



PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*)
TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGIK HEPAR MENCIT BALB/C
YANG DIINFEKSI *SALMONELLA TYPHIMURIUM*

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Disusun untuk:

Memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh

Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :

Mayang Kautsarita Permata

G2A 005 124

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

2009

HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah

Pengaruh Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap
Perubahan Histopatologik Hepar Mencit Balb/c yang Diinfeksi
Salmonella typhimurium

yang disusun oleh:

Mayang Kautsarita Permata

G2A005124

telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro pada tanggal 25 Agustus 2009 dan telah diperbaiki sesuai
dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI KARYA TULIS ILMIAH

Penguji,

Pembimbing,

dr. Henny Kartikawati, M.Kes, Sp.THT-KLdr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes

NIP. 132233169

NIP. 131 916 037

Ketua Penguji,

dr. Hermina Sukmaningtyas, M.kes, Sp.Rad

NIP. 132 205 006

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Minyak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*)
Terhadap Perubahan Histopatologis Hepar Mencit Balb/c
Yang Diinfeksi *Salmonella Typhimurium***

Mayang Kautsarita Permata¹⁾, Ratna Damma Purnawati²⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman tradisional yang mengandung *thymoquinon* yang mempunyai fungsi sebagai hepatoprotektor. *Salmonella typhimurium* merupakan bakteri yang mempunyai kemampuan untuk hidup dan berkembang biak di dalam makrofag akan melalui sistem porta untuk sampai di hepar dan akhirnya merusak sel-sel hepar.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak minyak *Nigella sativa* terhadap gambaran histopatologis hepar mencit balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *Post Test Only Control Group Design*. Tiga puluh enam ekor mencit balb/c dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok kontrol (-) hanya diberi pakan standar. Kelompok kontrol (+) *Nigella Sativa* hanya diberi ekstrak *Nigella sativa* dosis 5,2mg/hr. Kelompok kontrol (+) *Salmonella Typhimurium* diinfeksi *Salmonella typhimurium*. Kelompok perlakuan 1,2 dan 3 diberi ekstrak minyak *Nigella sativa* dengan dosis bertingkat 0,52mg; 5,2mg dan 52mg. Setelah 10 hari, mencit diinfeksi dengan *Salmonella typhimurium*. Kemudian pada hari ke 16 semua mencit diterminasi dan diambil organ heparnya.

Hasil: Didapatkan perubahan gambaran histopatologik hepar berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik sampai dengan nekrosis dengan derajat kerusakan terbesar pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 0,52mg/hr.

Kesimpulan: Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perubahan histopatologis dengan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dan antar masing-masing kelompok perlakuan.

Kata kunci: *Nigella sativa*, *Salmonella typhimurium*, histopatologis hepar

¹⁾ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾ Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**The influence of Black Cumin (*Nigella Sativa*) Oil Extract
Supply to Changing of Balb/c Mouse Liver Histopathologic
Which Infected With *Salmonella Typhimurium***

Mayang Kautsarita Permata ¹⁾ , Ratna Damma Purnawati ²⁾

ABSTRACT

Background: Black cumin (*Nigella sativa*) is a traditional plant that contains of *thymoquinon* which functions as hepatoprotektor. *Salmonella typhimurium* is a bacterium that has the ability to live and breed in the macrophages will be through the porta system to reach the liver and eventually damaging the liver cells.

Objectives: This study aims to determine the influence of extracts of *Nigella sativa* oil supply to the balb / c mouse liver histopatologis image which infected with *Salmonella typhimurium*.

Method: This study uses a method *Post Test Only Control Group Design*. Thirty-six mice balb / c divided into 6 groups. The control group (-) only given standard feed. The control group (+) *Nigella Sativa* is given *Nigella sativa* with dose of 5,2mg/day . The control group (+) *Salmonella typhimurium* infected *Salmonella typhimurium*. The treatment group were given 1,2 and 3 *Nigella sativa* extract oil at a dose of 0.52 mg; 5.2 mg and 52mg. After 10 days, mice infected with *Salmonella typhimurium*. Then on day 16 all mice terminated and taken their liver.

Results: Description of the changes obtained histopatologic liver form parenkimatosa degeneration, degeneration hidropik up to nekrosis with the degree of damage on a given treatment group *Nigella sativa* extract with dose of 0.52 mg / hr.

Conclusion: In this research can be concluded that there is a significant difference ($p < 0.05$) between groups with the control treatment group and between each treatment group.

