

SKRIPSI

UJI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*) TERHADAP PENINGKATAN BILIRUBIN AKIBAT INDUKSI LEVOFLOXACIN PADA TIKUS

PROTECTIVE EFFECTS TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON INCREASED BILIRUBIN INDUCED LEVOFLOXACIN IN RATS

Disusun dan diajukan oleh

NOVI FEBRIANI

N011 17 1031



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

**UJI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENINGKATAN BILIRUBIN AKIBAT INDUKSI
LEVOFLOXACIN PADA TIKUS**

**PROTECTIVE EFFECTS TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON
INCREASED BILIRUBIN INDUCED LEVOFLOXACIN IN RATS**

SKRIPSI

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

NOVI FEBRIANI

N011 17 1031

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

UJI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENINGKATAN BILIRUBIN AKIBAT INDUKSI
LEVOFLOXACIN PADA TIKUS

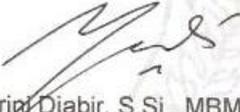
NOVI FEBRIANI

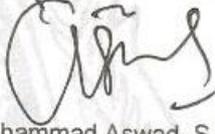
N011 17 1031

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


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


Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19800101 200312 1 004

Pada tanggal 01 03 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENINGKATAN BILIRUBIN AKIBAT INDUKSI
LEVOFLOXACIN PADA TIKUS

PROTECTIVE EFFECTS TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON
INCREASED BILIRUBIN INDUCED LEVOFLOXACIN IN RATS

Disusun dan diajukan oleh :

NOVI FEBRIANI
N011 17 1031

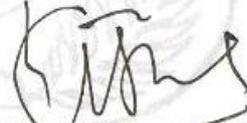
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 02/03/2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. NIP. 19780728 200212 2 003


Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. NIP. 19800101 200312 1 004

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 : Novi Febriani
NIM : N011171031
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul

Uji Efek Protektif Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap
Peningkatan Bilirubin akibat Induksi Levofloxacin pada Tikus

Adalah karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis 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, 01 Maret 2021

Yang Menyatakan



Novi Febriani

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada:

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, memberikan nasehat, arahan, ilmu dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, arahan, ilmu dan pelajaran berharga yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Ucapan terima kasih untuk orang tua tercinta, Ayahanda Suaib dan Ibunda Hasriani, serta Ayahanda Badillah adim dan Ibunda Juhriah atas segala doa, dukungan, material, cinta dan kasih sayang, serta selalu memberikan semangat kepada penulis, begitupun untuk saudara penulis yaitu Mutmainna yang telah memberi dukungan kepada penulis.
3. Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed., Ph.D., Apt. dan Bapak Aminullah, S.Si, M.Pharm.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak masukan dan saran

4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, dan seluruh staf dosen serta pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama ini.
5. Dr. Sartini, M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat, ilmu, motivasi dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasi Klinik dan Laboran Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Kak Jauhari, S.Si, Apt. atas segala bantuan, nasehat serta saran yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan skripsi ini.
7. Dewi Arifyana, Munawara, dan Putri Utami Haris selaku teman dekat penulis yang telah banyak membantu, memberikan dukungan, saran dan semangat kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
8. Siti Aminah, Nur Rahmah, Reski Amelia Kamri, Hardiana Lestari, Jumalia dan Fatmiani Atmin, yang telah membantu penulis, memberikan saran, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.
9. Ayu Ashar, Nurpadillah Samad, Fitri, Nur Leni, dan Rezki Ramadani yang selalu memberikan semangat dan dukungan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

10. Teman-teman Satu Tim Penelitian, terutama Kak Anitsa, Farhan Zulfadli, Sabrina Zahra, Ratna Sari, dan Riska Matasik yang selalu memberikan bantuan, saran serta semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Shafa Haura dan Aisyah yang banyak membantu dan memberi dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman angkatan CLOSTRIDIUM, terima kasih telah memberikan dukungan, semangat, motivasi serta pengalaman yang sangat berharga terutama dalam kelas maupun di laboratorium.
13. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu saya mengucapkan banyak terima kasih.

Penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna begitupun penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan serta saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat dijadikan sebagai referensi kedepannya. Aamiin.

Makassar, 01 Maret 2021



Novi Febriani

ABSTRAK

NOVI FEBRIANI. Uji Efek Protektif Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap Peningkatan Bilirubin akibat Induksi Levofloxacin pada Tikus (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Muhammad Aswad).

