

DAFTAR PUSTAKA

- Akhlaghi, M., Brian, B. 2009. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia–reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 46: 309–17.
- Al Okbi, S.Y., Mohamed, D. A., Hamed, T.A., Edris, A.E. 2014. Protective Effect of Clove Oil and Eugenol Microemulsions on Fatty Liver and Dyslipidemia as Componen of Metabolic Syndrome, *Journal of Medicinal Food*. 7: 764-771
- Allredge, B.K., Corelli, R.L., Ernst, M.E. 2012. *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Apsari, D.P., Dwicandra, N.M.O., Jaelani, A.K. 2017. Pola Peresepan Antibiotik pada Manajemen Faringitis Akut Dewasa di Puskesmas. *Jurnal Endurance*. 2(3): 252-257.
- Arika, W.M., Nyamai, D.W., Osano, K.O., Ngugi, M.P., Nyaji, E.N.M. 2016. Biochemical Markers of In Vivo Hepatotoxicity. *J Clin Toxicol*. 6(2): 1-8.
- Aslam M, Tan CK, Prayitno A. 2013 *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional Dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta: Elex
- Aubry A., Pan X.S., Fisher L.M, Jarlier V., Cambau E. 2004. *Mycobacterium tuberculosis* DNA Gyrase: Interaction with Quinolones and Correlation with Antimycobacterial Drug Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. *National Center of Biotechnology Information*. 48:1281–1288.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo* No. 875. Jakarta.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian. 2007. *Prospek dan Arah Pengembangan Agribisnis Cengkeh*, (Online), (<http://www.libang.deptan.go.id>., 3 Desember 2019).
- Badan Standarisasi Nasional. 2006. Minyak Daun Cengkeh SNI 06-2387-2006. Jakarta.
- Bambeke F. Van dan Tulkens P.M. 2009. Safety Profile of the Respiratory Fluoroquinolone Moxifloxacin: Comparison with Other Fluoroquinolones and Other Antibacterial Classes. *Drug Safety*. 32(5): 359–378.

- Betro, K.N., Oon, P.E., Edwards, M.D. 2010. The receptor concept of GGT. *Journal of medical science*. 4(6): 328 – 336.
- Bijawati, E., Amansyah, M., dan Nurbiah. 2018. Faktor Risiko Pengobatan Pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis di RSUD Labuang Baji Kota Makassar Tahun 2017. *Jurnal Nasional Ilmu Kesehatan*. 3.
- Bjornson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., et al. 2013. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 144(7):1419–1425.
- Caisey, J.D., King, D.J. 1980. Clinical Chemical Values for Some Common Laboratory Animals. *Clin. Chem*. 26: 1877-1879
- Canadian Council on Animal Care. 2015. *Oral Dosing (Gavage) in Adult Mice and Rats SOP*. Canada.
- Charu, G. dan Dhan, P. 2019. Chemical constituents, Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Syzygium aromaticum*. *Indian Journal of Agricultural Biochemistry*. 32(1): 111-114.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Pengendalian Penyakit dan Penyehatan lingkungan*. Jakarta.
- Despande, A., Pant, C., Jain, A., Fraser, T.G., Rolston, D.D. 2008. Do Fluoroquinolones Predispose Patients to Clostridium Difficile Associated Disease? A Review of The Evidence. *NCBI*. 24(2): 329-333.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. 2014. *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan Tahun 2014*. Makassar.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. 2008. *Cardiovascular And Renal Disorders. Pharmacother A Pathophysiol Approach 7th Ed*. New York: Mcgraw-Hill.
- Dua, K., Vamshi, R., Dhar, S., Singhvi, G., Shastri, M. D., Kumar, D., Hansbro, P. M. 2018. Biomedicine & Pharmacotherapy Multi-Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis & Oxidative Stress Complexity: Emerging need for novel drug delivery approaches. *J.Biopharm*. 107:1218–1229.
- European Association fo the Study of the Liver. 2019. EASL Clinical Practive Guidelines: Drug Induced Liver Injury. *Journal of Hepatology*. 70: 1222-1261

- Emmanuel, A. Inss, S. 2014. Gastroenterologi dan Hepatologi. Erlangga: Jakarta.
- Farid, A.S., Hegazy, A.M. 2019 Ameliorative effects of Moringa oleifera leaf extract on levofloxacin-induced hepatic toxicity in rats. *Drug and Chemical Toxicology*
- Fischbach, F.T., Dunning, . M.B. 2009. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Fischer, K., Vuppalachchi, R., dan Saxena, R. 2015. Drug Induced Liver Injury. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 139: 876-887.
- Food and Drug Administration. 2008. *Levofloxacin: Highlight of Prescribing Information*. USA.
- Food and Drug Administration. 2008. Medication Guide of Levaquin® (Levofloksasin tablets), (Online), (<http://www.rxlist.com/cgi/generic/levoflox.htm>., diakses pada tanggal 28 November 2019)
- Giknis, M.L.A. & Clifford, C.B. 2008. *Clinical Laboratory for Rats*. Charlies River. Wilmington.
- Ghadermazi, R., Keramat, J., & Goli. 2017. Antioxidant activity (*Eugenia caryphyllata*, *Thunb*), *Oregano* (*Origanum vulgare L*), Essential Oils in Various Model Systems. *International Foods Research Journal*. 24: 1628-1635.
- Guénette SA, Ross A, Marier JF, Beaudry F, Vachon P. Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *Eur J Pharmacol*. 2007 May 7;562(1-2):60-7.
- Hall, P., Johnny C. 2012. What is the Real Function of the Liver 'Function' Test. *Ulster Med J*. 81: 30-36
- Hincal, F., and Taskin, T., 1995. The mechanism of convulsions induced by ciprofloxacin may involve the generation of free radicals and the activation of excitatory amino acid
- Internasional Animal Care and Use Committee. 2017. *IACUC Policy for Dose Volumes in Laboratory Animals*. Indiana University.

- ISO 3142. 1997. Oil of clove buds [*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perry, syn. *Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Bullock et S. Harrison]. (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:3142:ed-2:v1:en>, diakses pada 23 Februari 2020).
- Johnson M. 2012. Laboratory Mice and Rats. *Mater Methods* (Online), 2:113. (<http://www.labome.com/method/Laboratory-Mice-and-Rats.html>., diakses 1 Desember 2019)
- Jose, S. V., Rarthees, M., Asha, S., Krishnakumar, I.M., Sandya, S., Girish, G.B. 2016. Hepato-protective Effect of Clove Bud Polyphenols (*Syzygium aromaticum* L.) (Clovinol®) by Modulating Alcohol Induced Oxidative Stress and Inflammation. *Journal of Food Research*. 7(1):10-18
- Kang, Y. A., Shim, T. S., Koh, W.J., Lee, S. H., Lee, C.H., Choi, J. C., Yim, J.J. 2016. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society Journal*. 13(3): 364–370.
- Kalaiyarasi, T., Jayakumar. N, Jawahar P., Ahilan B dan Subburaj A. 2017. Histological Changes in The Gill and Liver of Marine Spotted Catfish, *Arius maculatus* from Sewage Disposal Site, Therespuram off Thothupudi Southeast Coast of India. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 5(5):1710-1715.
- Klaassen, C., Casarett, L., Doull, J. 2013. *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. McGraw Hill Professionals, New York.
- Kegley, S., Conlisk, E., Moses, M. 2010. *Marin Muncipal Water District Herbicide Risk Assesment*. Pesticide Research Institute.
- Kementerian Kesehatan RI. 2009. *Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis*. 1-17
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Programmatic Management of Drug Resistance Tuberculosis Indonesia 2011-2014*.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resisten Obat*. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Infodatin Tuberkulosis*.
- Kementerian Kesehatan RI. 2016. *Tuberkulosis Temukan Obati Sampai Sembuh. Pencegahan Pengendalian Penyakit*. Jakarta.