Keywords: *Nigella sativa*, *Salmonella typhimurium*, histopathologic liver

¹⁾ Diponegoro University Semarang

²⁾ Histological Department of Medical Faculty of Diponegoro University

DAFTAR ISI

	HALAMAN JUDUL	i
	HALAMAN PENGESAHAN	ii
	ABSTRAK	iii
	ABSTRACT	iv
	DAFTAR ISI	v
	DAFTAR LAMPIRAN	vii
BAB I	PENDAHULUAN	1
	1.1. Latar Belakang	1
	1.2. Perumusan Masalah	3
	1.3. Tujuan Penelitian	4
	1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	5
	2.1. <i>Nigella Sativa</i>	5
	2.1.1. Komposisi Kimia biji <i>Nigella sativa</i>	6
	2.1.1. Manfaat <i>Nigella sativa</i>	6
	2.2. Hati / Hepar	7
	2.2.1. Anatomi	7
	2.2.2. Perdarahan	8
	2.2.2.1 Arteri	8
	2.2.2.2. Vena	9
	2.2.2.3. Sirkulasi Darah Melalui Hepar	9
	2.2.3. Histologi	9

	2.2.4. Hepar Pada Infeksi Bakteri	11
	2.3. <i>Salmonella</i>	12
	2.3.1. Aspek Bakteriologi	12
	2.3.2. Demam Tifoid	15
	2.3.3. Enterokolitis	15
	2.3.4. Histopatologik Hepar Pada <i>Salmonella</i>	16
	2.3.5. Respon Imun Terhadap Kuman <i>Salmonella</i>	17
	2.4. Kerangka Teori	19
	2.5. Kerangka Konsep	20
	2.6. Hipotesis	20
BAB III	METODE PENELITIAN	21
	3.1. Ruang Lingkup Penelitian	21
	3.2. Jenis Penelitian	21
	3.3. Populasi dan Sampel	21
	3.3.1. Populasi	21
	3.3.2. Sampel	21
	3.4. Variabel Penelitian	22
	3.5. Bahan dan Alat	22
	3.5.1. Bahan	22
	3.5.2. Alat	23
	3.6. Data Yang Dikumpulkan	23
	3.7. Cara Pengumpulan Data	24
	3.8. Definisi Operasional.....	26
	3.9. Analisa Data	27
BAB IV	HASIL PENELITIAN	28
BAB V	PEMBAHASAN	32

BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	35
	6.1. Kesimpulan	35
	6.2. Saran	35
	DAFTAR PUSTAKA.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Jadwal Pelaksanaan Penelitian
- Lampiran 2 Dosis konversi *Nigella Sativa*
- Lampiran 3 Konversi Perhitungan Dosis Untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia
- Lampiran 4 Metode Baku Histologi Pembuatan Sediaan Jaringan
- Lampiran 5 Alur Penelitian
- Lampiran 6 Cara Pembuatan Ekstrak Biji *Nigella sativa*
- Lampiran 7 Uji statistik SPSS

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Banyak masyarakat yang menggunakan tanaman tradisional sebagai alternatif obat dalam menyembuhkan penyakit. Sampai saat ini sudah berbagai macam tanaman dipercaya mempunyai khasiat untuk menyembuhkan penyakit, di antaranya adalah mengkudu dan buah mahkota dewa. Kedua tanaman tersebut dikenal sebagai obat tradisional dalam menyembuhkan kanker. Tidak hanya kedua tanaman tersebut, masih ada sirih ataupun daun pepaya yang berkhasiat untuk menyembuhkan keputihan ataupun teh hitam yang dipercaya mempunyai efek sebagai antioksidan.^{1,2} Selain tanaman-tanaman tersebut, kini dikenal adanya jintan hitam (*Nigella sativa*) yang mulai marak digunakan sebagai alternatif pengobatan.³

Sampai saat ini, khasiat dari *Nigella sativa* yang sudah banyak dikenal oleh masyarakat antara lain adalah anti parasit, anti mikroba, anti inflamasi, memperbaiki fungsi hepar dan ginjal, mengobati gangguan pernafasan dan pencernaan, serta dapat digunakan sebagai sistem kekebalan tubuh. Kandungan kimia yang dominan terkandung pada tanaman ini adalah *thymoquinon* yang salah satu fungsinya adalah sebagai hepatoprotektor.³

Hepar merupakan kelenjar terbesar pada tubuh manusia dan merupakan organ lunak yang lentur dan tercetak oleh struktur sekitarnya.⁴ Salah satu fungsi

hepar adalah menyaring darah untuk membuang bakteri dan benda asing lain yang masuk ke dalam darah.⁵

Kuman-kuman yang masuk tubuh manusia akan sampai ke hepar melalui sistem porta yang sebelumnya sudah masuk usus terlebih dahulu. Di dalam hepar terdapat sel kupffer dimana sel tersebut merupakan sel monosit-makrofag yang tugas utamanya adalah menelan bakteri. Sel-sel ini membentuk semacam penyaring sehingga hampir tidak satupun bakteri dari traktus gastrointestinal berhasil melewati aliran darah porta untuk masuk ke dalam sistem sirkulasi umum.⁵

Namun tidak semua bakteri dapat ditelan oleh makrofag. Ada bakteri yang mempunyai kemampuan untuk berkembang biak di dalam makrofag dan melepaskan diri dari sel makrofag. Jika bakteri tersebut melepaskan diri dari sel makrofag yang ada di hepar (sel kupffer), maka bakteri akan bersarang di hepar, berkembang biak, dan akhirnya menyebabkan kerusakan pada hepar.^{4,6}

