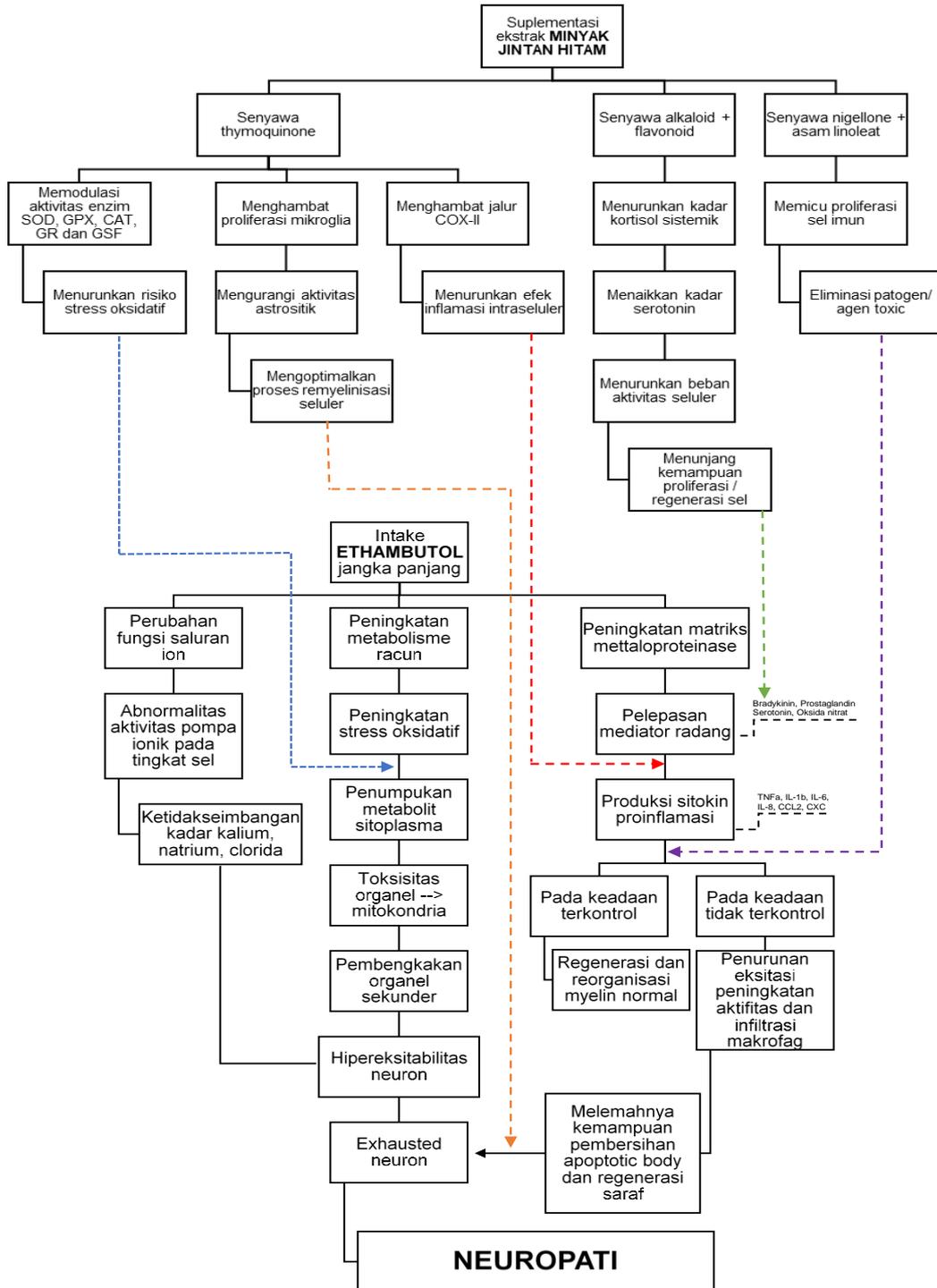
antipsikotik sehingga memberikan kemungkinan perawatan bagi orang yang menderita disfungsi cerebrovaskular dan penyakit neurologis yang terkait dengan obat antipsikotik. (Akintunde & Irechukwu, 2016)

Selain itu, pada uji in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa jintan hitam yang memiliki efek antivirus, antioksidan, antiinflamasi, antihistamin, antihipertensi, antidiabetes, antiobesitas dapat digunakan sebagai terapi adjuvant pada tatalaksana penyakit infeksi. (Maideen, 2020)

## BAB 3

### KERANGKA PENELITIAN

#### 3.1. Kerangka Teori



### 3.2. Kerangka Konsep



Keterangan:

- Kotak Kuning = variabel dependen
- Kotak biru = variable independent

### 3.3. Hipotesis Penelitian

1. Agen terapi ethambutol memiliki efek terhadap kerusakan jaringan saraf pada mencit.
2. Minyak jintan hitam memiliki efek protektif terhadap kerusakan jaringan saraf pada mencit setelah diinduksi dengan ethambutol.