Levofloxacin merupakan salah satu jenis antibiotik yang digunakan dalam pengobatan infeksi *Multidrug resistance tuberculosis* (MDR-TB). Efek samping dari penggunaan levofloxacin termasuk disfungsi hati akibat kerusakan oksidatif. Salah satu antioksidan alami yang dapat digunakan untuk mengatasi kerusakan oksidatif adalah minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*). Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek protektif dari minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap peningkatan kadar bilirubin akibat induksi levofloxacin pada tikus. Sebelum pengujian, dilakukan pengukuran kadar eugenol dengan menggunakan kromatografi gas spektroskopi massa (GC-MS). Uji efek protektif dilakukan dengan menggunakan tikus jantan putih *wistar* bobot 200 gram. Tikus dikelompokkan menjadi enam kelompok perlakuan, terdiri dari kelompok control (NaCMC 1%), kelompok levofloxacin (Kontrol Negatif), kelompok curcuma (Kontrol Positif), dan tiga kelompok uji yang diberikan levofloxacin serta minyak cengkeh dengan dosis berbeda (2 mg, 5 mg dan 10 mg). Setelah 30 hari dilakukan pengukuran kadar bilirubin dengan menggunakan *Humalyzer*. Dari hasil pengukuran GC-MS didapatkan kadar eugenol sebesar 82,476%. Hasil pengukuran kadar bilirubin didapatkan kadar bilirubin 0,573 mg/dL untuk kelompok kontrol, 1,573 mg/dL untuk kelompok levofloxacin, 0,283 mg/dL untuk kelompok curcuma sedangkan untuk ketiga kelompok minyak cengkeh diperoleh kadar bilirubin sebesar 0,354 mg/dL, 0,859 mg/dL, dan 1,322 mg/dL. Dari hasil tersebut hanya perlakuan dengan 2 mg minyak cengkeh dan curcuma yang efektif menurunkan kadar bilirubin secara signifikan pada tikus yang diberi levofloxacin dibandingkan dengan minyak cengkeh 5 dan 10 mg.

Kata Kunci: Bilirubin, Levofloxacin, Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*)

ABSTRACT

NOVI FEBRIANI. Protective Effects Test of Clove Oil (*Oleum caryophylli*) on Increased Bilirubin Induced Levofloxacin in Rats (supervised by Yulia Yusrini Djibir and Muhammad Aswad)

Levofloxacin is antibiotics used in treating multidrug resistance tuberculosis (MDR-TB). A side effect of the use of levofloxacin includes liver dysfunction as result of oxidative damage. Clove oil (*Oleum caryophylli*) is one of the natural antioxidants that can be used to overcome oxidative damage. The study aims to see the protective effects of clove oil (*Oleum caryophylli*) on raising levels of bilirubin induced by the levofloxacin in rat. Before the test was done to measure eugenol assay by using chromatography gas spectroscopy massa (GC-MS). Protective effects were evaluated using 200-g male rats. The rats were divided into six treatment groups, consisting of control groups (NaCMC 1%), levofloxacin group (negative control), curcuma group (positive control), and three treatment groups, which were administered with levofloxacin and a different dose of clove oil (2 mg; 5mg and 10 mg). After 30 days, the level of bilirubin was analyzed using a Humalyzer. From GC-MS analysis, it was found the eugenol content was 82,476%. The levels of bilirubin in each group were 0.573 mg/dL for control; 1.573 mg/dL for levofloxacin group; 0.283 mg/dL for curcumin group. While, for the three treatment groups administered with a different dose of clove oil had bilirubin levels of 0.354 mg/dL, 0.859 mg/dL and 1.322 mg/dL, respectively. Only bilirubin levels from 2 mg clove oil and curcuma groups that were significantly different from the levofloxacin group. It is concluded that 2 mg of clove oil and curcuma treatments were effective to reduce bilirubin levels of rats receiving levofloxacin compared with clove oil 5 mg and 10 mg treatments.