Salmonella sp merupakan kuman batang gram-negatif. Kuman ini sering patogen untuk manusia atau binatang. Mereka disebarkan dari binatang dan produk dari binatang ke manusia, dimana mereka menyebabkan enteritis, infeksi sistemik, dan demam enteric.⁶

Demam Tifoid juga dikenali dengan nama lain yaitu *Typhus Abdominalis*, *Typhoid fever* atau *Enteric fever*. Penyakit ini disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi*. Demam tifoid bisa menyerang siapa saja dan dari kalangan manapun. Namun insiden demam tifoid akan lebih tinggi pada masyarakat dengan standar

hidup dan kebersihan yang rendah. Penyakit ini bisa menyerang manusia pada segala usia, namun umumnya penyakit ini diderita oleh anak-anak.^{6,7}

Enterokolitis merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhimrium*. Di Amerika, penyebaran kuman ini banyak melalui telur ayam. Tidak seperti *S.typhi* yang hanya menginfeksi manusia, selain pada manusia *S. typhimurium* juga bisa menyebabkan penyakit pada binatang.⁷

Kuman-kuman *Salmonella sp* masuk ke tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang tercemar. Kemudian akan masuk ke dalam traktus gastrointestinal dan dimakan oleh makrofag. Setelah itu, makrofag yang berisi kuman *Salmonella sp* akan menyebar melalui saluran limfe ke organ-organ lain seperti hepar, limpa dan sumsum tulang. Di hepar, *Salmonella sp* ada yang tetap berkembang biak di dalam makrofag yang kemudian akan beredar ke seluruh tubuh melalui sistem porta dan ada yang keluar dari makrofag kemudian berkembang biak di hepar dan merusak hepar.^{6,7}

Adanya manfaat *Nigella sativa* sebagai hepatoprotektor membuat peneliti merasa tertarik untuk mengetahui lebih jauh mengenai pengaruh pemberian ekstrak minyak *Nigella sativa* terhadap gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap gambaran histopatologis hepar mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium* ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* dosis bertingkat terhadap perubahan histopatologis hepar mencit Balb/c yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan perubahan histopatologis hepar mencit Balb/c antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.
2. Membandingkan perubahan histopatologis hepar mencit Balb/c antar masing-masing dosis pada kelompok perlakuan agar memperoleh dosis yang optimal.

1.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis kepada berbagai pihak, antara lain:

1. Sebagai informasi kepada masyarakat luas tentang khasiat dari *Nigella sativa*.
2. Sebagai data dasar dan bahan pertimbangan dalam pengembangan obat-obat tradisional selanjutnya terutama *Nigella sativa*.
3. Sebagai bahan landasan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Nigella sativa*

Nigella sativa (*N.sativa*) atau yang di Indonesia dikenal dengan nama jintan hitam adalah suatu tanaman obat dengan biji hitam yang berasal dari kawasan Mediterania. *N. sativa* kini telah banyak ditanam di berbagai belahan dunia. *N. sativa* juga dikenal dengan nama-nama lain seperti *Black cumin* atau; *Black Seed*, *Habbatul Baraka* (Inggris dan Amerika Serikat); *Kalonji*, *Azmut*, *Gurat*, *Aof*, dan *Aosetta* (Urdu, Hindi, Srilangka); *Syuniz*, *Shonaiz*, *Al-Habbah Al-Sawada*, *Habbet el-baraka* dan *Khondria* (Persia dan Pakistan).^{8,9,10} Taksonomi *N. Sativa*^{8,10} :

Kingdom : [*Plantae*](#)
Divisi : [*Magnoliophyta*](#)
Kelas : [*Magnoliopsida*](#)
Ordo : [*Ranunculales*](#)
Famili : [*Ranunculaceae*](#)
Genus : [*Nigella*](#)
Spesies : *N. Sativa*

Tanaman ini mempunyai tinggi sekitar 20-30cm. Tanaman yang juga dikenal dengan nama *black seed* ini mempunyai bunga yang lembut dengan 5-10 kelopak dan biasanya berwarna biru atau putih. Bagian dari jintan hitam yang sering digunakan sebagai obat tradisional adalah bijinya.⁸

2.1.1. Komposisi Kimia biji *Nigella sativa*

Beberapa kandungan *Nigella sativa* yang telah ditemukan antara lain adalah fixed oils, saponin, karbohidrat, air, minyak nabati, asam-asam lemak jenuh seperti asam palmitat, asam stearat, dan asam miristat; asam lemak tak jenuh seperti asam arakidonat, asam linoleat, asam oleat, dan asam almioleat; minyak atsiri yang mengandung *nigellone*, *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *carvacrol*, α & β -*pinene*, *d-limonene*, *d-citronellol*, *p-cymene* dan *2-(2-methoxypropyl)-5-methyl-1,4-benzenediol*; asam amino seperti arginin, lisin, leusin, metionin, tirosin, prolin dan treonin; alkaloid seperti koumarin; *nigellicine*, *nigellidine*, dan *nigellimine-N-oxide*; kumarin; mineral seperti kalsium, pospat, natrium dan zat besi; serat; dan air.^{10,11}

