

SKRIPSI

EFEK PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN

THE EFFECT OF BLACK CUMIN OIL (*Nigella sativa* L.) ADMINISTRATION ON LIPID PEROXIDATION IN THE KIDNEY OF RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY LEVOFLOXACIN

Disusun dan diajukan oleh

SITI AMINAH

N011 17 1032



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**EFEK PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.)
TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID GINJAL TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN**

**THE EFFECT OF BLACK CUMIN OIL (*Nigella sativa* L.)
ADMINISTRATION ON LIPID PEROXIDATION IN THE KIDNEY OF
RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY LEVOFLOXACIN**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**SITI AMINAH
N011 17 1032**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**EFEK PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.)
TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASE LIPID GINJAL TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN**

SITI AMINAH

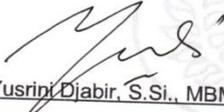
N011 17 1032



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt

NIP. 19780728 200212 2 003


Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt.

NIP. 19561011 198603 2 002

Pada tanggal : 20 April 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.)
TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASE LIPID GINJAL TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN**

Disusun dan diajukan oleh :

SITI AMINAH

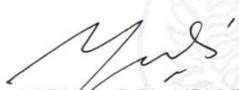
N011 17 1032

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 20 April 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt

NIP. 19780728 200212 2 003


Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt

NIP. 19561011 198603 2 002

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.

NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Siti Aminah
NIM : N011171032
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Efek Pemberian Minyak Jintan Hitam (*Nigella Sativa* L.) Terhadap
Aktivitas Peroksidasi Lipid Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang
Diinduksi Levofloksasin”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan
alihan tulisan orang lain. Bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar
merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian
atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia
menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 April 2021
Yang menyatakan

A 6000 Rupiah revenue stamp with a signature and the name Siti Aminah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT. Yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis sehingga penulis diberi kesempatan dan kesehatan untuk menyelesaikan penelitian dan skripsi yang berjudul “Efek Pemberian Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Levofloksasin”. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahlimpahkan kepada junjungan Nabi besar Muhammad SAW. Nabi yang menjadi suri tauladan dan panutan bagi umat manusia.

Perjuangan penulis dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan motivasi dari berbagai pihak sehingga dapat terselesaikan sebagaimana yang diinginkan penulis. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat dan tulus penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dosen pembimbing utama penulis, Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt., yang telah meluangkan waktunya dalam membimbing penulis, memberikan saran, ilmu yang bermanfaat dan motivasi yang luar biasa kepada penulis. Serta dosen pembimbing pendamping penulis, ibu Dra. Rosany Tayeb, M.Si.,Apt., yang telah meluangkan waktunya dalam membimbing dan memberikan saran kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

2. Dosen penguji, yaitu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. yang telah memberikan saran dan kritik untuk perbaikan skripsi penulis.
3. Dosen penasehat akademik, Ibu Dr. Sartini, M.Si.,Apt., yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam bidang akademik.
4. Dekan, wakil dekan, para dosen dan seluruh staf fakultas farmasi universitas hasanuddin yang telah mengajarkan dan memberikan ilmunya selama beberapa semester kepada penulis dan telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi.
5. Orang tua penulis, Bapak Muis dan Ibu Suhena yang selalu menasehati dan memberikan materi serta non materi kepada penulis yang menunjang proses perkuliahan, penelitian dan penyelesaian skripsi.
6. Laboran laboratorium farmasi klinik, kak jauhari yang telah membantu dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan penelitian.
7. Kak sultan, yang telah mendengar keluh kesah, selalu mendukung dan memberikan motivasi kepada penulis selama menempuh pendidikan di fakultas farmasi universitas hasanuddin.
8. Teman-teman angkatan 2017 (Clostri17ium) yang ingin berjuang bersama-sama menyelesaikan pendidikan S1.
9. Teman-teman dan kakak-kakak asisten laboratorium farmasi klinik yang senantiasa menemani dan berbagi ilmu kepada penulis.

10. Teman-teman MDA Squad, yulita, riska, dan syafira yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran serta ingin berjuang bersama-sama dalam menyelesaikan penelitian.

11. Teman-teman Go Ahead, rahma, jumalia, ana, novi, ekki, dan fafa yang ingin selalu memberi dukungan kepada penulis..

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, diharapkan saran dan kritik dari para pembaca. Namun kiranya skripsi ini dapat memberikan informasi, pengetahuan baru dan manfaat bagi kita semua.

Makassar, 20 April 2021



Siti Aminah

ABSTRAK

SITI AMINAH. *Efek Pemberian Minyak Jintan Hitam (Nigella sativa L.) Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang diinduksi Levofloksasin.* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djibir, dan Rosany Tayeb)