- Kementerian Kesehatan RI. 2016. *Pengobatan Pasien TB Resisten Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
- Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik 2011.
- Keshavjee, et al. 2012. Hepatotoxicity during Treatment for Multi Drug Resistant Tuberculosis: Occurrence, Management and Outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 16(5): 596-603.
- Lee, et al. 2016. Frequency and Risk Factors of Drug Induced Liver Injury during Treatment of MDR TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 20(6) : 800-805.
- Mescher, A.L. 2012. *Histologi Dasar JUNQUEIRA Teks dan Atlas*. Edisi 12. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Moadebi, S., Harder, C. K., Fitzgerald, M. J., Elwood, K. R., & Marra, F. 2007. Fluoroquinolones for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Drugs. NCBI Journal*. 67(14): 2077–2099.
- Munir, S.M., Nawas, A., Soetoyo, D.K., 2010. Pengamatan Pasien Tuberkulosis Paru dengan Multidrug Resistant (TB-MDR) di Poliklinik Paru RSUP Persahabatan. *Jurnal Respir Indo*. 30(2): 92-104.
- Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M., Dillon, J. F., Foulerton, M., Godfrey, E. M., Yeoman, A. 2017. Guidelines on The Management of Abnormal Liver Blood Tests. *BMJ Journal*. 67(1): 6–19.
- Nurwahida, djabir, Y.Y., Ismail. 2019. *Clove Oil (Oleum caryophylli) Administration Reduces Liver Injury due to Isoniazid-Rifampicin Toxic Dose. Riset disajikan dalam seminar Internasional the 2nd International Conference on Global Science, Technology and Society* di Universitas Teknologi Nanyang, Singapura. Juni 2019.
- Nowak, K., Ogonowski, J., Jaworska, M., Grsezik, K. 2012. Clove oil- Properties and Applications. *CHEMIK*. 66(2): 149-152
- Ogata, M., Hoshi, M., Urano, S., Endo, T. 2000. Antioxidant Activity of Eugenol and Related Monomeric and Dimeric Compounds. *Chem Pharm Bull* 48(10): 1467-1469.
- Olayinka, E.T., Ore, A., Ola, O.S. 2015. Influence of Different Doses of Levofloxacin on Antioxidant Defense System and Markers of Renal and Hepatic Dysfunctions in Rats. *Hindawi*. Research Article ID 385023


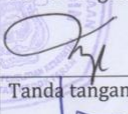
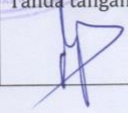
- Orman, et al. 2011. Clinical and Histopathologic Features of Fluoroquinolone-Induced Liver Injury. *PMC*. 9(6): 517-523
- Ozer, J., Ratner, M., Shaw M. 2008. The Current State of Serum Biomarkers of Hepatotoxicity. *Toxicology*. 245: 194-205
- Patel, U.D., Shah, F.C., Jain, N.K. 2019. Hepatoprotective Effect of Methanolic Extract of *Syzygium aromaticum* against hydralazine Induced Toxicity: An In Vitro Study. *TPI Journal*. 8(6): 537-541.
- Paterson, J.M., Mamdani, M.M., Manno, M., Juurlink, D.M. 2012. Fluoroquinolone Therapy and Idiosyncratic Acute Liver Injury: A Population Based Study. *CMAJ*. 184(14): 1565-1570.
- Poedjiadi., Anna dan Supriyanti, Titin. 2009. *Dasar-dasar Biokimia*. UI Press. Jakarta
- Poli, G., 2000. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine*, 21 (3), 49–98.
- Pramod, K., S.H. Ansari and J. Ali. 2010. Eugenol: A Natural Compound with Versatile Pharmacological Actions. *Natural Product Communications*. *NCBI*. 5(12): 1999-2006.
- Prianto, H., Retnowati, R., Juswono, U.P. 2013. Isolasi dan Karakterisasi dari Minyak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Kering Hasil Destilasi Uap. *Kimia Student Journal*. 1(2): 269-275.
- Price, A.S. Wilson, L.M. 2006. Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit Edisi 6. EGC. Jakarta.
- Price CP, Alberti KGMM. 1979. Biochemical Assessment of Liver Function. In *Liver and Biliary Disease-Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Wright R, Alberty KGMM, Karran S, Millward-Sadler GH eds. London. W.B. Saunders.381-416.
- Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. 2018. *Pedoman Penulisan Tesis dan Disertasi*. Makassar.
- Pusat Informasi Obat Nasional. 2014. *Informatarium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Rampal, S., et al., 2008. Ofloxacin-associated retinopathy in rabbits: role of oxidative stress. *Human & Experimental Toxicology*, 27 (5), 409–415.

- Rusmiati dan Lestari, A. 2004. *Struktur Histologis Organ Hepar dan Ren Mencit (Mus musculus l) Jantan Setelah Perlakuan dengan Ekstrak Kayu Secang (Caesalpinia sappan L).* BIOSCIENTIAE 1(1): 23-30.
- Sangupta, P. 2013. The Laboratory Rat: Relating its Age with Human's. *Int J Prev Med.* 4(6): 24-30.
- Setyawan, H. C. 2017. *Gambaran Histopatologi dan Efektivitas Sediaan Kurkumin-MSN terhadap Sel Otot Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan dalam Penanganan Diabetes melitus.* Tesis tidak diterbitkan. Surabaya: Fakultas Farmasi - Widya Mandala Catholic University.
- Shaffer, Katherine, MD., Subramaniam, Ram, MD. 2014. Levofloxacin as a Cause of Vanishing Bile Duct Syndrome. *AJG.* 109: 388
- Sharkelford, C., Long, G., Wolf, J., Okerberg, C., Herbert, R. 2002. Qualitative and Quantitative Analysis of Nonneoplastic Lesions in Toxicology Studies. *Toxicologic Pathologic.* 30(1): 93-96.
- Sharp, P., Villano, J. 2012. *The Laboratory Rat.* CRC Press: U.S.
- Shehu, A.I., Ma, X., Venkataraman, R. 2017. Mechanism of Drug Induced Toxicity. *Clin Liver Dis.* 21:35-54.
- Sherlock, S., Dooley, J. 2004. Disease of the liver and biliary system. 11th ed. USA: *Blackwell science inc;* 119-134.
- Sheweita, S.A., El-Hosseiny, L.S., Nashashibi, M.A. 2016. Protective Effects of Essentials Oils as Natural Antioxidants against Hepatotoxicity Induced by Chyclophosphamide in Mice. *Plos One.* 11(11): 1-17.
- Stevani, H. 2016. *Praktikum Farmakologi.* BPPSDMK: Jakarta.
- Suriawinata, A.A., Thung, S.N. 2011. *Liver pathology an atlas and concise guide.* Demos Medical. New York.
- Suryohudoyo, P. 2000. *Oksidan, Antioksidan dan radikal bebas.* Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler. Info Medika. Jakarta
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale the Complete Drug Reference.* 36 Edition. The Pharmaceutical Press: Chicago.
- Syafitri. 2019. Pengaruh Pemberian *Curcuma xanthoriza* Roxb terhadap Perbaikan Kerusakan Sel Hepar. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan.* 6(3): 236-241.