Keyword: Bilirubin, Levofloxacin, Clove Oil (*Oleum caryophylli*)

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	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>)	4
II.1.1 Klasifikasi	4
II.1.2 Kandungan Kimia Cengkeh	4
II.2.3 Manfaat Cengkeh	5
II.1.3.1 <i>Antinociceptive</i>	6
II.1.3.2 Antivirus	6
II.1.3.3 Antimikroba	6
II.1.3.4 Sitotoksik	7
II.1.3.5 Antiinflamasi	8

II.1.3.6 Antioksidan	8
II.2 Eugenol	9
II.3 Levofloxacin	12
II.4 Bilirubin	13
II.5 Curcumin	14
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	18
III.2.1 Perizinan dan Kode Etik Penelitian	18
III.2.2 Penyiapan Hewan Uji	18
III.2.3 Penyiapan Suspensi NaCMC%	18
III.2.4 Penyiapan Suspensi Levofloxacin	19
III.2.5 Penyiapan Suspensi Minyak Cengkeh	19
III.2.6 Penyiapan Suspensi Curcuma®FCT	20
III.2.7 Perlakuan Hewan Uji	20
III.2.8 Pengambilan Sampel Darah	21
III.2.9 Pemeriksaan Kadar Bilirubin Total	21
III.2.10 Pembuatan Baku Eugenol	22
III.2.11 Pemeriksaan Kadar Eugenol Minyak Cengkeh	22
III.2.12 Pemeriksaan Eugenol dengan GC-MS	23
III.4 Analisis Data Statistik	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	30

V.1. Kesimpulan	30
V.2. Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Kadar Eugenol Sampel minyak cengkeh	24
2. Kadar Bilirubin Setelah Dilakukan Pemberian Selama 30 Hari	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>)	4
2. Struktur Eugenol	10
3. Spektra Baku Eugenol	37
4. Spektra Minyak Cengkeh	38
5. Penyiapan Minyak Cengkeh (<i>Oleum caryophylli</i>)	44
6. Penyiapan Baku Eugenol	44
7. Perlakuan Hewan Uji	44
8. Penyiapan Minyak Jagung	44
9. Humalyzer	45
10. Sentrifius	45
11. Tikus Penelitian	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	35
2. Spektra Kromatografi Gas Spektroskopi Massa	37
3. Perhitungan Kadar Eugenol pada Minyak Cengkeh	39
4. Perhitungan Dosis	40
5. Hasil Data Statistik	42
6. Gambar Penelitian	44
7. Rekomendasi Persetujuan Etik	46

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Pada tahun 2015, diestimasikan terdapat 480.000 kasus baru *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB). *Multidrug Resistant Tuberculosis* menyebabkan 250.000 kematian pada tahun 2015 dan kebanyakan kasus terjadi di Asia. Angka ini terus meningkat tiap tahunnya (WHO., 2016). Salah satu antibiotik yang dapat digunakan dalam pengobatan MDR-TB adalah levofloxacin (Pranger *et al.*, 2019). Levofloxacin memiliki aktivitas melawan *Mycobacterium tuberculosis* secara *in vitro* pada manusia. Obat ini ditoleransi dengan baik dan berpotensi efektif untuk mengobati infeksi tuberculosis laten (LTBI) setelah terpapar *multidrug-resisten tuberculosis* (MDR-TB). *Multidrug-Resisten Tuberculosis* didefinisikan sebagai tuberculosis yang resisten terhadap kedua obat yaitu isoniazid dan rifanpisin, dua obat lini pertama tuberculosis yang sering digunakan (Benjamin., 2017).

Fluoroquinolones seperti levofloxacin bekerja terutama melalui penghambatan DNA gyrase bakteri, menghasilkan kerusakan untai DNA dan kerusakan genom. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Olayinka *et al* didapatkan hasil bahwa adanya peningkatan secara signifikan pada kreatinin plasma, urea dan bilirubin setelah dilakukan pemberian levofloxacin pada tikus jantan (Olayinka *et al.*, 2015). Selain

itu levofloxacin juga menyebabkan peningkatan enzim hati yaitu SGOT dan SGPT yang merupakan penanda adanya kerusakan hati (Eyrisofla, 2015), serta bilirubin sebagai indikasi disfungsi hati (Seyhan, 2012). Telah diketahui sebelumnya, levofloxacin dapat menyebabkan disfungsi mitokondria melalui produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Schloss *et al.*, 2018). Antioksidan adalah senyawa yang dapat menunda atau menghambat oksidasi lipid atau molekul lain dengan menghambat perbanyakan reaksi berantai pengoksidasi. Salah satu antioksidan dari bahan alam yang dapat digunakan adalah minyak cengkeh (Gülçin *et al.*, 2012).