Dari kandungan-kandungan kimia di atas, dilaporkan bahwa komponen utama ekstrak biji *N. sativa* adalah *p-cymene* (7.1% - 15.5%), *carvacrol* (5.8% - 11.6%), dan yang terbesar adalah *thymoquinone* (27.8% - 57.0%).^{10,11}

2.1.2. Manfaat *Nigella sativa*

Analisis dan publikasi studi-studi yang telah dilakukan di beberapa negara, menyatakan bahwa *Nigella sativa* dapat digunakan sebagai anti oksidan, anti diabetes, anti kolesterol, anti kanker, anti peradangan, anti histamin, anti asma bronkial, anti infeksi bakteri, virus dan parasit dan dapat digunakan sebagai immunomodulator.³

Thymoquinone yang merupakan kandungan utama dari *Nigella sativa* dilaporkan menunjukkan efek proteksi hepar mencit yang diinduksi oleh CCl₄. Proteksi terhadap toksisitas hepar pada studi ini ditunjukkan dengan terjadinya

penurunan aktivitas enzim *alkaline phosphatase* dan *aspartate aminotransferase*.^{3,12,13}

2.2. Hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar di dalam tubuh dan mempunyai banyak fungsi. Tiga fungsi dasar hepar yaitu (1) membentuk dan menyekresikan empedu ke dalam traktus intestinalis; (2) berperan pada banyak metabolisme yang berhubungan dengan karbohidrat, lemak, dan protein; (3) menyaring darah untuk membuang bakteri dan benda asing lain yang masuk ke dalam darah dari lumen intestinum.¹⁴

2.2.1. Anatomi

Organ ini terletak di bawah diafragma, yang merupakan organ pemisah antara hepar dengan pleura, paru-paru, perikardium dan jantung. Di bagian postero-inferior (visceral) dari hepar terdapat esofagus pars abdominal, lambung, duodenum, flexura hepatica kolon, ginjal dan suprarenal kanan serta kandung empedu.¹⁵

Hepar dapat dibagi menjadi lobus hepatis dexter yang besar dan lobus hepatis sinister yang kecil oleh perlekatan ligamentum peritoneale, ligamentum falciforme. Lobus hepatis dexter terbagi lagi menjadi lobus quadrates dan lobus caudatus oleh adanya vesica biliaris, fissure ligamentum teretis, vena cava inferior, dan fissura ligamenti venosi. Penelitian menunjukkan bahwa kenyataannya lobus quadrates dan lobus caudatus merupakan bagian fungsional lobus hepatis sinister. Oleh karena itu, ramus dexter arteria hepatica propria, ramus

dexter vena portae hepatis, dan duktus hepaticus dexter didistribusikan pada lobus hepatis dexter; sedangkan ramus sinister arteria hepatica propria, ramus sinister vena porta hepatis, dan lobus hepatis sinister (termasuk lobus quadrates dan lobus caudatus).^{14,15}

Di bawah peritoneum terdapat jaringan ikat padat yang disebut sebagai kapsula Glisson, yang meliputi permukaan seluruh organ; bagian paling tebal kapsula ini terdapat pada porta hepatis, membentuk rangka untuk cabang vena porta, arteri hepatica, dan saluran empedu. Porta hepatis adalah fisura pada hepar tempat masuknya vena porta dan arteri hepatica serta tempat keluarnya duktus hepatica.^{4,15}

Porta hepatis, atau hilus hepatis, terdapat pada facies visceralis, dan terletak di antar lobus caudatus dan lobus quadrates. Bagian atas ujung bebas omentum minus melekat pada pinggir-pinggir porta hepatis. Pada tempat ini, terdapat duktus hepaticus dexter dan sinister, ramus dexter dan sinister arteria hepatica, vena portae hepatis, serta serabut-serabut saraf simpatis dan parasimpatis.¹⁴

2.2.2. Perdarahan

2.2.2.1. Arteri

Arteri yang mendarahi hepar adalah arteri hepatica communis yang merupakan cabang dari truncus coeliacus dimana truncus coeliacus ini adalah salah satu cabang dari aorta pars abdominalis. Arteri hepatica communis ini akan berakhir sebagai arteri hepatica dextra dan sinistra yang masuk ke porta hepatis dan akan mendahari lobus dextra dan sinistra hepar.^{4,5,14,15}

2.2.2.2. Vena

Vena porta hepatis bercabang dua menjadi dua cabang terminal yaitu ramus dexter dan sinister yang masuk porta hepatis di belakang arteri. Vena hepatica muncul dari pars posterior hepatis dan bermuara ke dalam vena cava inferior.^{4,5,14,15}

2.2.2.3. Sirkulasi Darah Melalui Hepar

Pembuluh-pembuluh darah yang mengalirkan darah ke hepar adalah arteri hepatica (30%) dan vena porta hepatis (70%). Arteri hepatica propria membawa darah yang kaya oksigen ke hepar, dan vena porta membawa darah yang kaya akan hasil metabolisme pencernaan yang diabsorpsi dari traktus gastrointestinal. Darah dari arteria dan vena dialirkan ke vena centralis masing-masing lobuli hepatis melalui sinusoid hepar. Vena centralis mengalirkan darah ke vena hepatica dextra dan sinistra, dan vena-vena ini meninggalkan pars posterior hepar dan bermuara langsung ke dalam vena cava inferior.^{5,14,15}