- Takude. R. L. 2014. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Yang Diberikan Boraks. *Jurnal E-Biomedik (Ebm)*.2:3
- The Wistar Institute. 2014. *WISTARAT®*, (online), (<http://www.wistar.org>., diakses 1 Desember 2019)
- Tjitrosoepomo, G. 2010. *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Utami, A.R., Berata, I.K., Samsuri., Merdana, I.M. 2017. The Effects of Propolis on The Liver Histopathology of White Rats Given Paracetamol. *Buletin Veteriner Udayana*. 9(1): 87-93.
- Utomo, Y., Hidayat, A., Dafip, M., Sasi, FA. 2012. Studi Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Pemanis Buatan. *Jurnal MIPA* 35(2): 122-129.
- Wardhana, M.F., Milanda, T., Sumiwi, S.A., 2018. Assesment of Risk Factors of Hepatotoxicity among Tuberculosis Patients. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*. 3(1): 10-15.
- World Health Organization. 2013. *Global Tuberculosis Report 2012*. Switzerland.
- World Health Organization. 2014. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis*. Switzerland.
- World Health Organization. 2016. *Treatment Guideline for Drug Resistant Tuberculosis*. Switzerland.
- World Health Organization. 2017. *Bending the Curve Ending TB*. World Health Organization Regional Office of South-East Asia.
- World Health Organization. 2019. *Consolidated Guidelines on-Drug Resistant Tuberculosis Treatment*. Switzerland.
- Yulia, R., Yuaraningtiyas, G., Wiyono H. 2017. Profil Penggunaan Antibiotik dan Peta Kuman di Ruang Rawat Inap RS Husada Utama Surabaya. *Rakernas dan Pertemuan Ilmiah Tahunan IAI 2017*. ISSN 2541-047: 228-237.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik

|  KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431 | | | |
|---|--|--|---------------------------|
| REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK | | | |
| Nomor : 318/UN4.6.4.5.31/PP36/2020 | | | |
| Tanggal: 12 Juni 2020 | | | |
| Dengan Ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik : | | | |
| No Protokol | UH20050197 | No Sponsor Protokol | |
| Peneliti Utama | Anitsah Figardina, S.Farm., Apt. | Sponsor | |
| Judul Peneliti | Potensi Penggunaan Minyak Cengkeh (<i>Oleum caryophylli</i>) Untuk Memproteksi Hepatotoksitas Akibat Pemberian Levofloxacin Jangka Panjang Terhadap Tikus <i>Rattus novergicus</i> | | |
| No Versi Protokol | 2 | Tanggal Versi | 6 Mei 2020 |
| No Versi PSP | 2 | Tanggal Versi | 6 Mei 2020 |
| Tempat Penelitian | Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Laboratorium Patologi Anatomi RSPTN Univ. Hasanuddin | | |
| Jenis Review | <input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard | Masa Berlaku 12 Juni 2020 Sampai 12 Juni 2021 | Frekuensi review lanjutan |
| Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UH | Nama Prof.Dr.dr.Suryani As'ad.,MSc,Sp.GK (K) | Tanda tangan  | Tanggal |
| Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UH | Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, Sp.GK (K) | Tanda tangan  | Tanggal |

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

Gambar 19. Rekomendasi persetujuan etik

Lampiran 2. Sertifikat Analisis Minyak Cengkeh

CERTIFICATE OF ANALYSIS

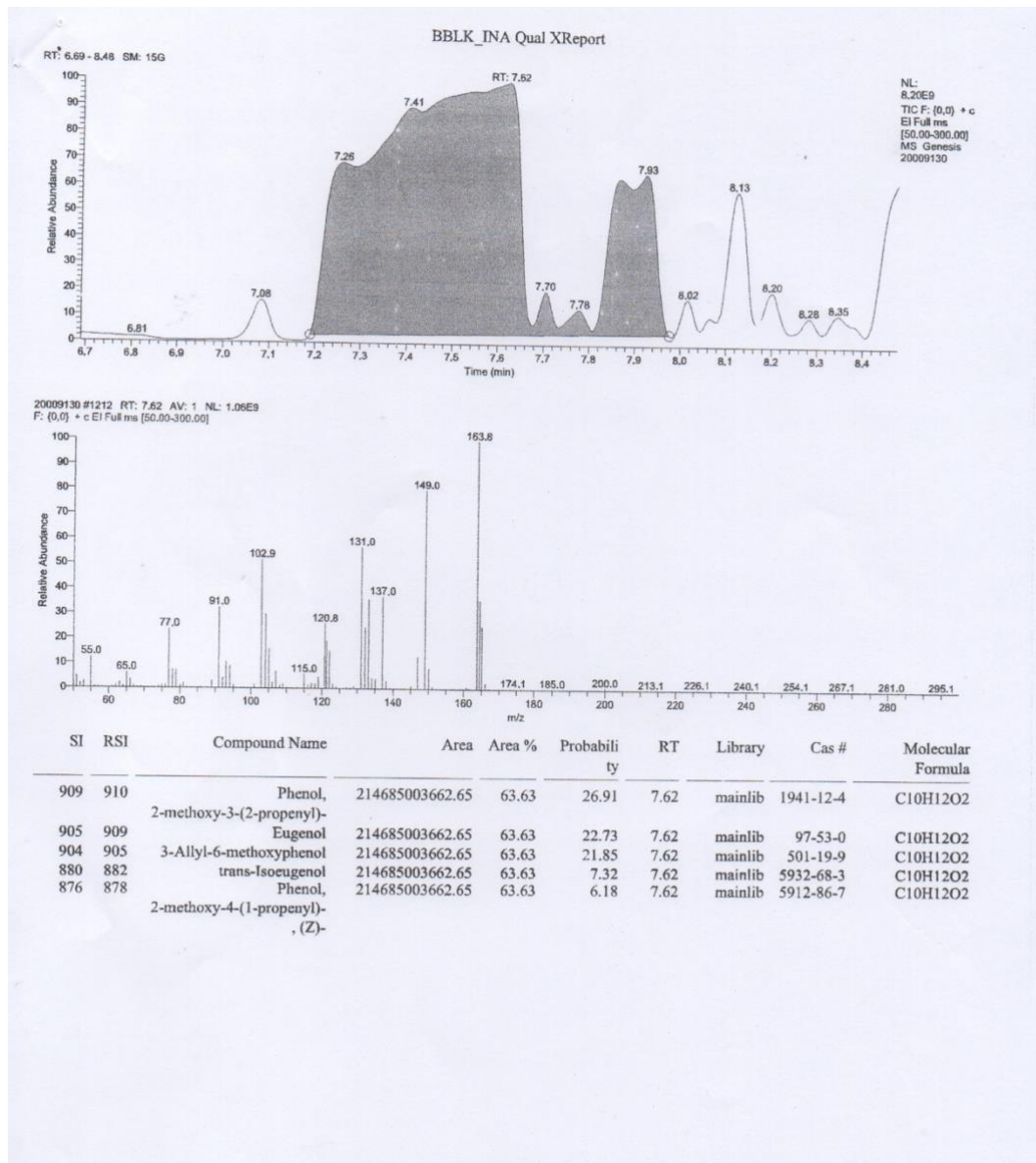
Product Name : **Minyak Bunga Cengkeh / Clove Bud Oil**
 Botanical name : *Syzygiumaromaticum*
 Batch Number : 20171526-08-23
 Appearance : Dark clear liquid
 Odour : Clove bud odour
 Production Date : August 23rd, 2017