Cengkeh merupakan tanaman asli Indonesia yang memiliki nama latin *Syzygium aromaticum*. Kandungan dalam minyak cengkeh dapat meningkatkan sirkulasi darah dan juga meningkatkan suhu tubuh (Cortés-Rojas, 2014). Cengkeh merupakan salah satu tanaman yang mengandung minyak esensial atau disebut juga minyak atsiri karena memiliki sifat yang mudah menguap dengan cepat pada suhu kamar. (Asgarpanah, 2014). Nilai LD50 secara oral pada keseluruhan spesies hewan uji di laboratorium jauh lebih besar dari 1.190 mg/Kg sedangkan uji toksisitas dengan menggunakan kelinci laboratorium didapatkan dosis 900 mg/Kg-hari (Ali Alzahid, 2015). Diketahui didalam tunas cengkeh memiliki komposisi komponen minyak atsiri yaitu eugenol, β -caryophyllene dan eugenil asetat (Safrudin, 2015). Eugenol merupakan salah satu kandungan yang terdapat dalam minyak cengkeh. Turunannya telah

digunakan dalam pengobatan sebagai antiseptik dan anastesi lokal. Eugenol memiliki berbagai macam aktivitas diantaranya antimikroba, anti-inflamasi, analgesik dan antioksidan. Eugenol memiliki aktivitas antioksidan yang dimana telah diketahui bahwa isomer dari eugenol yaitu isoegenol memiliki aktivitas penghambatan pada peroksidasi lipid (Mohammadi Nejad, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian yang menguji efek protektif minyak cengkeh terhadap peningkatan bilirubin akibat induksi levofloxacin pada tikus.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan minyak cengkeh terhadap peningkatan bilirubin akibat induksi levofloxacin?
2. Pada dosis berapa minyak cengkeh secara signifikan dapat mencegah peningkatan bilirubin akibat induksi levofloxacin?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penggunaan minyak cengkeh terhadap peningkatan bilirubin akibat induksi levofloxacin
2. Mengetahui dosis minyak cengkeh yang secara signifikan dapat mencegah peningkatan bilirubin akibat induksi levofloxacin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

II.1.1 Klasifikasi

Kingdom : *Plantae*

Phylum : *Angiosperms*

Ordo : *Myrtales*

Family : *Myrtaceae*

Genus : *Syzygium*

Species : *Syzygium aromaticum* (Bhowmik et al., 2012)



Gambar 1. Cengkeh (Bhowmik et al., 2012)

II.1.2 Kandungan Kimia Cengkeh

Cengkeh mengandung senyawa fenolik seperti flavonoid, asam hidroksisinamat, asam hidroxibenzoic dan hidroksifenil propens. Eugenol merupakan senyawa bioaktif utama yang terdapat di dalam kuncup bunga cengkeh. Senyawa asam galat juga ditemukan dalam konsentrasi 783,50 mg/100 gram berat segar. Turunan asam galat lainnya yang ditemukan yaitu tannin terhidrolisis ditemukan dengan konsentrasi 2375,8 mg/100 gram. Adapun asam fenolik lain yang ditemukan dalam cengkeh adalah asam caffeic, ferulic, elagic dan salicylic. Flavonoid dan turunannya seperti kaemferol, quersetin, dan turunan yang terglisosilasi juga ditemukan dalam konsentrasi yang lebih rendah. Minyak esensial ditemukan dalam konsentrasi 18% dalam kuncup bunga cengkeh. Dari

18% minyak esensial, 89% merupakan eugenol, 5-15% adalah eugenol asetat dan β -cariofileno. Senyawa penting lainnya yang ditemukan dalam minyak atsiri cengkeh dengan konsentrasi hingga 2,1% adalah α -humulen. Senyawa minyak atsiri yang ditemukan dengan konsentrasi sangat kecil yaitu β -pinene, limonene, farnesol, benzaldehde, 2-heptanone dan ethyl hexanoate (Cortés-Rojas, 2014).

II.1.3 Manfaat Cengkeh

Minyak cengkeh diperoleh dengan penyulingan bunga, batang, dan daun pohon cengkeh. Minyak cengkeh telah diuji terhadap mikroorganisme penyebab pembusukan makanan. Minyak cengkeh telah terdaftar sebagai zat secara umum dianggap aman oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat saat diberikan pada tingkat tidak melebihi 1500 *ppm* di semua kategori makanan. Selain itu, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) Komite Ahli Bahan Tambahan Makanan telah menentukan asupan minyak cengkeh harian yang dapat diterima sebesar 2,5 mg/kg berat badan untuk manusia (Salehi *et al.*, 2018). Cengkeh merupakan tanaman obat yang penting karena memiliki berbagai efek farmakologis dan telah digunakan berabad-abad. Adapun manfaat cengkeh adalah sebagai berikut:

II.1.3.1 Antinociceptive

Penggunaan cengkeh sebagai analgesik telah dilaporkan sejak abad ke-13 sebagai obat sakit gigi dan antipasmodik. Eugenol merupakan senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai *antinociceptive*. Mekanismenya berkaitan dengan aktivasi kalsium dan klorida dalam sel ganglionar. Tegangannya tergantung efek eugenol dalam saluran natrium dan kalsium dalam reseptor yang diekspresikan dalam ganglio trigeminal. Hasil lainnya juga menunjukkan bahwa efek analgesic cengkeh disebabkan oleh khasiat sebagai capsaicin agonist (Cortés-Rojas *et al.*, 2014)

II.1.3.2 Antivirus

Aktivitas antivirus dari cengkeh diakibatkan oleh adanya kandungan eugenin didalamnya. Mekanisme kerja dari eugenin adalah menghambat sintesis DNA virus dan menghambat DNA virus polymerase. Efek kuat didapatkan bila dikombinasikan dengan asiklovir, efek yang didapatkan adalah efek sinergis namun efeknya lebih kuat diotak dari pada di kulit (Cortés-Rojas *et al.*, 2014).

II.1.3.3 Antimikroba

Aktivitas antimikroba dari cengkeh telah terbukti dalam melawan bakteri dan beberapa jenis jamur. Studi menunjukkan bahwa salah satu rempah yang memiliki efek bakterisidal lengkap terhadap semua patogen

yang ditularkan melalui makanan seperti *E.coli*, *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus cereus* adalah ekstrak air cengkeh 3%. Pada konsentrasi 1% ekstrak cengkeh juga menunjukkan aksi penghambatan yang baik. Minyak cengkeh juga memiliki aktivitas antibakteri yang luas. Analisis dengan menggunakan kromatografi menunjukkan bahwa eugenol adalah senyawa utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas antijamur akibat lisis pada spora dan misel (Cortés-Rojas *et al.*, 2014).

II.1.3.4 Sitotoksik

Telah dilakukan penelitian selama bertahun-tahun untuk mencari pencegahan dan pengobatan kanker. Eugenol dipilih sebagai calon molekul yang dapat mengganggu beberapa jalur pensinyalan sel, khususnya factor nuklir kappa B (NF-KB). Faktor ini diaktivasi oleh radikal bebas dan menghasilkan ekspresi gen yang menekan apoptosis dan menginduksi transformasi seluler, proliferasi, invasi, dan metastasis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa eugenol memberikan potensi anti-oksidatif. Juga ditemukan bahwa dalam konsentrasi kecil eugenol bertindak sebagai antioksidan sedangkan pada konsentrasi tinggi bertindak sebagai prooksidan (Cortés-Rojas *et al.*, 2014).

Kemampuan untuk menghambat stress oksidatif telah dijelaskan sebagai efek perlindungan terhadap pembentukan kanker. Disisi lain setelah kanker terbentuk, efek pro-oksidan dapat menginduksi kematian sel kanker dengan beberapa jalur pensinyalan. Eugenol telah diteliti sebagai agen efek ganda yaitu antioksidan dan pro-oksidan yang

memberikan efek menguntungkan pada pencegahan pembentukan kanker dan pengobatan kanker (Bezerra *et al.*, 2017).

II.1.3.5 Anti-Inflamasi

Eugenol menghambat cyclooxygenase dengan demikian dapat menghambat prostaglandin H.sintase. Eugenol dapat melawan pelepasan mediator proinflamasi seperti interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α dan prostaglandin E2 dari makrofag dan dengan demikian berguna untuk peradangan akut pulpa gigi (Pramod, 2010). Penelitian menunjukkan bahwa peradangan dan oksidatif stress adalah fenomena yang saling berhubungan, yang terlibat dalam kondisi patofisiologis seperti kardiovaskular, ginjal, penyakit hati, dan kanker. Selama terjadi inflamasi terjadi produksi ROS yang memperburuk jaringan yang inflamasi. Oleh sebab itu senyawa yang mampu mengatasi stress oksidatif berfungsi mengurangi mediator inflamasi dan bertindak sebagai agent anti inflamasi, bahkan dengan cara tidak langsung (Barboza *et al.*, 2018).