Levofloksasin adalah antibiotik yang digolongkan dalam terapi lini kedua untuk pengobatan *Multi Drug Resistance- Tuberculosis* (MDR-TB). Namun, penggunaan levofloksasin dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan nefrotoksisitas. Minyak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) mengandung thymoquinone yang dapat bersifat nefroprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek pemberian minyak jintan hitam terhadap aktivitas peroksidasi lipid ginjal tikus putih yang diinduksi levofloksasin. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol sehat (K1), kelompok levofloksasin (K2), serta kelompok levofloksasin plus minyak jintan hitam pada dosis 1 ml/kgBB (K3), 2 ml/kgBB (K4) dan 4 ml/kgBB (K5). Minyak jintan hitam diberikan 2 jam sebelum induksi levofloksasin selama 28 hari secara oral. Pada hari ke-28 dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ ginjal dan dilakukan pengukuran kadar Malondialdehid menggunakan spektrofotometri Uv-Vis pada panjang gelombang 531 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar rata-rata MDA pada kelompok perlakuan berturut-turut 0,0408 µg/ml, 0,0839 µg/ml, 0,0215 µg/ml, 0,0322 µg/ml, 0,0228 µg/ml. Analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat kadar MDA kelompok levofloksasin lebih tinggi secara signifikan dibanding dengan kontrol. Namun, pemberian minyak jintan hitam pada kelompok K1, K2, dan K3 menyebabkan penurunan MDA dibandingkan kelompok levofloksasin ($p=0,00$). Dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak jintan hitam dengan dosis 1 ml/kgBB, 2 ml/kgBB dan 4 ml/kgBB mampu mencegah peningkatan aktivitas peroksidasi lipid akibat induksi levofloksasin pada organ ginjal. Persentase penghambatan kenaikan kadar MDA ginjal adalah sebesar 74,37%, 61,62% dan 72,82% untuk pemberian minyak jintan hitam dosis 1 ml/kgBB, 2 ml/kgBB dan 4 ml/kgBB.

Kata Kunci : Levofloksasin, Minyak jintan hitam, Antioksidan, Peroksidasi lipid, Malondialdehid

ABSTRACT

SITI AMINAH. *The Effect Of Black Cumin Oil (Nigella Sativa L.) Administration On Lipid Peroxidation In The Kidney of Rats (Rattus norvegicus) Induced By Levofloxacin* (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Rosany Tayeb)

Levofloxacin is an antibiotic that is classified as a second-line therapy for the treatment of Multi Drug Resistance-Tuberculosis (MDR-TB). However, long-term use of levofloxacin can lead to nephrotoxicity. Black seed oil (*Nigella sativa* L.) contains thymoquinone that can be nephroprotective. This study aimed to examine the effect of black cumin oil administration on the levofloxacin-induced lipid peroxidation in rat kidneys. The study involved 30 male albino rats divided into 5 treatment groups, healthy control (K1), levofloxacin (K2), and the levofloxacin plus black cumin oil group, treated with either 1 ml/kg (K3), 2 ml/kg (K4) or 4 ml/kg of black cumin oil (K5). Black cumin oil was given orally 2 hours before induction of levofloxacin. On the 28th day, a laparotomy was performed to remove the kidneys and measured the levels of Malondialdehyde using Uv-Vis spectrophotometry at a wavelength of 531 nm. The results showed that the average MDA levels in the treatment group were 0.0408 µg/ml, 0.0839 µg/ml, 0.0215 µg/ml, 0.0322 µg/ml, 0.0228 µg/ml, respectively. Statistical analysis showed that there was significantly increase in MDA level in the levofloxacin group than the control group. However, treatment with black seed oil to the K1, K2, and K3 groups caused a decrease in MDA level compared to the levofloxacin group with a value of $p = 0.00$. It can be concluded that giving black cumin oil at a dose of 1 ml/kg, 2 ml/kg and 4 ml/kg body weight can prevent the increase in lipid peroxidation activity due to induction of levofloxacin in the kidney. The percentage of inhibition of increasing levels of kidney MDA was 74.37%, 61.62% and 72.82% for the administration of black cumin oil at a dose of 1 ml/kg, 2 ml/kg and 4 ml/kg.

Keywords: levofloxacin, black cumin oil, antioxidants, lipid peroxidation, malondialdehyde.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II. 1 Tanaman Jintan Hitam	5
II.1.1 Klasifikasi Tanaman Jintan Hitam	6
II.1.2 Morfologi Tanaman	7
II.1.3 Kandungan Kimia	7
II.1.4 Jintan Hitam Sebagai Nefroprotektor	8
II.2 Levofloksasin	10
II.2.1 Farmakokinetik	11
II.2.2 Dosis	12
II.2.3 Efek Samping	13

II.3 Ginjal	13
II.3.1 Struktur dan Anatomi Ginjal	13
II.3.2 Fungsi Ginjal	14
II.4 Peroksidasi Lipid	15
II.5 Malondialdehid	17
BAB III METODE PENELITIAN	19
III.1 Waktu dan Lokasi Penelitian	19
III.2 Alat dan Bahan Penelitian	19
III.3 Metode Kerja	20
III.3.1 Penyiapan Hewan Coba	20
III.3.2 Penyiapan Minyak Jintan Hitam	20
III.4 Pembuatan Larutan Uji	21
III.4.1 Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	21
III.4.2 Pembuatan Suspensi Levofloksasin	21
III.5 Prosedur Percobaan	22
III.5.1 Perlakuan Hewan Coba	22
III.5.2 Pengambilan Sampel Organ Ginjal	23
III.6 Pembuatan Larutan Kurva Standar	24
III.6.1 Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	24
III.6.2 Pembuatan Larutan Asam Thiobarbiturat (TBA) 1%	24
III.6.3 Pembuatan Larutan Phosphate Buffer Saline (PBS) PH 7,4	24
III.7 Pengukuran Kurva Baku	24
III. 8 Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)	25