Technical Analysis:

| Test Item | Specification | Result |
|--------------------------|---------------------|--|
| Specific Gravity (@20°C) | 1.0634 – 1.0644 | 1.0639 |
| Refractive Index (@20°C) | 1.5212 – 1.5222 | 1.5217 |
| Density (@20°C) | 1.0615 – 1.0625 | 1.0620 |
| Solubility | Conform to standard | Soluble in alcohol and oils. Not soluble in water |

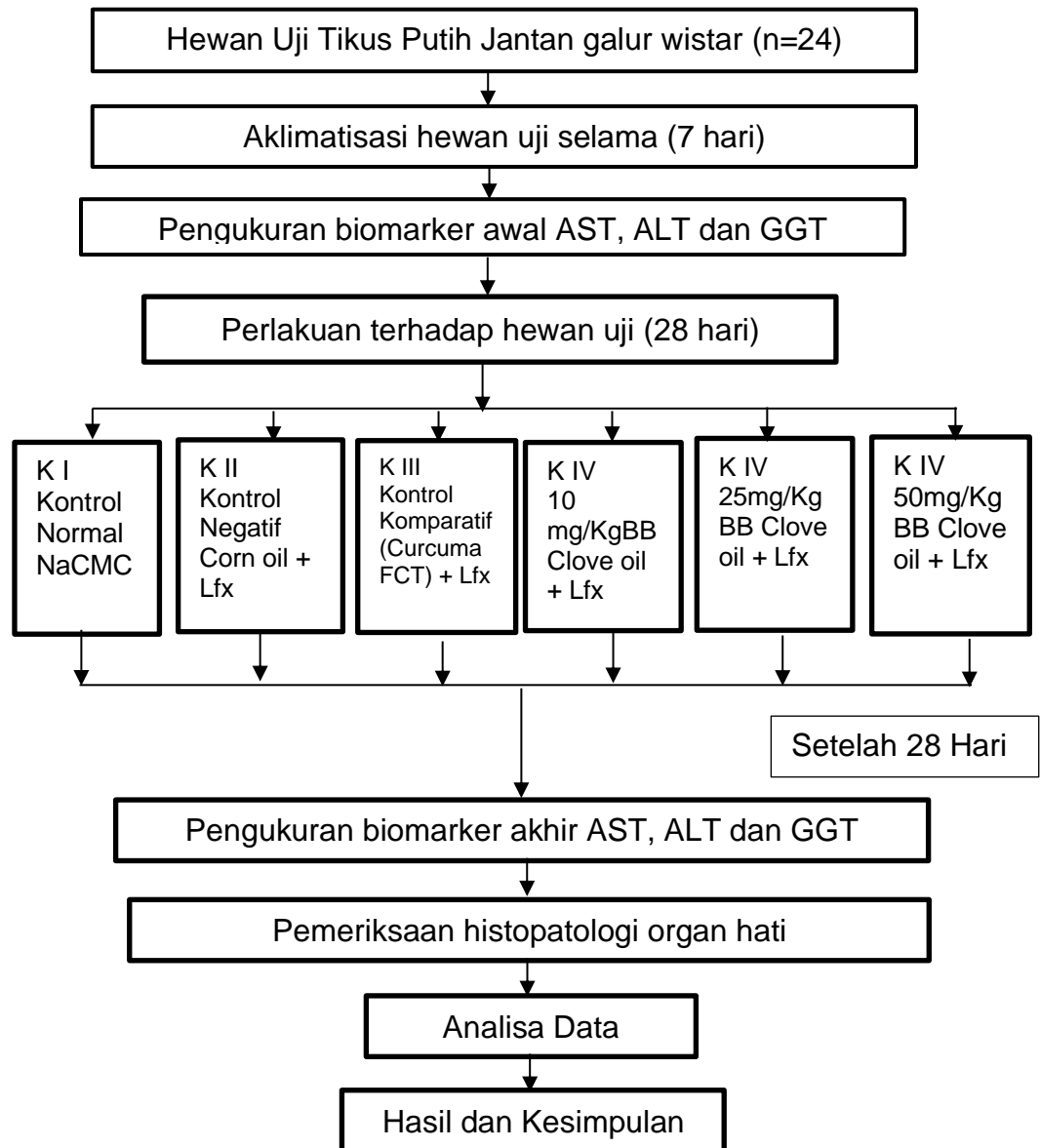
Gambar 20. Sertifikat analisis minyak cengkeh

Lampiran 3. Identifikasi Senyawa Eugenol pada Minyak Cengkeh



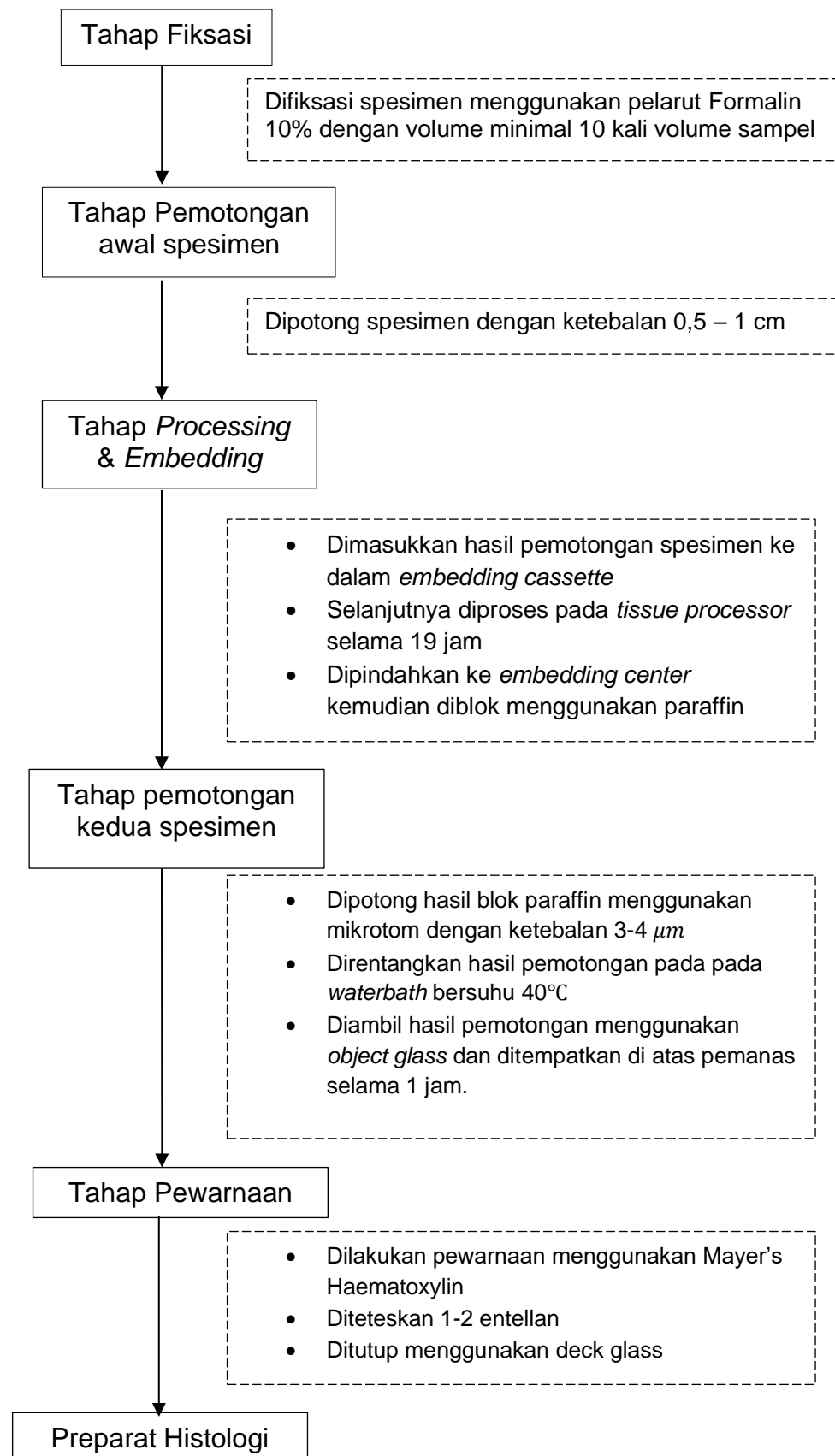
Gambar 21. Identifikasi kadar eugenol dengan metode GC-MS pada minyak cengkeh brand Happy Green®