II.1.3.6 Antioksidan

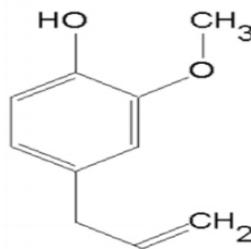
Beberapa senyawa polifenol dapat bertindak sebagai antioksidan atau pro-antioksidan untuk memberikan efek perlindungan terhadap stress oksidatif. Eugenol adalah fenol fenil propanoid aromatic yang terkandung dalam cengkeh yang terkenal karena kegunaannya dalam bidang kuliner. Eugenol memiliki efek ganda pada stress oksidatif, yang dapat bereaksi

sebagai agen antioksidan atau prooksidan (Bezerra *et al.*, 2017). Telah dilakukan penelitian dengan menggunakan uji DPPH untuk menguji beberapa antioksidan. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil minyak cengkeh menghambat 97,3% peroksidasi lipid. Namun dalam kondisi yang sama, senyawa antioksidan standar seperti butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), α -tocopherol dan Trolox memiliki penghambatan terhadap peroksidasi lipid yaitu 95,4%; 99,7%;84,6%; dan 95,6% (Gülçin *et al.*, 2012).

II.2 Eugenol

Eugenol ($C_{10}H_{12}O_2$ atau $CH_3C_6H_3$) adalah konstituen fenolik yang mudah menguap (Mohammadi Nejad *et al.*, 2017). Eugenol (4-allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene) merupakan produk alami yang banyak terdapat pada tanaman *angiospermae* dengan rasa pedas dan aroma yang harum. Eugenol termasuk dalam kelompok fenilpropanoid seperti anetol, estragole dan cinnamaldehyde yang dibiosintesis melalui jalur shikimate. Eugenol diisolasi dari banyak tanaman aromatik termasuk cengkeh. Eugenol sedikit larut dalam air dan digunakan dalam penyedap rasa untuk makanan. Seperti semua fenol, eugenol adalah antiseptik digunakan dalam pembuatan obat kumur. Umumnya eugenol diisolasi dari minyak cengkeh karena konsentrasi eugenol didalamnya tinggi yaitu 74,3%. Eugenol diperoleh dengan penyulingan uap dan pemurnian (S Bendre, 2016). Eugenol adalah konstituen utama yang diekstraksi dari

cengkeh yang memiliki kadar 70-90% dan bertanggung jawab pada aroma cengkeh. Eugenol memiliki warna kuning pucat dengan aroma pedas dengan berat molekul 164,2 g/mol (Mohammadi Nejad *et al.*, 2017). Eugenol adalah komponen utama yang terdapat dalam minyak cengkeh dan memiliki banyak aktivitas farmakologi termasuk sebagai antioksidan (Gaspar, 2018).



Gambar 2. Struktur Eugenol (Mohammadi Nejad *et al.*, 2017)

Sejak zaman dahulu, minyak cengkeh telah digunakan sebagai antimikroba, antiseptic, dan antispasmodik dalam pengobatan tradisional Tiongkok. Saat ini, eugenol juga banyak digunakan untuk beberapa keperluan seperti produk rumah tangga, pengharum dalam sabun dan kosmetik, produk perawatan kulit, bahan penyedap rasa untuk produk makanan, gigi dan farmasi. Eugenol juga meningkatkan penetrasi obat didalam kulit, dapat digunakan juga dalam aplikasi pertanian untuk melindungi makanan dari mikroorganisme seperti *Listeria monocytogenes* dan *Lactobacillus* selama penyimpanan sebagai pestisida dan fumigan. Eugenol bermanfaat untuk pengobatan infeksi kulit, lesi kulit dan gangguan inflamasi. Namun, beberapa laporan menunjukkan bahwa konsentrasi lebih tinggi dari minyak cengkeh murni dapat menyebabkan

beberapa gejala. Dosis eugenol yang berlebihan memang dianggap beracun. Badan Pengawas Obat dan Makanan AS menyetujui penggunaan minyak cengkeh sebagai zat penyedap dalam industry makanan, sebagai pengharum dalam industry kosmetik dan sebagai analgesik dan antiseptik alami dalam kedokteran gigi (Mohammadi Nejad *et al.*, 2017).

Eugenol diserap dan dimetabolisme setelah pemberian oral dengan cepat. Hampir seluruhnya diekskresikan dalam urin dalam waktu 24 jam dan urin mengandung konjugat eugenol. Hasil mengungkapkan bahwa hanya kurang dari 1% dari dosis yang diberikan diekskresikan kedalam urin dan tidak dimetabolisme. Analisis urin juga menunjukkan bahwa lebih dari 90% produk metabolisme adalah konjugat fenolik dan 50% dari metabolit terkonjugasi adalah eugegenol-glukuronida dan eugenol-sulfat. Telah diamati kesamaan antara metabolisme eugenol di manusia dan hewan pengerat memiliki waktu paruh dari eugenol dalam plasma sekitar 14 jam dan dalam darah 18 jam (Mohammadi Nejad *et al.*, 2017). Eugenol diserap melalui usus kecil dan didistribusikan secara cepat setelah diberikan secara intraperitoneal. Metabolisme eugenol menyebabkan pembentukan konjugat dengan sulfat, asam glukoronik dan glutathione. Eugenol dieliminasi dan diekskresi sebagai CO₂ dan dikeluarkan melalui urin (Charan Raja *et al.*, 2015).