III.9 Analisis Data	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
BAB V PENUTUP	37
V.1 Kesimpulan	37
V.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil Pengukuran Kadar Malondialdehid Ginjal Tikus Putih yang diinduksi Levofloksasin	29
2. Hasil pengukuran kadar thymoquinone dalam minyak jintan hitam menggunakan GC-MS	34
3. Hasil Analisis Statistik Distribusi Sampel Menggunakan Metode Kolmogrov-Smirnov	60
4. Hasil Analisis Statistik Menggunakan Metode One Way ANOVA	60
5. Hasil Analisis Statistik Posthoc Test menggunakan Metode One Way ANOVA	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman Jintan Hitam dan Biji Minyak Jintan Hitam	6
2. Senyawa Thymoquinone (TQ)	8
3. Struktur Kimia Levofloksasin	10
4. Struktur dan Anatomi Ginjal	13
5. Proses Terbentuknya Malondialdehid	17
6. Reaksi Pembentukan Kompleks MDA-TBA	18
7. Grafik Rata-Rata Kadar MDA Hati	30
8. Proses Adaptasi Hewan Uji	62
9. Proses Penimbangan NaCMC dan Levofloksasin	62
10. Penyiapan Sampel Minyak Jintan Hitam dan Minyak Jagung	63
11. Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	63
12. Pemberian Larutan Uji secara Oral	63
13. Proses Pembedahan dan Pengambilan Organ	64
14. Proses Pembilasan Organ Dalam NaCl 0,9%	64
15. Proses Penimbangan Organ Ginjal	64
16. Proses Penggerusan Organ Ginjal dan Penambahan PBS PH 7,4	64
17. Sampel Organ Ginjal yang akan disentrifuse	65
18. Proses Sentrifuse Organ Ginjal	65
19. Proses Pemanasan Organ yang telah ditambahkan TBA 1% dan TCA 10%	65
20. Sampel Organ Ginjal yang akan diukur pada Spektrofotometri UV-Vis	65
21. Proses Pembuatan Kurva Standar	66
22. Alat Spektrofotometri UV-Vis	66
23. Minyak Jintan Hitam	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	44
2. Skema Kerja Pengukuran Kurva Baku	46
3. Perhitungan Dosis	47
4. Hasil Pengukuran Absorbansi Tiap Kelompok Perlakuan	49
5. Grafik Kurva Standar	54
6. Perhitungan Nilai X dan Kadar MDA	55
7. Hasil Analisis Statistik	60
8. Dokumentasi Penelitian	62
9. Hasil Pemeriksaan GC-MS Minyak Jintan Hitam	67
10. Perhitungan Kadar Thymoquinone Dalam Minyak Jintan Hitam	71
11. Perhitungan Persentase Penghambatan Minyak Jintan Hitam	72
10. Kode Etik	73

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Andayani dan Astuti, 2017). Laporan dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa pada tahun 2019, jumlah estimasi kasus tuberkulosis di Indonesia sebanyak 845.000 orang dan jumlah ini meningkat dari tahun sebelumnya. Jumlah estimasi tersebut menjadikan Indonesia menduduki posisi ketiga dengan kasus tuberkulosis tertinggi di seluruh dunia. Untuk mengurangi angka tersebut, dilakukan pengobatan dengan obat anti tuberkulosis (OAT) (Kemetrian Kesehatan, 2011).

Saat ini obat antituberkulosis lini pertama seperti Rifampisin dan Isoniazid telah banyak mengalami kasus resisten, sehingga penggunaan lini kedua perlu untuk diterapkan (Richeld *et al.* 2002). Salah satu obat lini kedua yang disarankan dalam pengobatan Multi Drug Resistant-Tuberculosis (MDR-TB) yaitu levofloksasin. Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluoroquinolone yang memiliki aktivitas menghambat DNA supercoiling dan merusak DNA replikasi *Mycobacterium tuberculosis* dengan cara mengganggu aktivitas DNA gyrase (Kang dkk. 2016).

Penggunaan jangka panjang (lebih dari 3 bulan) levofloksasin dapat menyebabkan terjadinya gangguan ginjal (nefrotoksik) (Raini, 2016). Hal

ini disebabkan oleh adanya stres oksidatif setelah pemberian levofloksasin. Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang ada didalam tubuh sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel (Zaetun dkk. 2019). Pada kasus toksisitas akibat levofloksasin, glutathion mengalami penurunan dengan cepat sehingga enzim antioksidan di dalam tubuh tidak mampu mengatasi produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) (Talla, 2011).

ROS yang berlebih dapat memicu reaksi oksidatif yang dapat menyerang biomolekul tubuh. Salah satu biomolekul yang sering menjadi target radikal bebas adalah molekul lipid sehingga menyebabkan peroksidasi lipid (Yin dkk. 2011). Salah satu biomarker peroksidasi lipid di dalam tubuh yaitu Malondialdehid (MDA). MDA terbentuk dari peroksidasi lipid pada membran sel yang terjadi karena adanya reaksi antara radikal bebas dengan *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang terjadi secara berantai hingga menghasilkan hidrogen peroksida (Rumampuk dkk. 2016).