2.2.3. Histologi

Pada pemeriksaan mikroskopis, dapat dilihat unit-unit struktural yang disebut lobulus hepar. Lobulus hepar merupakan suatu masa jaringan poligonal yang berukuran sekitar 0,7 x 2 mm, di dalam lobulus terdapat area porta pada bagian tepinya dan vena central atau centrolobuler pada bagian tengahnya. Area porta merupakan sebuah regio pada tepi lobulus, yang mengandung jaringan ikat, duktus biliaris, noduli limfatici, saraf, dan pembuluh darah. Pada manusia setiap lobulus mengandung tiga sampai enam area porta yang tiap-tiap area porta tersebut terdapat sebuah venula (cabang dari vena porta), sebuah arteriole (cabang dari

arteri hepatica), sebuah duktus (bagian dari duktus biliaris), dan nodule limphaticus.^{5,16}

Setiap lobulus terdiri atas lempeng-lempeng sel hepar berbentuk kubus, tersusun radial mengelilingi vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus. Di antara lempengan sel hepar terdapat kapiler-kapiler yang disebut sebagai sinusoid.⁴ Sinusoid hepar adalah saluran darah yang berliku-liku dan melebar, dengan diameter tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkap tidak utuh, yang dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh ruang perisinusoidal (dari Disse). Akibatnya, zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid yang berliku-liku, menembus dinding endotel yang tidak utuh dan berkontak langsung dengan hepatosit. Hal ini memperlancar perpindahan zat antar darah dan hepatosit.¹⁷ Sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel Kupffer. Sel Kupffer merupakan sistem monosit-makrofag, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam hepar adalah sel Kupffer; sehingga hepar merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan agen toksik.^{4,5,15,16}

Komponen struktural dasar hepar adalah sel-sel hepar atau disebut juga sebagai hepatosit.¹⁶ Hepatosit menyekresi empedu ke dalam saluran halus disebut kanalikuli biliaris yang terletak di antara hepatosit. Kanalikuli ini mengumpul di tepi setiap lobulus di daerah porta sebagai duktus biliaris. Duktus biliaris kemudian menjadi duktus hepaticus yang lebih besar yang membawa empedu keluar dari hepar. Di dalam lobulus hepar, empedu mengalir di dalam kanalikuli

biliaris ke duktus biliaris pada daerah porta, dan darah dalam sinusoid mengalir ke vena sentral. Jadi, empedu dan darah tidak bercampur.¹⁷

2.2.4. Hepar pada infeksi bakteri

Kerusakan hepar saat terinfeksi oleh bakteri memiliki derajat yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan: (1) ukuran dari organ parenkim tersebut (2) kemampuan hepar untuk menyaring bakteri (3) suplai darah sebagai sarana transportasi bakteri ataupun toksinnya (4) kemampuan bakteri untuk menyebar secara limfogen.¹⁸

Adapun patomekanisme keterlibatan hepar pada infeksi bakteri adalah sebagai berikut:¹⁸

1. Efek langsung kuman
 - a. Penyebaran kuman secara hematogen
 - b. Penyebaran kuman secara limfogen
2. Efek tidak langsung kuman
 - a. Toksin
 - b. Endotoksin
3. Reaksi dasar penyakit
 - a. Hipoksemi
 - b. Demam, asidosis
 - c. Ketidakseimbangan elektrolit
4. Terapi yang menyebabkan kerusakan hepar

Pemeriksaan hepar secara makroskopis pada infeksi bakteri dapat terlihat adanya hepatomegali. Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopis dapat terlihat

adanya inflamasi pada area porta, degenerasi hidropik, vakuolisasi, inti menjadi karioreksis dan akhirnya menjadi kariolisis. Pada tahap lanjut akan dapat ditemukan adanya nodul dan abses.¹⁸ Biasanya abses ini berdiameter 1-3 cm dan multipel. Robekan melalui kapsul dapat menyebabkan abses subhepatik atau subdiafragmatik dan peritonitis. Abses hepar dapat berjalan tanpa gejala bila kecil dan jumlahnya sedikit.¹⁹

Dalam waktu 24 jam daerah nekrosis tidak menunjukkan kelainan yang dapat dilihat. Dalam waktu 24-48 jam jaringan yang mati mulai mendapatkan respon dari jaringan sekitarnya, dimana sel radang mulai mendatangi daerah nekrosis. Tahap berikutnya sel-sel yang mati akan mengalami degradasi oleh sel kupffer. Pada daerah yang mati akan terlihat merah. *Salmonella typhimurium* dapat menginvasi dan memproliferasi fagosit non professional termasuk sel parenkim hepar, sebagian besar akan terperangkap dalam hepar setelah infeksi sistemik, kemudian dihancurkan oleh sel kupffer.²⁰