II.3 Levofloxacin

Levofloxacin adalah agen antibakteri fluoroquinolone dengan spektrum luas (Benjamin M. 2017). Fluoroquinolones modern memiliki aktivitas yang melawan bakteri patogen pada pernafasan. Golongan Fluoroquinolones sangat aktif melawan *H.influenzae* dimana resistensi hampir tidak ada (Ball, 2003). Levofloxacin merupakan agen yang memiliki aktivitas in vitro yang baik terhadap bakteri gram-negatif dan positif. Obat ini menunjukkan pengikatan protein yang sangat rendah, memiliki absorpsi oral yang baik, dan memiliki distribusi yang besar serta eliminasi obat terjadi terutama di ginjal (Swoboda *et al.*, 2003). Levofloxacin memiliki aktivitas melawan *Mycobacterium tuberculosis* secara in vitro pada manusia. Obat ini ditoleransi dengan baik dan berpotensi efektif untuk mengobati infeksi tuberculosis laten (LTBI) setelah terpapar multidrug-resisten tuberculosis (MDR-TB). Didefinisikan sebagai tuberculosis yang resisten terhadap kedua obat yaitu isoniazid dan rifanpisin, dua obat lini pertama tuberculosis yang sering digunakan. Dosis yang direkomendasikan untuk levofloxacin yaitu 10 mg/kg sekali sehari untuk anak-anak ≥ 5 tahun dan 20 mg/kg dibagi menjadi dosis dua kali sehari untuk anak-anak 6 bulan sampai < 5 tahun (Benjamin, 2017).

Fluoroquinolones seperti levofloxacin bekerja terutama melalui penghambatan DNA gyrase bakteri, menghasilkan untaian kerusakan untaian DNA serta kerusakan genom (Schloss *et al.*, 2018). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik

Fluoroquinolones memiliki fungsi yang lebih baik dibandingkan dengan methoprim-sulfamethoxazole. Namun, penggunaan antibiotik secara berlebihan menyebabkan kerusakan pada sel hati yang kemudian menyebabkan kerusakan jaringan hati (eyrisofla, 2015). Antibiotik Fluoroquinolones terbukti merusak DNA mitokondria (mtDNA) dalam sel mamalia. Fluoroquinolones pada tingkat yang relevan secara klinis menunjukkan efek disfungsi mitokondria melalui produksi spesies oksigen reaktif. Meskipun mekanisme yang tepat tentang hepatotoksisitas yang diinduksi levofloxacin masih belum diketahui. Namun kerusakan mitokondria hati yang sudah diteliti sebelumnya merupakan faktor yang dicurigai penyebab hepatotoksisitas tersebut. Dari hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan biomarker hati seperti ALT, AST, bilirubin total, bilirubin direct, bilirubin indirect, albumin dan protein (Schloss *et al.*, 2018).

II.4 Bilirubin

Bilirubin adalah senyawa tetrapyrrole kuning secara katabolik yang dihasilkan dari heme, yang sebagian besar terbentuk dari degradasi sel darah merah dalam tubuh (Ngashangva *et al.*, 2019). Pembentukan bilirubin berasal dari 80% degradasi eritrosit dan 20% berasal dari eritropoiesis yang tidak digunakan pada sumsum tulang belakang dan degradasi protein heme lainnya (Sticova and Jirsa, 2013). Dalam pembentukannya di jaringan, heme diangkut ke hati dalam bentuk tidak

terkonjugasi menggunakan serum albumin. Bilirubin secara pasif diangkut ke hepatocyte dengan bantuan protein transporter anion organik-1B1. Di hati, dikonjugasikan dengan asam glukorurat oleh enzimatis secara reaksi esterifikasi. Esterifikasi dengan transformasi gula molekul menjadi bentuk yang lebih larut dalam air. Konjugasi bagian gula menjadi bilirubin dikatalisis oleh uridinediphosphate glukuroniltransferase-1A1 (UGT1A1). Bilirubin larut dalam air kemudian disalurkan melalui ginjal dan usus untuk diekskresikan melalui urin dan feses. Konsentrasi bilirubin dalam darah yang sehat berada pada kisaran 0,3-1,9 mg/dL untuk bilirubin total, bilirubin terkonjugasi (0,1-0,4 mg/dL) dan bilirubin tak terkonjugasi (0,2-0,7 mg/dL). Rendahnya kadar bilirubin dikaitkan dengan defisiensi zat besi dan penyakit arteri coroner. Hiperbilirubinemia merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara pembentukan bilirubin dalam serum dan ekskresinya dari hati terutama karena hepato gangguan seluler, penyakit hemolitik, dan kolestasis. Penyakit kuning disebabkan oleh penyumbatan atau infeksi, gangguan saluran empedu atau kelainan kongenital pada saluran empedu juga dapat menyebabkan hyperbilirubinemia (Ngashangva *et al.*, 2019).

II.5 Kurkumin

Selama berabad-abad, kunyit telah digunakan sebagai obat untuk berbagai kondisi termasuk dyspepsia, gangguan hati, perut kembung, sakit kuning, penyakit saluran kemih dan masih banyak lagi. Kunyit memiliki

lebih dari 300 komponen, termasuk fenolik dan senyawa terpenoid. Kunyit mengandung tiga kurkuminoid alami: kurkumin atau diferuloylmethane (75%), demethoxycurcumin (20%) dan bisdemethoxycurcumin (5%). Molekul kurkumin dengan cepat menembus membran sel dan bekerja pada banyak target dalam berbagai jalur seluler (Panahi *et al.*, 2019).

Kurkumin adalah molekul simetris yang juga dikenal sebagai diferuloylmethane. Reaksi kimia penting terkait dengan aktivitas biologis curcumin yaitu menyumbangkan atom hidrogen. Kurkumin adalah molekul yang memiliki nilai log P 3,43. Kurkumin cenderung terakumulasi pada daerah hidrofobik, misalnya membrane sel. Studi farmakokinetik, menunjukkan setelah konsumsi oral kurkumin dimetabolisme memberikan turunan sulfat dan glukuronida (Hewlings and Kalman, 2017).

Kurkumin telah terbukti meningkatkan penanda sistemik pada stress oksidatif. Beberapa bukti menjelaskan bahwa kurkumin dapat meningkatkan aktivitas serum dari antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD). Efek kurkumin pada radikal bebas dapat terjadi dengan beberapa mekanisme. Kurkumin dapat mengatasi berbagai bentuk radikal bebas seperti oksigen reaktif dan nitrogen spesies. Kurkumin juga dapat memodulasi aktivitas GSH, katalase, dan SOD yang merupakan enzim yang aktif dalam netralisasi radikal bebas. Kurkumin dapat menghambat enzim penghasil ROS seperti lipoksigenase/siklooksigenase dan xantin hydrogenase/oksidase. Selain itu, kurkumin adalah senyawa lipofilik yang membuatnya menjadi pengikat radikal peroksil yang lebih efisien dari

vitamin E. Kurkumin juga dianggap sebagai antioksidan pemecah rantai (Hewlings and Kalman, 2017). Studi menunjukkan bahwa kurkumin adalah biotransformasi pertama menjadi dihidrocurcumin dan tetrahydrocurcumin dan selanjutnya dikonversi menjadi konjugat monoglucuronide. Penelitian pada hewan menunjukkan kurkumin dimetabolisme dengan cepat dan terkonjugasi di hati, dan kemudian diekskresi pada tinja dengan ketersediaan hayati sistemik yang terbatas. Dosis kurkumin intravena 40 mg/kg diberikan pada tikus menghasilkan plasma pembersihan satu jam pasca pemberian. Dosis 500 mg/kg yang diberikan pada tikus konsentrasi plasma puncak hanya 1,8 ng/ml (Rathore *et al.*, 2020). Kurkumin dikenal sebagai zat antioksidan yang kuat. Memiliki struktur kimianya yang unik yaitu termasuk ikatan ganda karbon, gugus B-diketon dan cincin fenil dengan hidroksil dan substituen metoksi telah terbukti dikaitkan dengan aktivitas antioksidan. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kurkumin dapat mengatasi radikal bebas. Sesuai dari data yang didapatkan dari penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kurkumin dapat memiliki efek perbaikan dan protektif terhadap tikus yang telah diinduksi dengan metronidazole. Efek antioksidan dari kurkumin disebabkan oleh adanya gugus fenol dan keton pada strukturnya (Boroumand *et al.*, 2018)