Ketika terjadi stress oksidatif, tubuh membutuhkan antioksidan dari luar yang mampu menangkal radikal bebas didalam tubuh. Antioksidan tersebut dapat diperoleh dari berbagai macam tumbuhan, sayur-sayuran ataupun buah-buahan (Shafira dkk. 2019). Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dan memiliki kemampuan menangkal radikal bebas (*free radical scavenging*) yang efektif digunakan dalam peroksidasi lipid nonenzimatis dan degradasi deoksiribosa (Sirait

dkk. 2016). Jintan hitam memiliki beberapa komponen senyawa aktif utama yaitu thymoquinone (30%-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7%-15%), carvacrol (6%-12%), 4-terpineol (2%-7%) dan t-anethol (1%-4%) (Ahmad *et al.* 2013).

Minyak jintan hitam yang diperoleh dari tanaman jintan hitam (*Nigella sativa* L.) kaya akan antioksidan. Salah satu zat yang terkandung di dalam minyak jintan hitam yang berperan sebagai antioksidan yaitu thymoquinone. Semakin tinggi kadar thymoquinone dalam minyak jintan hitam maka akan semakin meningkat pula aktivitas antioksidan (Hayulistya dkk. 2016). Thymoquinone dapat melindungi jaringan ginjal dari serangan radikal bebas dan mencegah disfungsi ginjal (Hasan *et al.* 2019). Selain itu, thymoquinone juga dapat menghambat stress oksidatif dengan cara meningkatkan aktivitas enzim superoksida dismutase, enzim glutathione dan menghambat reaksi lipid peroksidase. Tidak hanya itu, minyak jintan hitam juga memiliki kandungan senyawa flavonoid dan asam lemak yang mampu menghambat reaksi peroksidasi lipid (Safithri dkk. 2018).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian minyak jintan hitam terhadap aktivitas peroksidasi lipid ginjal tikus putih yang diinduksi levofloksasin secara subkronik.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian minyak jintan hitam dapat mengurangi toksisitas pada ginjal tikus putih yang diinduksi levofloksasin ?

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk menguji efek pemberian minyak jintan hitam terhadap penghambatan aktivitas peroksidasi lipid pada ginjal tikus putih yang diinduksi levofloksasin berdasarkan parameter kadar malondialdehid dengan metode Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Tanaman Jintan Hitam

Masyarakat banyak menggunakan tanaman obat tradisional dalam mencegah atau mengobati berbagai macam penyakit. Salah satunya yaitu tanaman jintan hitam (*Nigella sativa* L.) atau lebih dikenal dengan nama habbatussauda (Ahmad *et al.* 2013). Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang banyak dimanfaatkan untuk mengobati berbagai jenis penyakit (Ali, 2004). Secara tradisional, yang paling banyak digunakan dalam pengobatan adalah biji dan minyaknya. Jintan hitam memiliki manfaat yang sangat banyak diantaranya sebagai diuretik, antihipertensi, antidiabetes, antikanker dan imunomodulator. Selain itu, jintan hitam juga digunakan sebagai analgesik, antimikroba, anthelmintik, antiinflamasi, spasmolitik, bronkodilator, gastroprotektif, sifat hepatoprotektif, nefroprotektor dan antioksidan (Ahmad *et al.* 2013).

Minyak jintan hitam dapat diperoleh dari biji jintan hitam dengan menggunakan metode cold pressing (Pengempaan dingin). Metode cold pressing dapat dilakukan dengan cara biji jintan hitam diberi tekanan pada suhu kamar (25°C) dengan menggunakan penekan mekanis yang tidak

melibatkan proses pemanasan. Biji jintan hitam yang telah hancur setelah ditekan disimpan selama satu malam pada suhu kamar untuk memisahkan fase minyak dari serat-serat biji jintan hitam kemudian minyak disaring menggunakan corong dan kertas saring whatman nomor 4 (Mohammed *et al.* 2016).

II.1.1 Klasifikasi Tanaman Jintan Hitam



Gambar 1. Tanaman Jintan Hitam dan biji minyak jintan hitam (Safithi dkk. 2018)

Kingdom : Plantae
Division : Spermatophyta / Magnoliophyta
Class : Dicotyledoneae / Magnoliopsida
Ordo : Ranunculales
Famili : Ranunculaceae
Genus : Nigella
Spesies : *Nigella sativa* L. (Safithi dkk. 2018)