Lampiran 4. Skema Kerja Umum



Gambar 22. Skema kerja umum

Lampiran 5. Skema Kerja Pembuatan Preparat Histopatologi



Gambar 23. Skema pembuatan preparat histopatologi

Lampiran 6. Perhitungan Dosis

A. Levofloxacin

1. Konversi dosis levofloxacin manusia ke hewan uji

Dosis levofloxacin yang akan diamati pada manusia 15 mg/kgBB.

Maka untuk hewan uji tikus dosis 15 mg/KgBB dikonversi menjadi

$$\begin{aligned} \text{Dosis hewan} &= \text{Dosis Manusia} \times \text{Faktor Konversi} \\ &= 15 \text{ mg/Kg} \times 6,2 \\ &= 93 \text{ mg/Kg} \end{aligned}$$

2. Dosis levofloxacin berdasarkan bobot hewan uji

$$\begin{aligned} \text{Dosis levofloxacin} &= \text{Dosis Hewan} \times \text{Bobot Badan (Kg)} \\ &= 93 \text{ mg} \times 0,1 \text{ Kg} \\ &= 9,3 \text{ mg/Kg BB} \end{aligned}$$

3. Untuk pembuatan suspensi levofloxacin maka dihitung dosis pada tikus yang akan diberikan pada hewan uji, maka perhitungannya adalah

Dosis hitung

$$= \frac{\text{Dosis levofloxacin}}{\text{Volume pemberian}} \times \text{Volume labu tentu ukur}$$

$$\text{Dosis hitung} = \frac{9,3 \text{ mg}}{\text{ml}} \times 100 \text{ ml}$$

$$= 930 \text{ mg per 100 ml}$$

4. Berdasarkan perhitungan dosis suspensi levofloxacin maka berat serbuk yang ditimbang adalah

$$\text{Berat Timbang} = \frac{\text{Dosis hitung}}{\text{Bobot etiket}} \times \text{bobot rata – rata 20 tablet}$$

$$\text{Berat timbang} = \frac{930 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 758,96 \text{ mg}$$

$$= 1,86 \times 758,96$$

$$= 1411,66 \text{ mg atau } 1,4 \text{ g}$$

5. Volume Pemberian pada hewan coba

$$\text{Volume Pemberian} = \frac{\text{Berat Hewan (g)}}{1000 \text{ g}} \times \text{Volume Per Oral}$$

$$= \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 10 \text{ ml}$$

$$= 2 \text{ ml}$$

B. Minyak Cengkeh

Dosis minyak cengkeh yang digunakan pada penelitian adalah 10 mg/kg, 25 mg/kg dan 50 mg/kg. Konversi mg ke satuan mL dengan menghitung bobot jenis minyak

$$V = \frac{\text{Bobot Minyak}}{\text{Bobot Jenis Minyak}}$$

$$V = \frac{1 \text{ mg}}{1062 \text{ mg/mL}}$$

$$= 0.0009 \text{ mL} \rightarrow 1 \text{ mikroliter}$$

Jadi, 1 mg minyak cengkeh sama dengan 1 mikroliter

1. Dosis 10 mg/ Kg BB = 2 mg/200 g BB

Konsentrasi 0,1% v/v dalam labu tentukur 10 mL

$$\text{Volume minyak cengkeh} = \text{Konsentrasi} \times \text{Volume labu tentukur}$$

$$= \frac{0,1}{100} \times 10 \text{ mL}$$

$$= 0,01 \text{ mL} \rightarrow 10 \text{ mikroliter}$$

2. Dosis 25 mg/KgBB = 5 mg/200 gBB

Konsentrasi 0,25% v/v dalam labu tentukur 10 mL

$$\text{Volume minyak cengkeh} = \text{Konsentrasi} \times \text{Volume labu tentukur}$$

$$= \frac{0,25}{100} \times 10 \text{ mL}$$

$$= 0,025 \text{ mL} \rightarrow 25 \text{ mikroliter}$$

25 mikroliter minyak cengkeh dicukupkan dengan minyak jagung hingga 10 mL pada labu tentukur. Volume yang diberikan ke tikus adalah 2 ml/200 g

3. Dosis 50 mg/KgBB = 10 mg/200 gBB

Konsentrasi 0.5% v/v dalam labu tentukur 10 mL

Volume minyak cengkeh = Konsentrasi X Volume labu tentukur

$$= \frac{0,5}{100} \times 10 \text{ mL}$$

$$= 0,05 \text{ mL} \rightarrow 50 \text{ mikroliter}$$

C. Curcuma FCT

Dosis Curcuma Sebagai protector pada hewan uji berdasarkan penelitian sebelumnya adalah 6,17 mg/KgBB.

1. Dosis hitung curcuma berdasarkan bobot hewan uji

Dosis curcuma = Dosis Hewan x Bobot Badan (Kg)

$$= 6.17 \text{ mg} \times 0,1 \text{ Kg}$$

$$= 0.617 \text{ mg}/0,1 \text{ KgBB}$$

2. Untuk pembuatan suspensi curcuma maka dihitung dosis pada tikus yang akan diberikan pada hewan uji yang menerima curcuma yaitu 4 ekor pada kelompok kontrol komparatif. Maka perhitungannya adalah

$$Dosis \ hitung = \frac{Dosis \ curcuma}{Volume(ml)} \times Volume \ labu \ tentu \ ukur$$

$$Dosis \ hitung = \frac{0.617 \text{ mg}}{ml} \times 25 \text{ ml}$$

$$= 15.425 \text{ mg dalam } 25 \text{ ml suspensi curcuma}$$

3. Berdasarkan perhitungan dosis suspensi curcuma maka berat serbuk yang ditimbang adalah

$$\text{Berat timbang serbuk} = \frac{\text{Dosis hitung}}{\text{Dosis etiket}} \times \text{bobot rata - rata 20 tablet}$$

$$\begin{aligned} \text{Berat Timbang Serbuk} &= \frac{15.425 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times (0,42119 \text{ g}) \\ &= 0.771 \text{ mg} \times 421,19 \text{ mg} \\ &= 324,84 \text{ mg} \\ &= 0,324 \text{ g} \end{aligned}$$

4. Volume Pemberian pada hewan coba

$$\begin{aligned} \text{Volume Pemberian} &= \frac{\text{Berat Hewan (g)}}{1000 \text{ g}} \times \text{Volume Per Oral} \\ &= \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 10 \text{ ml} \\ &= 2 \text{ ml} \end{aligned}$$

Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Biomarker

Tabel 15. Biomarker AST hati hikus

| Kelompok | Perlakuan | Kadar AST(UL/L) | \bar{x} AST \pm SD (UL/L) |
|---|---|------------------|-------------------------------|
| I | Suspensi NaCMC | | |
| | N1 | 123,5 | 118,05 \pm 9,6 |
| | N2 | 123,6 | |
| | N3 | 121,5 | |
| | N4 | 103,6 | |
| II Minyak Jagung + Levofloxacin | | | |
| N1 | 327,4 | 253,1 \pm 51,7 | |
| N2 | 249,4 | | |
| N3 | 216,8 | | |
| N4 | 218,8 | | |
| III | Suspensi Curcuma FCT + Levofloxacin | | |
| | N1 | 172,8 | 184,4 \pm 11,9 |
| | N2 | 201,2 | |
| | N3 | 181,1 | |
| | N4 | 182,5 | |
| IV Minyak Cengkeh 10 mg/kg BB + Levofloxacin | | | |
| N1 | 217,3 | 205,4 \pm 12,5 | |
| N2 | 208 | | |
| N3 | 187,7 | | |
| N4 | 208,9 | | |
| V | Minyak Cengkeh 25 mg/kg BB + Levofloxacin | | |
| | N1 | 189,2 | 232,4 \pm 42,5 |
| | N2 | 220,4 | |
| | N3 | 290,9 | |
| | N4 | 229,2 | |
| VI Minyak Cengkeh 50 mg/kg BB + Levofloxacin | | | |
| N1 | 197,5 | 187,7 \pm 59,4 | |
| N2 | 179,8 | | |
| N3 | 259,1 | | |
| N4 | 114,5 | | |

Keterangan:

N = Replikasi

SD = Standar Deviasi

Tabel 16. Biomarker ALT hati tikus

| Kelompok | Perlakuan | Kadar ALT (UL/L) | \bar{x} ALT \pm SD (UL/L) |
|------------------------------|---|------------------|-------------------------------|
| I | Suspensi NaCMC | | |
| | N1 | 50,85 | 44,3 \pm 5,6 |
| | N2 | 38,36 | |
| | N3 | 47,25 | |
| | N4 | 41,11 | |
| Minyak Jagung + Levofloxacin | | | |
| II | N1 | 92,16 | 72,5 \pm 16,9 |
| | N2 | 80,58 | |
| | N3 | 54,87 | |
| | N4 | 62,66 | |
| | Suspensi Curcuma FCT + Levofloxacin | | |
| III | N1 | 65,12 | 70,1 \pm 9,9 |
| | N2 | 82,13 | |
| | N3 | 74,01 | |
| | N4 | 59,47 | |
| | Minyak Cengkeh 10 mg/kg BB + Levofloxacin | | |
| IV | N1 | 47,5 | 53,2 \pm 6,1 |
| | N2 | 49,83 | |
| | N3 | 61,45 | |
| | N4 | 54,02 | |
| | Minyak Cengkeh 25 mg/kg BB + Levofloxacin | | |
| V | N1 | 69,3 | 70,3 \pm 2,3 |
| | N2 | 67,76 | |
| | N3 | 73,17 | |
| | N4 | 71,15 | |
| | Minyak Cengkeh 50 mg/kg BB + Levofloxacin | | |
| VI | N1 | 80,46 | 70,6 \pm 13 |
| | N2 | 78,69 | |
| | N3 | 51,96 | |
| | N4 | 71,62 | |

Keterangan:

N = Replikasi

SD = Standar Deviasi

Tabel 17. Biomarker GGT hati tikus

| Kelompok | Perlakuan | Kadar GGT (UL/L) | \bar{x} GGT \pm SD (UL/L) |
|------------|---|---------------------|----------------------------------|
| I | Suspensi NaCMC | | 25,3 \pm 5,6 |
| | N1 | 27,94 | |
| | N2 | 28,93 | |
| | N3 | 16,87 | |
| | N4 | 27,74 | |
| II | Minyak Jagung + Levofloxacin | | 41,5 \pm 7,3 |
| | N1 | 33,46 | |
| | N2 | 50,38 | |
| | N3 | 38,12 | |
| | N4 | 44,3 | |
| III | Suspensi Curcuma FCT + Levofloxacin | | 38,4 \pm 9,5 |
| | N1 | 31,42 | |
| | N2 | 48,59 | |
| | N3 | 29,25 | |
| | N4 | 44,38 | |
| IV | Minyak Cengkeh 10 mg/kg BB + Levofloxacin | | 40,3 \pm 16,5 |
| | N1 | 43,84 | |
| | N2 | 41,18 | |
| | N3 | 58,07 | |
| | N4 | 18,15 | |
| V | Minyak Cengkeh 25 mg/kg BB + Levofloxacin | | 34 \pm 16,8 |
| | N1 | 21,41 | |
| | N2 | 57,53 | |
| | N3 | 34,98 | |
| | N4 | 22,39 | |
| VI | Minyak Cengkeh 50 mg/kg BB + Levofloxacin | | 47,1 \pm 14,9 |
| | N1 | 29,28 | |
| | N2 | 45,67 | |
| | N3 | 47,91 | |
| | N4 | 65,93 | |

Keterangan:

N = Replikasi

SD = Standar Deviasi

Tabel 18. Pengukuran Biomarker Awal

| Kelompok | Perlakuan | Biomarker | | |
|------------|---|-----------|-------|--------|
| | | AST | ALT | GGT |
| I | Suspensi NaCMC | | | |
| | N1 | 152,2 | 17,95 | 55,35 |
| | N2 | 133,7 | 42,14 | 55,08 |
| | N3 | 75,2 | 49,14 | 47,2 |
| | N4 | 113,1 | 41,14 | 67,83 |
| | Rata-rata | 118,55 | 37,59 | 56,36 |
| II | Minyak Jagung + Levofloxacin | | | |
| | N1 | 104,5 | 19,86 | 55,2 |
| | N2 | 130,2 | 51,57 | 60,03 |
| | N3 | 107,9 | 27,82 | 140,4 |
| | N4 | 178,1 | 28,64 | 140,6 |
| | Rata-Rata | 130,17 | 31,97 | 99,05 |
| III | Suspensi Curcuma FCT + Levofloxacin | | | |
| | N1 | 209,8 | 33,87 | 119 |
| | N2 | 198,3 | 23,69 | 130,6 |
| | N3 | 191,1 | 41,63 | 83,98 |
| | N4 | 103,4 | 26,21 | 73,1 |
| | Rata-Rata | 175,65 | 31,35 | 101,67 |
| IV | Minyak Cengkeh 10 mg/kg BB + Levofloxacin | | | |
| | N1 | 181,7 | 37,73 | 74,49 |
| | N2 | 128,7 | 25,67 | 82,78 |
| | N3 | 162,9 | 30,55 | 87,53 |
| | N4 | 151,9 | 41,58 | 78,13 |
| | Rata-Rata | 156,3 | 33,88 | 80,73 |
| V | Minyak Cengkeh 25 mg/kg BB + Levofloxacin | | | |
| | N1 | 198,5 | 22,4 | 66,93 |
| | N2 | 150,8 | 22,49 | 91,67 |
| | N3 | 169,3 | 23,64 | 155 |
| | N4 | 124,1 | 39,82 | 89,93 |
| | Rata-Rata | 160,67 | 27,08 | 101,47 |
| VI | Minyak Cengkeh 50 mg/kg BB + Levofloxacin | | | |
| | N1 | 164,8 | 56,2 | 89,31 |
| | N2 | 154,9 | 35,7 | 16,9 |
| | N3 | 159,8 | 33,5 | 71,72 |
| | N4 | 204 | 45,08 | 64,35 |
| | Rata-Rata | 170,87 | 45,08 | 60,57 |