2.3. Salmonella

2.3.1. Aspek bakteriologi

Salmonella merupakan salah satu kuman gram-negatif berbentuk batang (*Enterobacteriaceae*). Kuman ini bersifat motil, mempunyai karakteristik memfermentasikan glukosa dan manosa tanpa memproduksi gas, tetapi tidak memfermentasikan laktosa atau sukrosa. Sebagian besar *salmonella* memproduksi H₂S. Mereka seringkali patogen untuk manusia atau binatang bila tertelan.⁶

Salmonella mempunyai tiga kelompok utama antigen: Antigen somatik-O, antigen flagel-H dan beberapa *Salmonella* mempunyai antigen simpai-K, yang disebut antigen Vi (virulent).^{6,21} Antigen O spesifik dikaitkan dengan masing-masing genus yang serumpun (misal *Salmonella* dengan *Citribacter* atau *Arizona*). Antigen flagel, pada *Salmonella* antigen ini dijumpai dalam dua fase; fase 1 yang spesifik, serta fase 2 yang tidak spesifik. Antigen H ini rusak pada pemanasan di atas 60°C, alkohol dan asam. Antibodi yang dibentuk adalah IgG. Antigen Vi adalah polimer dari polsakarida yang bersifat asam, terdapat di bagian yang paling luar dari badan bakteri. Dapat rusak dengan pemanasan 60°C selama 1 jam dengan penambahan fenol dan asam.²¹

Salmonella typhi, *Salmonella cholerasuis*, dan mungkin *Salmonella paratyphi* A dan *Salmonella paratyphi* B merupakan penyebab infeksi utama pada manusia. Kebanyakan *salmonellae*, merupakan patogen pada binatang yang merupakan reservoir infeksi pada manusia: unggas, babi, hewan pengerat, ternak, binatang peliharaan (dari kura-kura sampai burung beo), dan banyak lagi.⁶

Semua infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella* berasal dari makanan atau air yang telah terkontaminasi oleh kuman tersebut.²² Faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan kuman ini di dalam tubuh tergantung dari jumlah kuman, virulensi kuman, dan host.^{22,23} Dosis infeksi *Salmonella* bermacam-macam mulai dari 10³ sampai 10⁶ unit koloni. Variasi ini menggambarkan kemampuan tiap *Salmonella* untuk melawan pH di dalam lambung dan ketahanan dari kuman itu sendiri. Asam lambung tersebut akan menghambat multiplikasi *Salmonella*, dan kuman banyak yang mati bila pH asam ≤ 2.0 .²³ Rendahnya kadar

asam lambung atau menurunnya integritas dari usus akan meningkatkan resiko terinfeksi *Salmonella*.²² Kuman yang lolos dari seleksi asam lambung selanjutnya akan masuk ke dalam usus dan berkembang biak. Bila respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel dan selanjutnya ke lamina propia. Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag dan selanjutnya dibawa ke *plaque Peyer* ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui duktus torasikus kuman yang terdapat dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah lagi menyebabkan bakteremia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik.²⁴

Di dalam hepar, kuman masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara “*intermittent*” ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali, berhubung makrofag telah teraktivasi dan hiperaktif maka saat fagositosis kuman *Salmonella* terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi inflamasi sistemik seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala, sakit perut, instabilitas vascular, gangguan mental, dan koagulasi.

22,24

Faktor-faktor patogenitas pada *Salmonella* adalah :²¹

1. Daya invasi. Bakteri *Salmonella* di usus halus melakukan penetrasi ke dalam epitel. Setelah penetrasi organisme difagosit oleh makrofag, berkembang biak, dan dibawa oleh makrofag ke organ tubuh lain.

2. Antigen permukaan. Kemampuan bakteri *Salmonella* untuk hidup intraseluler mungkin disebabkan oleh adanya antigen permukaan (antigen Vi).
3. Endotoksin. Banyak manifestasi toksik yang disebabkan oleh infeksi Gram-negatif disebabkan oleh endotoksin.
4. Enterotoksin. Beberapa spesies *Salmonella* memproduksi endotoksin yang serupa dengan enterotoksin yang dihasilkan oleh *Enterotoxigenic E. Coli* (*ETEC*) baik yang termolabil maupun yang termostabil.

2.3.2. Demam tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*. Tanda dini pada demam tifoid meliputi rash (‘rose spots’), hepatosplenomegali, epistaksis dan relative bradikardi. Komplikasi lanjut pada penyakit ini muncul sekitar minggu ketiga dan keempat pasca infeksi dan sering terjadi pada orang dewasa yang tidak diterapi. Komplikasi tersebut meliputi perforasi pada usus dan perdarahan saluran cerna. Komplikasi yang jarang ditemukan namun insidennya dapat dihambat dengan cepat oleh terapi antibiotik adalah pancreatitis, abses hepar dan lien, meningitis, nephritis, myocarditis, pneumonia, arthritis, osteomyelitis, dan parotitis.^{21,22,24}

2.3.3. Enterokolitis

Penyakit lain yang dapat ditimbulkan dari infeksi *Salmonella* selain demam tifoid adalah enterokolitis. Enterokolitis merupakan manifestasi infeksi infeksi *salmonella* yang wajar.⁶ Tidak seperti *S. typhi* yang hanya dapat bersarang pada manusia, kuman penyebab enterokolitis ini dapat bersarang pada hewan-hewan.