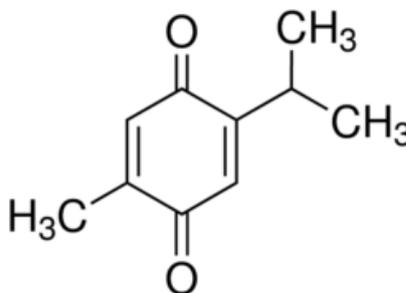
II.1.2 Morfologi Tanaman

Jintan hitam adalah salah satu tanaman berbunga tahunan. Batang tanaman jintan hitam berbentuk batang tegak dan biasanya memiliki tekstur berusuk, berbulu kasar yang kadang-kadang rapat atau jarang. Bulu – bulu pada batang jintan hitam umumnya berkelenjar. Bunga jintan hitam memiliki 5 kelopak bunga dengan bentuk elips, ujung bunga agak meruncing sampai agak tumpul, serta pangkal mengecil membentuk sudut yang pendek dan besar (Ningtyas, 2012). Biasanya bunganya berwarna putih, kuning, merah muda, biru pucat atau ungu pucat (Ahmad *et al.* 2013). Mempunyai benang sari yang bentuknya gundul, kepala sari melengkung dan sedikit tajam dengan warna khas yaitu kuning. Bagian tanaman yang biasa dimanfaatkan yaitu bijinya. Biji jintan hitam memiliki ukuran yang kecil dan pendek (panjangnya hanya 1 – 3 mm), berwarna hitam, berbentuk trigonal (bersudut 3 tidak beraturan), berkelenjar dan tampak seperti batu api jika diamati dengan mikroskop. Biji- biji ini berada didalam buah yang berbentuk bulat telur atau agak bulat. (Ningtyas, 2012).

II.1.3 Kandungan Kimia

Jintan hitam (*Nigella sativa*) mengandung senyawa thymoquinone (30%-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7%-15%), carvacrol (6%-12%), 4-terpineol (2%-7%) dan t-anethol (1%-4%) (Ahmad *et al.* 2013). nigellienine, nigellamine-n-oxide, minyak atsiri, minyak lemak,

senyawa golongan alkaloid, saponin, steroid, alkaloid isokuinolin, oleat, dan linolenat (Marlinda, 2015). Minyak jintan hitam mengandung senyawa thymoquinone yang dapat melindungi jaringan ginjal dari serangan radikal bebas dan mencegah disfungsi ginjal (Hasan *et al.* 2019). Selain itu, minyak jintan hitam juga mengandung flavonoid dan asam lemak yang mampu menghambat reaksi peroksidasi lipid (Safithri dkk. 2018).



Gambar 2. Senyawa Thymoquinone (TQ)

II.1.4 Jintan Hitam Sebagai Nefroprotektor

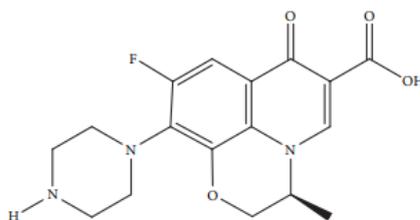
Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) memiliki kandungan antioksidan yang tinggi dan memiliki kemampuan menangkap radikal bebas yang efektif digunakan dalam peroksidasi lipid nonenzimatis dan degradasi deoksiribosa (Sirait dkk. 2016). Jintan hitam memiliki kandungan senyawa utama yaitu thymoquinone. Thymoquinone dapat melindungi jaringan ginjal dari serangan radikal bebas dan mencegah disfungsi ginjal (Hasan *et al.* 2019). Thymoquinone memiliki peranan penting dalam mencegah terjadinya gangguan ginjal melalui sifat antioksidan, anti inflamasi dan anti apoptosis (Al Mofteh *et al.* 2008). Melalui sifat antioksidannya,

thymoquinone bekerja dengan 2 cara. Pertama, thymoquinone bekerja dengan cara mendonorkan radikal hidrogen ke senyawa radikal bebas sehingga akan memperlambat laju autooksidasi. Kedua, thymoquinone mendonorkan atom hidrogennya secara langsung ke senyawa lipid yang bersifat radikal dan mengubahnya menjadi bentuk yang stabil (Oktaria *et al.* 2019). Melalui sifat anti inflamasi, thymoquinone bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-II dan lipooksigenase-5 pada jalur metabolisme asam arakidonat dan menghambat bantalan peroksidasi lipid. Sementara itu, melalui aktivitas sebagai anti apoptosis, thymoquinone bekerja dengan cara mengurangi aktivitas respon mediator inflamasi, seperti menurunkan kadar tumor necrosis factor alpha (TNF- α), faktor nuklir kappa B (NF-kB) dan cyclooxygenase 2 (COX-2) sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel (Hasan *et al.* 2019). Pemberian minyak jintan hitam yang mengandung senyawa thymoquinone dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan di dalam tubuh, seperti superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT), glutathione reductase (GR), glutathione s-transferase (GST) dan depletes reduced glutathione (GSH) (Oktaria *et al.* 2019).

Menurut penelitian Susianti (2013), minyak jintan hitam mampu menghambat radikal bebas dengan cara merusak dinding alveolar sel dan dapat mengurangi kerusakan sel. Penelitian Fouda *et al.* (2018), membuktikan bahwa thymoquinone dapat menghambat peningkatan kadar MDA ginjal tikus yang diinduksi HgCl₂. Menurut penelitian yang

dilakukan oleh Alkadri *et al* (2019), minyak jintan hitam dapat diberikan dalam dosis yaitu 1 ml/kgBB dan 2 ml/kgBB. Dari dosis tersebut dapat memberikan efek protektif terhadap jaringan ginjal tikus (Noviana *et al*. 2020). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zaoui *et al* (2002), minyak jintan hitam dapat diberikan pada tikus hingga dosis 10 ml/kgBB dengan nilai LD₅₀ adalah 28,8 ml/kgBB.

II.2 Levofloksasin



Gambar 3. Struktur kimia Levofloksasin (Olayinka *et al*, 2015).