Keterangan:

N = Replikasi

AST= Aspartate aminotransferase

ALT= Alanine aminotransferase

GGT= Gamma glutamyltranspeptidase

Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian

1. Tahap Persiapan



Gambar 24. Aklimatisasi hewan di laboratorium



Gambar 25. Penimbangan bobot badan hewan uji

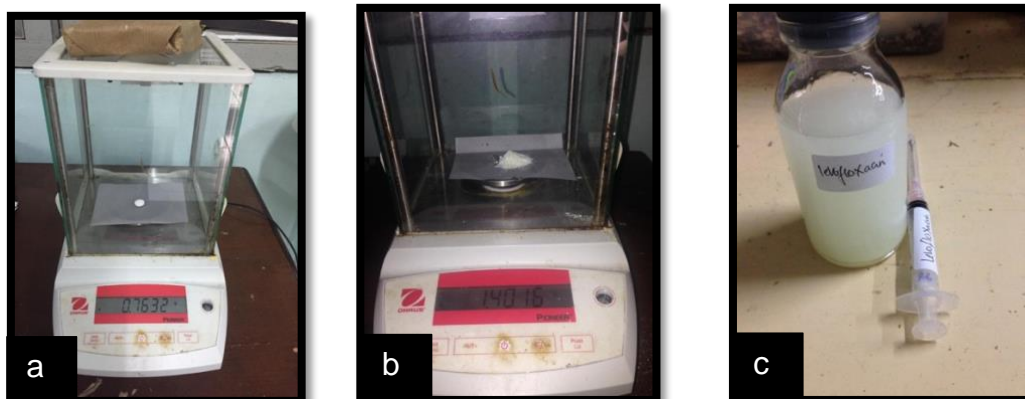


Gambar 26. Penyiapan bahan. a) Minyak Cengkeh; b). Minyak Jagung (pembawa); c). Levofloxacin (penginduksi); d). Curcuma (kontrol komparatif)

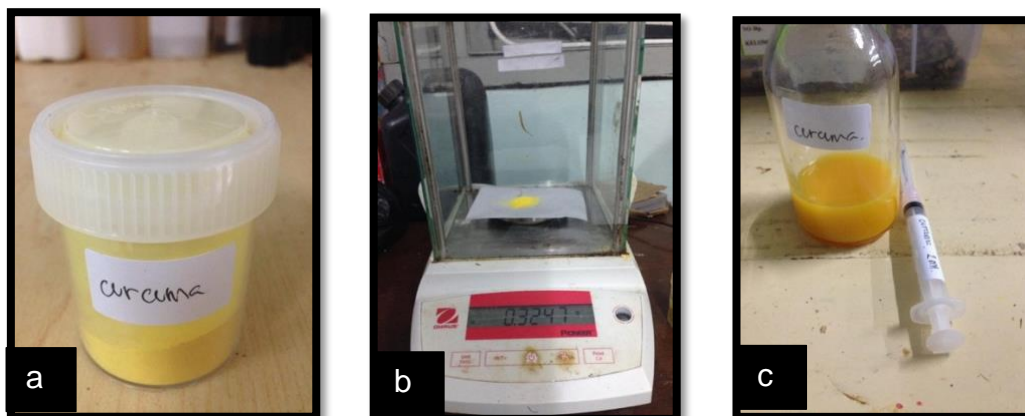
2. Tahap Penelitian Pembuatan sediaan bahan uji dan Pemberian oral



Gambar 27. Proses Pembuatan NaCMC a). Penimbangan serbuk NaCMC; b). Pemanasan aquadest pada temperatur 80°C; c). Suspensi NaCMC



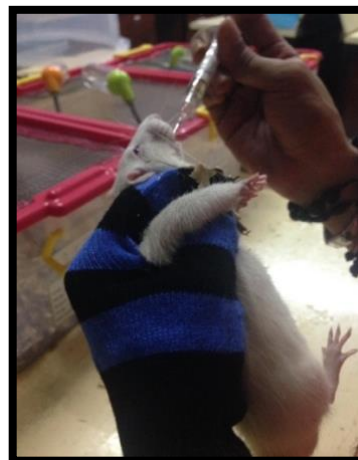
Gambar 28. Pembuatan suspensi levofloxacin. a). Penimbangan tablet; b). serbuk; dan c). hasil pembuatan suspensi levofloxacin



Gambar 29. Pembuatan suspensi curcuma. a). Serbuk curcuma yang telah dihaluskan; b). Penimbangan serbuk; c). Hasil pembuatan suspensi curcuma



Gambar 30. Penyiapan Pembuatan sediaan minyak



Gambar 31. Pemberian sediaan uji melalui rute per oral

3. Tahap Penelitian Perlakuan Pada Hewan & Pemeriksaan



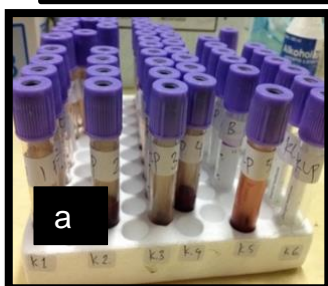
a

Gambar 32. Pembusuan hewan uji menggunakan ether



b

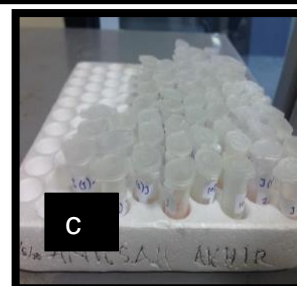
Gambar 33. Pengambilan darah melalui ekor



a



b

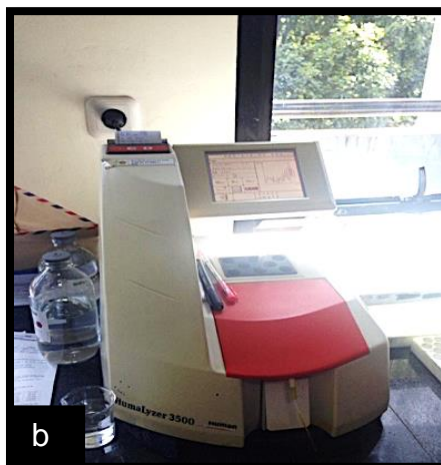


c

Gambar 34. Penyiapan sampel darah untuk pemeriksaan. a). Hasil pengambilan darah dimasukkan dalam vacutainer b). Proses sentrifugasi memisahkan serum dengan plasma darah c). Hasil serum dimasukkan dalam tabung Eppendorf.

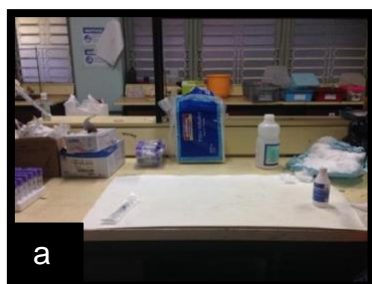


Gambar 35. Proses Pencampuran serum dengan reagen



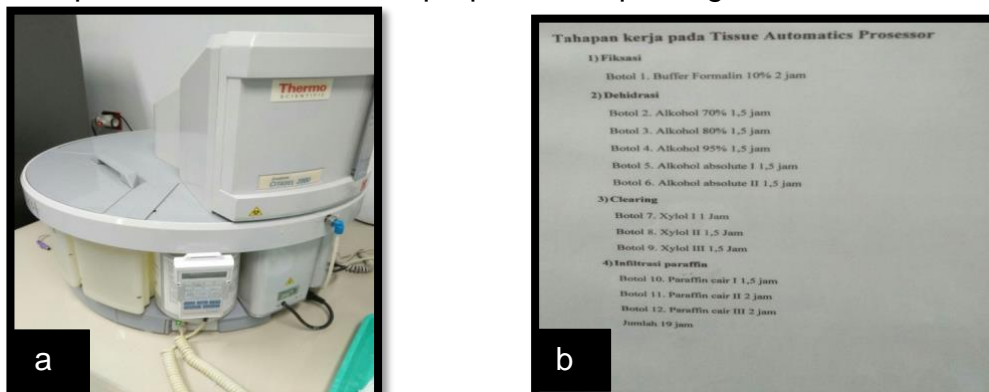
Gambar 36. Pembacaan absorbansi biomarker hati serum

4. Tahap Penelitian Pembedahan Hewan



Gambar 37. Proses pengambilan organ. a). Persiapan pembedahan, b). Pembusuan hewan uji, c). pengguntingan kulit, d). NaCl untuk pencucian organ, e). Pencucian organ menggunakan cairan NaCl sebanyak 3 kali dan f). pengawetan organ menggunakan cairan formalin 10%

5. Tahap Penelitian Pembuatan preparat histopatologi



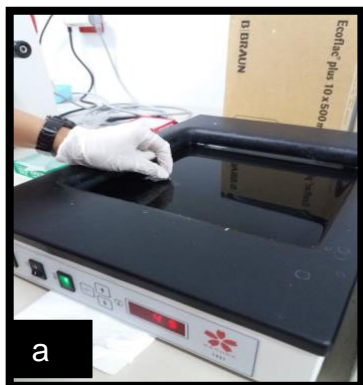
Gambar 38. Tahap *Processing* histopatologi. a). Jaringan yang telah dipotong dimasukkan ke dalam kaset dan diproses di dalam mesin prosesing jaringan (*Tissue Automatics Processor*), b). Durasi pada tahap *processing*



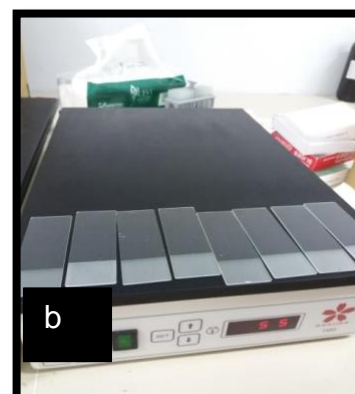
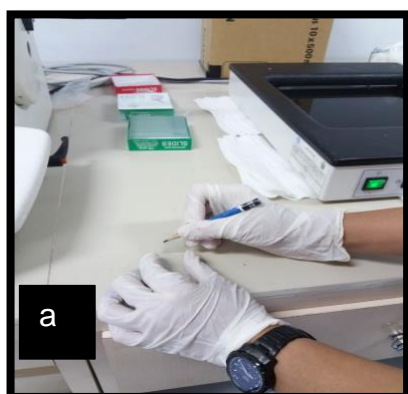
Gambar 39. Proses Embedding (jaringan yang telah diproses dalam mesin prosesing) diblok menggunakan parafin cair).



Gambar 40. Pemotong jaringan dalam blok paraffin menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-4 μ m.



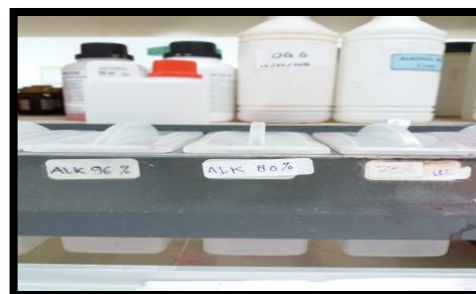
Gambar 41. Pengambilan jaringan dengan slide. a). Pita jaringan yang terbentuk dicelupkan ke dalam *Waterbath* b). Diambil potongan jaringan dengan slide lalu ditiriskan



Gambar 42. Pengkodean slide dan pemanasan. a). Dituliskan kode pada slide sesuai dengan kode yang tertera pada blok paraffin menggunakan pensil b). Dipanaskan slide diatas Hot Plate selama 1 jam. Dinginkan slide lalu masukkan kedalam keranjang slide.



Gambar 43. Deparafinasi (Xylol I, Xylol II, Xylol III) masing-masing 5 menit



Gambar 44. Rehidrasi (Alkohol 96%, Alkohol 80%, Alkohol 70%), masing-masing selama 5 menit.



Gambar 45. Cuci air mengalir selama 5 menit



Gambar 46. Rendam dengan Meyer 7-10 menit



Gambar 47. Cuci air mengalir selama 5 menit



Gambar 48. Celup-celup kedalam larutan Eosin 10 detik



Gambar 49. Dehidrasi (Alkohol 70%, Alkohol 80%, Alkohol 96%) masing-masing 5 menit

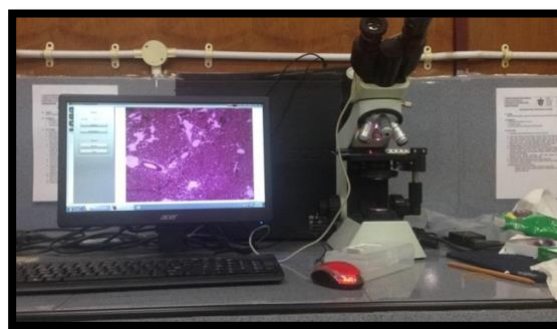


Gambar 50. Clearing (Xylol I, Xylol II, Xylol III) masing-masing 5 menit



Gambar 51. Keringkan slide lalu tetesi dengan entelan dan tutup dengan *deck glass*.

6. Tahap Pemeriksaan dan Pembacaan hasil Preparat Histopatologi



Gambar 52. Pengamatan preparat histopatologi

SURAT REKOMENDASI PEMBIMBING TUGAS AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
NIP : NIP. 19780728 200212 2 003
Pembimbing : ~~Utama/Pertama/Kedua~~*
Nama Mahasiswa yang dibimbing : Anitsah Fiqardina
Judul Tesis : Potensi Penggunaan Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap Toksisitas Levofloxacin

Menyatakan setuju/tidak setuju* untuk diterbitkan di Majalah Farmasi Farmakologi yang diasuh oleh Fakultas Farmasi Unhas.

Demikian pernyataan ini kami buat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 10 Desember 2020

Pembimbing ~~Utama/Pertama/Kedua~~*



(Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt)
NIP. 19780728 200212 2 003

*coret yang tidak perlu