Penularan utama dari kuman ini berasal dari makanan yang tercemar ataupun dari sampah, kuman ini juga banyak terdapat pada telur unggas, seafood dan *fresh* produk.²²

S. enteritidis pada telur ayam merupakan agen utama penularan kuman ini ke manusia. *S. enteritidis* menyebabkan infeksi pada ovarium ayam betina. Kemudian kuman ini akan mengkontaminasi telur yang di hasilkan oleh ayam tersebut.²²

Di Amerika Serikat, *Salmonella typhimurium* atau *Salmonella enteritidis* sering menjadi penyebab utamanya, delapan sampai 48 jam sesudah menelan *salmonella*, ada gejala nausea, sakit kepala, muntah, dan diare besar-besarn dengan leukosit pada tinja. Demam tingkat rendah merupakan hal yang wajar, tetapi biasanya selesai dalam 2-3 hari.⁶

Luka meradang pada usus besar dan kecil jarang terjadi dan biasanya manifestasi kliniknya berupa abses hepar dan lien serta kolestitis. Kultur darah biasanya negative, tetapi kultur tinja akan tetap positif untuk empat sampai lima pasca infeksi dan pada kusus kronik akan tetap positif sampai 1 tahun pasca infeksi.^{6,22}

2.3.4. Histopatologik hepar pada *Salmonella*

Perubahan histopatologi hepar terjadi akibat dari endotoksin *Salmonella* dan reaksi imun melawan kuman sehingga timbul jejas pada sel hepatosit yang bersifat *reversible*. Dengan mikroskop cahaya di hepar akan terlihat gambaran degenerasi lemak disertai pembengkakan sel sebagai manifestasi pertama jejas akibat pergeseran air ekstra ke intrasel. Hepar mengalami hyperemia, lebih lunak

dan membengkak serta dapat terjadi pembentukan abses. *Claudy swelling* juga bisa terjadi pada minggu pertama infeksi. Terjadi degenerasi *ballooning* dengan vakuolisasi sel-sel hepatosit. Proliferasi sel kupfner, limfosit, dan neutrofil muncul diantar sel-sel hepatosit yang disertai pembentukan fokal nodul typhoid.²⁵

Hiperbilirubinemia sering terjadi, sedangkan jaundice jarang ditemukan. Pada pemeriksaan histologi dapat ditemukan tanda-tanda reactive hepatitis non-spesifik.¹⁸ Dari penelitian yang sudah ada, diketahui bahwa pasien dengan salmonella hepatitis memiliki peningkatan serum alkali fosfatase dan serum aminotransferase yang jauh di bawah hepatitis yang disebabkan oleh virus. Tidak seperti hepatitis akibat virus, pasien dengan salmonella hepatitis akan mengalami gejala demam dan ada pergeseran ke kiri pada gambaran darah tepi.²⁶

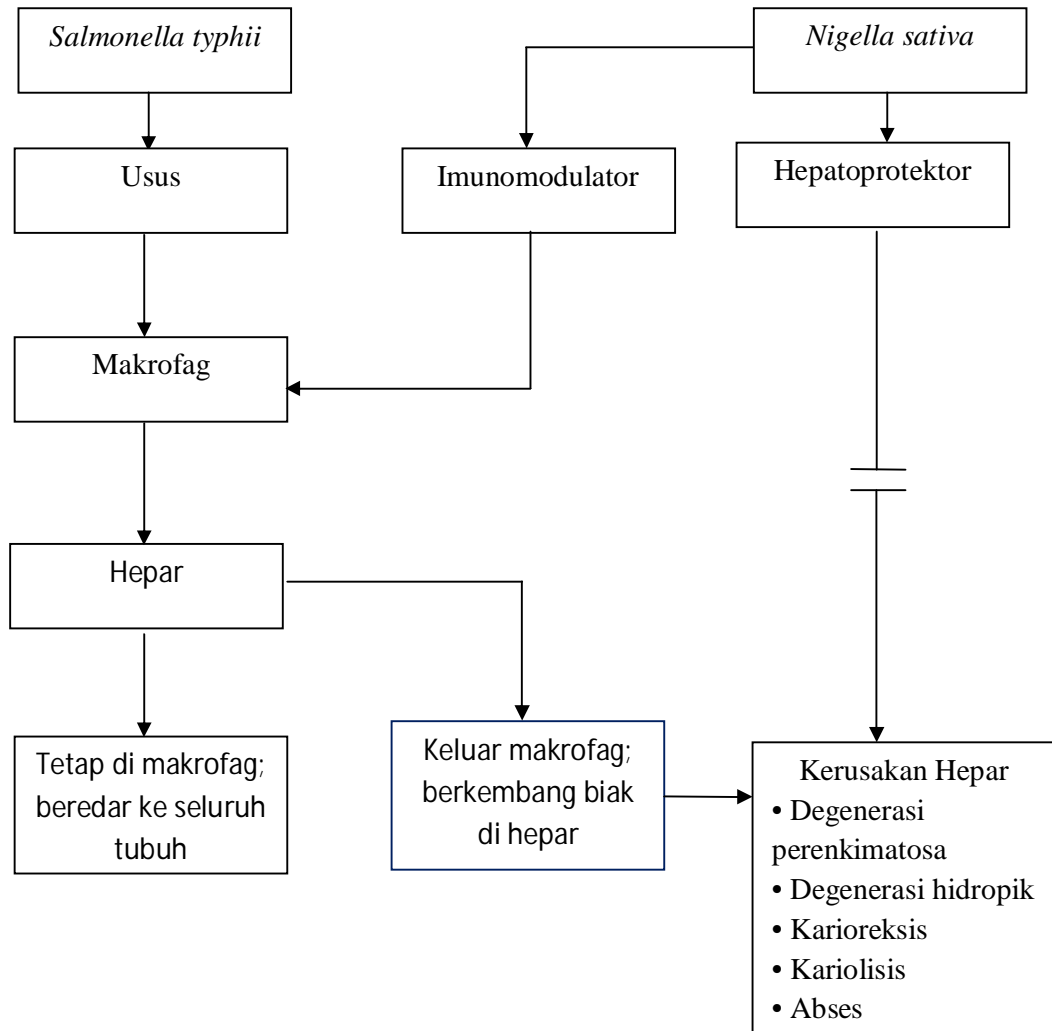
Dilatasi reticulum endoplasma, alterasi mitokondria dan kerusakan pada kanalikuli biliaris dapat ditemukan pada gambaran histopatologi hepar yang terinfeksi *Salmonella*. Beberapa nodul membentuk formasi granuloma dan menyebabkan hiperplasi system retikuloendotelial. Hiperplasi ini yang menyebabkan terjadinya pembesaran hepar pada pasien demam tifoid.²⁶