Levofloksasin merupakan salah satu antibiotik generasi ketiga dan merupakan golongan fluoroquinolone yang memiliki spektrum luas dan digunakan untuk mengobati berbagai infeksi bakteri (Noel, 2009). Levofloksasin memiliki aktivitas antibakteri yang luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Selain itu, levofloksasin juga memiliki aktivitas terhadap patogen atypical. Levofloksasin memiliki aktivitas yang lebih luas dibanding dengan siplofloksasin dan telah digunakan dalam berbagai pengobatan akibat infeksi bakteri (Raini, 2016). Mekanisme kerja dari levofloksasin yaitu mengganggu metabolisme DNA bakteri dengan cara menghambat topoisomerase II (DNA Gyrase) dan topoisomerase IV.

Topoisomerase ini memiliki peranan penting dalam proses replikasi, translasi, perbaikan dan rekombinasi DNA (Noel, 2009). Secara in vitro, levofloksasin menunjukkan aktivitas 2-4 kali lebih besar terhadap strain *Mycobacterium tuberculosis* MDR dibandingkan dengan ciprofloksasin dan oflofloksasin yang tidak memiliki aktivitas penghambatan terhadap strain *Mycobacteria* lainnya. Levofloksasin memiliki bioavailabilitas 95% dan menunjukkan penetrasi yang tinggi ke jaringan paru-paru sehingga mudah untuk memberikan efek pengobatan yang diinginkan, dan efektivitas antibakterinya terhadap *Mycobacterium tuberculosis* sangat kuat yang berpengaruh dari rumus strukturnya pada bagian C-8-metoksi (Richeld *et al.*, 2002).

Golongan fluoroquinolon, termasuk levofloksasin, merupakan obat lini kedua untuk pengobatan TB pada pasien yang tidak toleran terhadap OAT dan merupakan obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan MDR-TB. Selain itu, fluorouinolon juga digunakan dalam pengobatan pneumonia ataupun sinusitis (Raini, 2016). Yang paling banyak diresepkan dalam pengobatan MDR-TB yaitu Levofloksasin.

II.2.1 Farmakokinetik

Setelah pemberian secara oral 500 mg dan 750 mg, konsentrasi kadar plasma puncak levofloksasin dicapai setelah 1 sampai 2 jam. Penyerapan levofloksasin didalam tubuh bersifat linear dan dapat diprediksi setelah pemberian regimen dosis, baik tunggal maupun ganda.

Levofloksasin mencapai kondisi steady-state dalam waktu 48 jam setelah pemberian dosis 500 mg dan 750 mg sekali sehari. Levofloksasin tersebar luas dalam jaringan tubuh dengan volume distribusi 74 hingga 112 L setelah pemberian dosis 500 mg atau 750 mg. Sekitar 24 sampai 38% levofloksasin terikat pada protein plasma serum. Stabil secara sterokimia dalam plasma dan urin. Sekitar 87% diekskresikan melalui urin dalam bentuk obat yang tidak berubah dan waktu paruh eliminasi plasma yaitu 6 sampai 8 jam (Levoquin, 2011).

II.2.2 Dosis

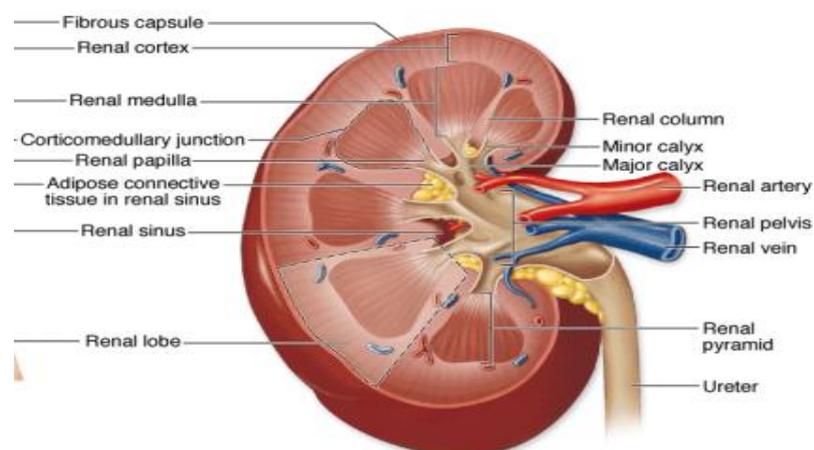
Levofloksasin tersedia dalam bentuk sediaan tablet/kaplet dengan dosis 250, 500 dan 750 mg (Noel, 2009). untuk dosis pada pasien dewasa yaitu 250 mg sekali sehari, 500 mg 1-2 kali sehari dan 750 mg sekali sehari. Levofloksasin dapat diberikan dalam dosis tunggal maupun dosis ganda namun perlu berhati-hati (Levoquin, 2011). Pada pasien yang telah mengalami MDR-TB, levofloksasin diberikan dalam dosis 10 mg/kg untuk anak berusia diatas 5 tahun dan dosis 15-20 mg/kg untuk anak berusia dibawah 5 tahun. Sebuah studi menunjukkan bahwa konsentrasi serum levofloksasin mengikuti pemberian oral dengan dosis 15 mg/kg dan untuk orang dewasa, pada dosis 750 sampai 1000 mg sekali sehari menghasilkan target konsentrasi obat yang maksimal (C_{max}) yaitu 8-12 µg / ml dan untuk mencapai C_{max} ≥ 8 µg / ml, dosis levofloksasin yang digunakan harus 15-20 mg/kg (Mase *et al.* 2017).

II.2.3 Efek Samping

Efek samping utama dari penggunaan levofloksasin yaitu gangguan pencernaan, gangguan sistem saraf pusat, dan reaksi dermatologis. Selain itu, efek samping yang juga sering muncul akibat penggunaan levofloksasin jangka panjang yaitu nefrotoksisitas, tendonitis, atropati dan gangguan sistem kardiovaskular (Kocyigit *et al.* 2012). Terjadinya kerusakan ginjal setelah pemberian levofloksasin disebabkan karena enzim antioksidan didalam tubuh yaitu glutathion mengalami penurunan dengan cepat sehingga produksi ROS berlebih dan terbentuk radikal bebas (Talla, 2011). Oleh karena itu, penggunaan levofloksasin pada pasien yang mengalami gagal ginjal akut sangat perlu diperhatikan dan harus dengan pengawasan dokter (Kocyigit, 2012).

II.3 Ginjal

II.3.1 Struktur dan Anatomi Ginjal



Gambar 4. Struktur dan Anatomi Ginjal (Mescher, 2013)

Ginjal merupakan organ yang berbentuk seperti kacang yang berwarna merah tua dengan panjang sekitar 12,5 cm dan tebal 2,5 cm. Ginjal manusia terdiri atas 2 yaitu ginjal kiri dan kanan. Ginjal pada laki-laki memiliki berat antara 125 sampai 175 g dan pada perempuan memiliki berat 115 sampai 155 g (Sloane, 2003). Ginjal manusia terbagi menjadi dua bagian yaitu pada bagian luar terdapat korteks dan bagian dalam terdapat medula. Tiap ginjal memiliki kurang lebih satu juta nefron yang merupakan unit fungsional ginjal. Nefron tersebut terbagi atas glomerulus, tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus (Shafira dkk. 2019).

II.3.2 Fungsi Ginjal

Ginjal adalah organ vital yang dimiliki manusia yang berfungsi dalam mengeluarkan zat-zat sisa metabolisme tubuh dari asam nukleat, asam amino dan protein. Hasil ekskresi dari ginjal dikeluarkan dalam bentuk zat berupa asam urat, urea dan kreatinin. Ginjal berfungsi dalam mengatur keseimbangan air. Fungsi ginjal dalam mengatur keseimbangan air di regulasi oleh anti-diuretik hormon (ADH). ADH berperan dalam perubahan osmolaritas dan volume cairan intravaskuler. Hipotalamus posterior akan menstimulasi sekresi ADH sehingga akan meningkatkan permeabilitas tubulus kontortus distal dan duktus kolektivus, yang menyebabkan terjadinya peningkatan reabsorpsi air dan urin menjadi lebih pekat. Selain itu, ginjal juga berfungsi dalam mengatur keseimbangan

elektrolit seperti natrium, kalium, kalsium, klorida, fosfat dan magnesium. Mengatur keseimbangan asam basa melalui pengaturan ion karbonat dan pembuangan zat sisa metabolisme yang bersifat asam. Ginjal juga berfungsi sebagai organ endokrin yang mampu mensintesis renin, eritropoietin dan prostaglandin (Verdiansah, 2016). Ginjal juga berfungsi dalam mengatur produksi sel darah merah dan juga mampu mengatur tekanan darah dalam tubuh (Sloane, 2003).

II.4 Peroksidasi Lipid

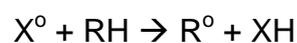
Radikal bebas adalah molekul yang memiliki atom yang elektronnya tidak mempunyai pasangan sehingga bersifat tidak stabil. Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif dan memiliki waktu paruh yang relatif sangat singkat sehingga berpotensi merusak makromolekul seluler yang ada didalam tubuh (Shafira dkk. 2019). Radikal bebas dapat menyebabkan peningkatan aktivitas peroksidasi lipid dan akan terdekomposisi menjadi Malondialdehid (MDA) (Zaetun dkk. 2018). Salah satu organ yang dapat mengalami kerusakan akibat mengonsumsi obat-obatan yang dimediasi oleh adanya radikal bebas yaitu ginjal. Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam proses eliminasi obat-obat dari tubuh sehingga sangat rentan mengalami kerusakan akibat radikal bebas (Shafira dkk. 2019).

Peroksidasi lipid adalah suatu proses dimana radikal bebas menyerang molekul lipid yang mengandung ikatan rangkap seperti PUFA

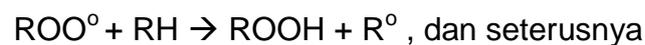
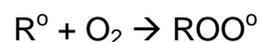
yang melibatkan abstraksi karbon-hidrogen (Ayala *et al.* 2014). Peroksidasi lipid juga dapat didefinisikan sebagai kerusakan oksidatif dari asam lemak tak jenuh ganda yang menghasilkan reaksi rantai yang dimediasi oleh adanya radikal bebas (Grotto *et al.* 2009). Pada saat terjadi proses peroksidasi lipid, asam lemak tak jenuh ganda berperan penting dalam meminimalkan fungsi membran sel. Asam lemak tak jenuh ganda banyak mengandung ikatan ganda diantara molekulnya, seperti yang terletak pada grup metilin-CH₂ yang secara khusus akan bereaksi dengan hidrogen (Hubel CA, 1996).

Proses peroksidasi lipid terjadi melalui 3 tahapan kompleks yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Murray, 2003) :

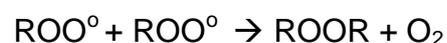
1. Inisiasi



2. Propagasi



3. Terminasi

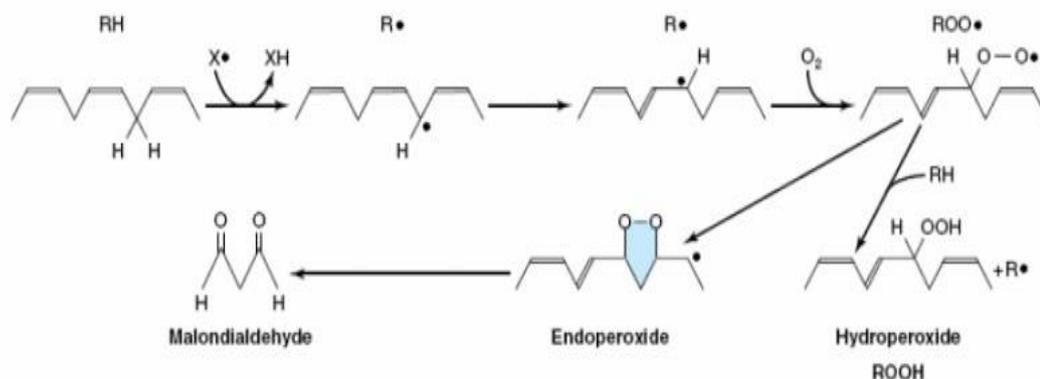


Tahapan inisiasi, pada tahap ini terjadi paparan oksidan yang menyebabkan terjadinya abstraksi atom hidrogen dari ikatan C-H lipid sehingga terbentuk *carbon-centred lipid radical*. Kemudian pada tahapan

propagasi, pada tahap ini lipid yang bersifat radikal dengan cepat mengalami penggabungan dengan O₂ untuk membentuk radikal peroksil. Tahap ini juga melibatkan abstraksi atom hidrogen dari lipid oleh radikal peroksil untuk membentuk senyawa baru yang bersifat radikal. Selain dari reaksi diatas, terjadi pula 3 reaksi penting pada tahap propagasi yaitu *fragmentations*, *rearrangements* dan *cyclizations* dan berakhir pada tahapan terminasi, dimana pada tahap ini radikal bebas bergabung dengan radikal bebas lainnya sehingga membentuk senyawa non radikal (Burcham, 1998).

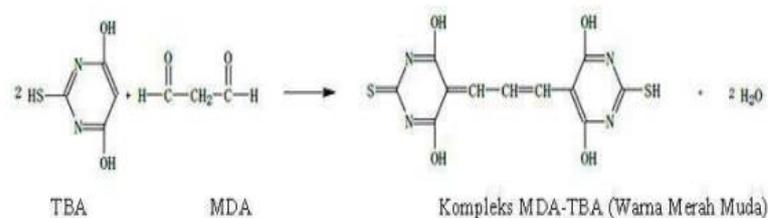
II.5 Malondialdehid

Malondialdehid (MDA) adalah salah satu senyawa aldehid yang merupakan produk hasil peroksidasi lipid yang terjadi melalui proses enzimatik dan non-enzimatik (Ayala *et al.* 2014). MDA merupakan salah satu marker radikal bebas yang dapat diukur ketika terjadi kerusakan sel didalam tubuh (Zaetun dkk. 2018). Semakin tinggi aktivitas radikal bebas didalam tubuh maka semakin tinggi pula kadar MDA yang terukur sehingga resiko terjadinya kerusakan sel ataupun organ juga semakin meningkat (Catherine dan Ferdinal, 2018). MDA memiliki sifat reaktivitas dan toksisitas yang tinggi (Ayala *et al.* 2014). Selain banyak terdapat pada membran plasma, MDA juga terdapat pada jaringan atau organ, misalnya pada ginjal (Shafira dkk. 2019).



Gambar 5. Proses Terbentuknya Malondialdehid (Murray, 2003)

Pengukuran kadar Malondialdehid dapat dilakukan dengan metode Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS). Prinsip dari metode ini yaitu satu molekul MDA akan bereaksi dua molekul asam tiobarbiturat (TBA) sehingga membentuk kompleks warna merah muda yang dapat diukur pada spektrofotometer Uv-Vis pada panjang gelombang maksimum. Pada pengukuran MDA digunakan larutan standar *1,1,3,3-tetrametoxypropane* (TMP) karena TMP berada dalam kondisi asam sehingga dapat terhidrolisis dan menghasilkan hemiasetal dan metanol. Hemiasetal yang terbentuk akan terdekomposisi kembali menjadi metanol dan aldehid. Aldehid nantinya akan bereaksi dengan TBA (Sari dkk. 2014).



Gambar 6. Reaksi Pembentukan Kompleks MDA-TBA (Sari dkk. 2014)