2.3.5. Respon Imun Terhadap Kuman *Salmonella*.

Salah satu ciri bakteri intraseluler fakultatif adalah dapat hidup bahkan dapat berkembang biak dalam fagosit. Karena mikroba ini menemukan tempat untuk bersembunyi sehingga tidak terjangkau oleh antibodi dalam sirkulasi, maka untuk menyingkirkannya diperlukan mekanisme respon imun yang berbeda dengan respon imun terhadap mikroba ekstraseluler.²⁷

Respon imun protektif terhadap bakteri intraseluler adalah imunitas seluler (*Cell-mediated immunity*). Reaksi yang terjadi dalam respon imun tersebut adalah : (1). Penghancuran bakteri yang difagosit oleh makrofag yang diaktifasi oleh sitokin – sitokin yang diproduksi limfosit T, dan (2) Lisis terhadap sel yang terinfeksi oleh sel T CD8⁺ dan sel NK. Limfosit T akan merespon antigen dari kuman *Salmonella* yang difagosit oleh makrofag yang berikatan dengan molekul MHC kelas II ke permukaan sel. Kemudian makrofag akan memproduksi IL-1 yang selanjutnya akan mengaktifkan sel B untuk menghasikan imunoglobulin yang berperan dalam proses opsonisasi, yang meningkatkan aktifitas fagositosis. Bakteri intraseluler akan menstimulasi makrofag untuk memproduksi IL-12 yang akan mengaktifkan sel NK, yang kemudian akan mensekresi IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag. Makrofag juga akan terstimulasi untuk memproduksi TNF- α yang akan mengaktivasi makrofag lainnya.²⁸

2.4. Kerangka Teori

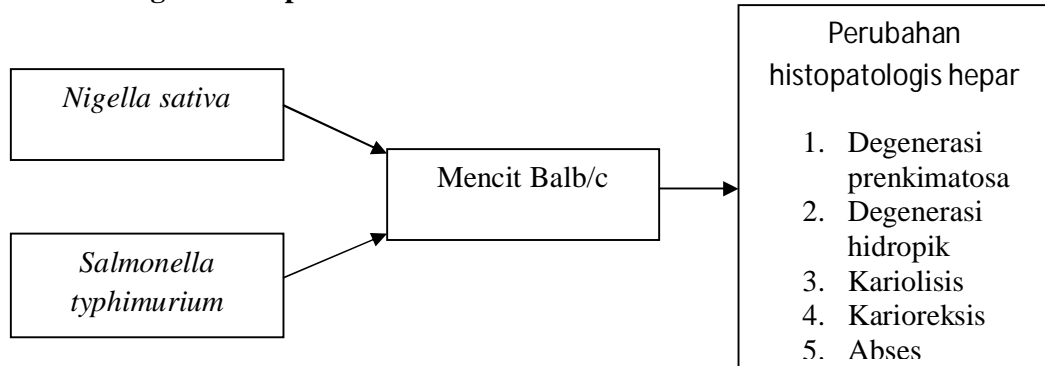


Keterangan:

→ Garis pengaruh

// Pencegah

2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

1. Ekstrak *Nigella sativa* berfungsi sebagai hepatoprotektor pada kelompok perlakuan.
2. Memperoleh dosis optimal ekstrak *Nigella sativa* yang dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor.