

**EFEK MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENGHAMBATAN PEROKSIDASI LIPID
PADA HATI TIKUS YANG DIINDUKSI
LEVOFLOKSASIN**

**THE INHIBITORY EFFECT OF CLOVE OIL (*Oleum
caryophylli*) ON LIPID PEROXIDATION IN RAT'S
LIVER TISSUE INDUCED BY LEVOFLOXACIN**

**RISKA MATASIK
N011 17 1340**



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

**EFEK MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*) TERHADAP
PENGHAMBATAN PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS YANG
DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN**

**THE INHIBITORY EFFECT OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON
LIPID PEROXIDATION IN RAT'S LIVER TISSUE INDUCED BY
LEVOFLOXACIN**

SKRIPSI

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

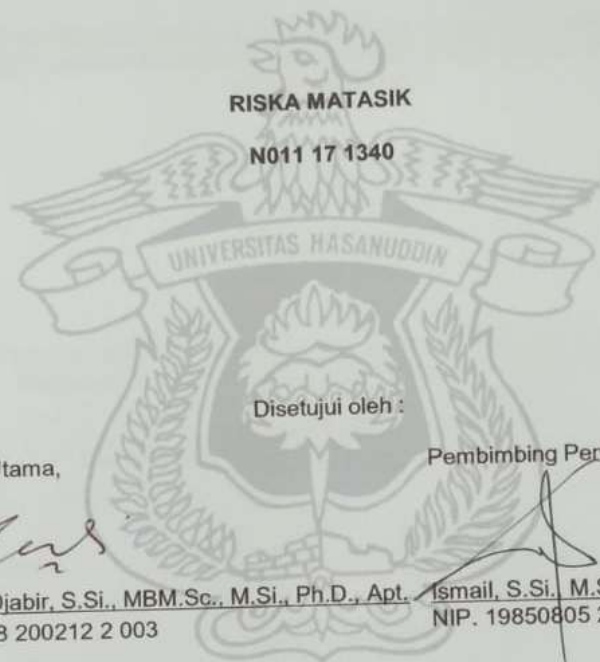
**RISKA MATASIK
N011 17 1340**

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

EFEK MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*) TERHADAP
PENGHAMBATAN PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS YANG
DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN

RISKA MATASIK

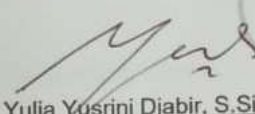
N011 17 1340

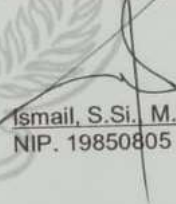


Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1 001

Pada Tanggal, 21 Oktober 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

EFEK MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*) TERHADAP
PENGHAMBATAN PEROKSIDASI LIPID PADA HATI TIKUS YANG
DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN

THE INHIBITORY EFFECT OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON
LIPID PEROXIDATION IN RAT'S LIVER TISSUE INDUCED BY
LEVOFLOXACIN

Disusun dan diajukan oleh :

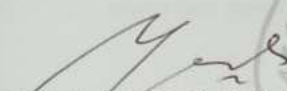
RISKA MATASIK
N011 17 1340

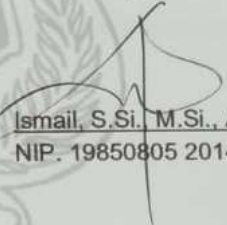
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 1¹ Oktober 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1 001

Pt. 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 : Riska Matasik
Nim : N011 17 1340
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Efek Minyak Cengkeh (*Oleum Caryophylli*) Terhadap Penghambatan
Peroksidasi Lipid Pada Hati Tikus Yang Diinduksi Levofloksasin

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Oktober 2021

Yang menyatakan,


Riska Matasik

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Mahakuasa atas segala berkat dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi dan mendapatkan gelar sarjana pada program studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Dalam Penyusunan skripsi ini sangat banyak kendala yang penulis hadapi, namun karena pertolongan Tuhan dan dukungan serta bantuan dari beberapa pihak, sehingga penulis dapat menyelesaikan kendala- kendala tersebut. Oleh karena itu perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih saya yang tulus kepada:

1. Ibu Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan pak Ismail, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang dengan ikhlas membimbing dan meluangkan waktu, kesabaran dan kepedulian dalam memberikan arahan selama penyusunan skripsi hingga selesai.
2. Ibu Prof. Dr. Elly Wahyuni, DEA., Apt. dan ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu, memberikan kritik, saran dan masukan-masukan yang sangat berguna selama penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberikan bimbingan dan nasehat dari awal perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir.


4. Dekan, Wakil Dekan, serta staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas bantuan, dan dukungan yang telah banyak membantu penulis selama proses studi di Fakultas Farmasi.
5. Orang tua penulis, Ibu Yulianti Mapau dan Bapak Marthen Kombong (Alm.) yang telah membesarkan penulis, saudari penulis Ria Matasik dan keluarga nenek Riska yang senantiasa berdoa, memberikan cintanya, mendukung dalam segala hal serta selalu memberikan nasihat dan memotivasi penulis untuk tetap semangat dalam meraih gelar sarjana.
6. Teman-teman El-Shaddai dan PMKO Filadelia MIPA_Farmasi UNHAS yang boleh berbagi cerita, pengalaman, saling mendoakan dan terus menyemangati penulis.
7. Teman-teman KTB Azaria Zoe (kak Windi, Chika, Geoni dan Ritma) serta KTB Liora Denta (Eka, Setri dan Amanda) yang telah menjadi keluarga tempat berbagi kehidupan untuk bertumbuh serta senantiasa memberikan motivasi, semangat, terus menguatkan dan menopang dalam doa dan dalam berbagai hal.
8. Sahabat yang sudah seperti saudari sendiri Lyoni Sanda Pasarong yang telah memberikan semangat serta dukungan, membantu penulis, meluangkan waktu, dan menerima keluh kesah penulis penyusunan skripsi ini
9. Teman-teman penelitian Syafira Nurul Salsabil, Yulita Chrismensi Patimang dan Siti Aminah yang selalu menemani selama proses

pengerjaan penelitian dan terima kasih atas segala kerjasama dan motivasi untuk penulis.

10. Teman-teman Asisten Laboratorium Farmasi Klinik yang senantiasa mendukung dan memberikan motivasi dalam mengerjakan penelitian dan penyusunan skripsi.
11. Teman-teman KKN Tamalanrea 3 (Risa, Hanifah, Ayu, Hary, Insan, Opi dan Arjun) yang telah berbagi pengalaman, mendukung dan memberikan motivasi dalam penyusunan skripsi
12. Teman-teman Angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM) dan PRC FF-UH yang selalu memberikan bantuan dan semangat tersendiri bagi penulis serta seluruh Keluarga Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin (KEMAFAR-UH) dan seluruh pihak yang telah membantu, yang tidak bisa disebutkan namanya satu per satu yang selalu membantu dan memberikan motivasi kepada penulis.

Penulis menyadari akan segala keterbatasan yang penulis miliki sehingga skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih banyak terdapat kekurangan dan kesalahan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Dengan demikian penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin.

Makassar, 19 Oktober 2021


Riska Matasik

ABSTRAK

RISKA MATASIK. *Efek Minyak Cengkeh (Oleum caryophylli) terhadap Penghambatan Peroksidasi Lipid pada Hati Tikus yang Diinduksi Levofloksasin* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Ismail).

Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang dapat meningkatkan peroksidasi lipid yang dapat merusak membran sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian minyak cengkeh terhadap aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi levofloksasin. Penelitian dilakukan menggunakan 24 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan: kontrol sehat, kontrol negatif yang diinduksi suspensi levofloksasin, kontrol positif yang diberikan suspensi curcuma, serta kelompok perlakuan minyak cengkeh 2mg/200 gBB, 5mg/200 gBB dan 10mg/200 gBB. Suspensi levofloksasin diberikan setelah 2 jam pemberian suspensi curcuma dan larutan minyak cengkeh. Setelah 30 hari perlakuan, dilakukan pengambilan organ hati lalu diukur kadar MDA menggunakan spektrofotometer visible (531 nm). Dari hasil pengukuran didapatkan rata-rata kadar MDA pada kontrol sehat $25,65 \pm 1,48$ ng/mL, kontrol negatif $45,05 \pm 7,08$ ng/mL, kontrol positif $19,9 \pm 0,87$ ng/mL, kemudian kelompok yang diberi minyak cengkeh dengan dosis 2mg/200gBB, 5mg/200gBB dan 10mg/200gBB diikuti suspensi levofloksasin secara berturut-turut didapatkan hasil $35,65 \pm 1,44$ ng/mL, $21,05 \pm 0,84$ ng/mL dan $35,85 \pm 1,37$ ng/mL. Disimpulkan bahwa pemberian minyak cengkeh 5mg/200 gBB serupa dengan suspensi curcuma (kontrol positif) secara signifikan menghambat peningkatan aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi suspensi levofloksasin dibandingkan dengan minyak cengkeh dosis 2 mg/200 gBB dan 10 mg/200 gBB.

Kata Kunci: Minyak Cengkeh, Levofloksasin, Hati, Peroksidasi Lipid, MDA

ABSTRACT

RISKA MATASIK. *The Inhibitory Effect Of Clove Oil (Oleum caryophylli) on Lipid Peroxidation in Rat's Liver Tissue Induced By Levofloxacin* (Supervised by Yulia Yusrini Djabir and Ismail).

Levofloxacin is one of fluoroquinolone antibiotics that can induce lipid peroxidation activation, leading to damage in cellular membranes. This study aimed to determine the effect of clove oil on levofloxacin-induced rat liver lipid peroxidation activity. The study was conducted using 24 rats divided into 6 groups: healthy controls, negative control receiving levofloxacin suspension, positive control receiving curcuma suspension and groups receiving clove oil 2mg/ 200 g bw, 5mg/ 200 g bw and 10mg/ 200 g bw. Curcuma suspension and clove oil solution was given 2 hours before induced by levofloxacin. After being given the treatment for 30 days, the liver was taken, and the MDA level was measured using a visible spectrophotometer (531 nm). From the results, it was found the average of MDA level in the healthy control was 25.65 ± 1.48 ng/mL, the negative control was 45.05 ± 7.08 ng/mL, the positive control was 19.9 ± 0.87 ng/mL, and the groups given clove oil at a dose of 2mg/ 200g bw, 5mg/200g bw and 10mg/200g bw had MDA levels of 35.65 ± 1.44 ng/mL, 21.05 ± 0.84 ng/mL and 35.85 ± 1.37 ng/mL, respectively. It was concluded that administration of 5mg/200 g bw of clove oil is similar to curcuma suspension (positive control) significantly inhibited the increase in lipid peroxidation activity induced by levofloxacin suspension in the rat livers compared with clove oil of 2 mg/200 g bw and 10 mg/200 g bw.

Keyword: Clove Oil, Levofloxacin, Liver, Lipid Peroxidation, MDA

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Rumusan Masalah	3
I.2 Tujuan Masalah	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Tanaman Cengkeh	4
II.1.1 Klasifikasi Tanaman Cengkeh	4
II.1.2 Minyak Cengkeh	4
II.2 Levofloksasin	8
II.2.1 Mekanisme Kerja	9
II.2.2 Farmakokinetik	9
II.2.3 Efek Samping Levofloksasin Terhadap Hati	10
II.3 Hati	10
II.3.1 Anatomi Hati	10

II.3.2 Fungsi Hati	11
II.4 Peroksidasi Lipid	12
II.5 Malondialdehid	13
BAB III METODE PENELITIAN	15
III.1 Alat dan Bahan	15
III.2 Metode Kerja	15
III.2.1 Penyiapan Hewan Uji	15
III.2.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	15
III.2.3 Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	16
III.2.4 Pembuatan Suspensi Levofloksasin	16
III.2.5 Pembuatan Minyak Cengkeh	17
III.2.6 Pembuatan Suspensi Curcuma [®] FCT	17
III.3 Prosedur Percobaan	18
III.3.1 Perlakuan Hewan Coba	18
III.3.2 Pengambilan Sampel Organ	19
III.4 Pembuatan Kurva Baku	19
III.4.1 Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	19
III.4.2 Pembuatan Larutan Asam Tiobarbiturat (TBA) 1%	19
III.4.3 Pembuatan Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4	19
III.5 Pengukuran Kurva Baku	20
III.6 Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)	20
III.7 Analisis Statistik	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22

BAB V KESIMPILAN DAN SARAN	29
V.1 Kesimpulan	29
V.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	34

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kandungan Senyawa Kimia Minyak Cengkeh	6
2. Hasil Pengukuran DPPH Minyak Cengkeh	7
3. Hasil Pengukuran Kadar MDA	24
4. Absorbansi Standar MDA	48
5. Hasil Analisis Statistik Metode <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	56
6. Hasil Analisis Statistik Metode One Way Anova	56
7. Hasil Analisis Statistik Posthoc test	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Eugenol	8
2. Struktur Levofloxacin	8
3. Mekanisme Pembentukan MDA	13
4. Struktur MDA	14
5. Profil KLT	23
6. Grafik Rata-Rata Kadar MDA	25
7. Grafik Kurva Baku	48
8. Proses Adaptasi Hewan Uji Selama 30 hari	59
9. Penyiapan Sampel Minyak Curcuma dan Levofloksasin	59
10. Pembuatan NaCMC 1 %	59
11. Pemberian Larutan Uji Secara Oral	60
12. Proses Pembedahan Dan Pengambilan Organ	60
13. Proses Penimbangan Organ Hati	60
14. Proses Penggerusan Organ Hati Dan Penambahan PBS pH 7,4	60
15. Sampel Organ Hati Yang Akan Disentrifuse	61
16. Proses Sentrifuse Organ Hati	61
17. Proses Pemanasan Organ Yang Telah Ditambahkan TBA 1% Dan TBA 10%	61
18. Sampel Organ Hati Yang Akan Diukur Pada Spektrofotometri UV-Vis	61

19. Proses Pembuatan Kurva Standar	62
20. Alat Spektro Uv-Vis	62
21. Proses Uji Identifikasi Senyawa Eugenol Menggunakan KLT	62
22. Sampel Minyak Cengkeh	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja	34
2. Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)	35
3. Pengukuran Kurva Baku	36
4. Perhitungan Dosis	37
5. Perhitungan Stok Pengenceran Minyak Cengkeh	39
6. Hasil Pengukuran Absorbansi Kurva Baku	41
7. Hasil Pengukuran Absorbansi Kurva Baku Tiap Kelompok	42
8. Gravik Kurva Baku	48
9. Perhitungan Nilai X dan Kadar MDA	49
10. Hasil Analisis Statistik	56
11. Dokumentasi	59
12. Komposisi Reagen Anisaldehyd-asam sulfat	63
13. Sertifikat Minyak Cengkeh	64
14. Kode Etik	65

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Antibiotik merupakan salah satu jenis obat yang sering diresepkan untuk mengobati infeksi bakteri dan beberapa parasit tertentu. Ada banyak jenis antibiotika dengan berbagai nama dan merek serta penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya. Setiap antibiotik hanya bekerja terhadap beberapa jenis bakteri atau parasit tertentu (Noviani & Nurilawati, 2017). Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon generasi kedua yang digunakan secara luas dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh berbagai penyakit mikroorganisme patogen. Isomer Levofloksasin memiliki aktivitas yang lebih besar terhadap *Streptococcus pneumoniae* dan beberapa bakteri gram positif dan gram negatif lainnya.

Levofloksasin dapat menghasilkan banyak efek samping, beberapa diantaranya berpotensi berbahaya seperti, berpotensi merusak molekul karena kemampuannya untuk menginduksi stres oksidatif (Devbhuti, 2018). Penggunaan dalam jangka waktu yang lama golongan obat fluorokuinolon dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh yaitu dengan menginduksi pembentukan singlet dan oksigen anion superoksida (Umesawa *et al.* 1997).

Stres oksidatif paling sering ditimbulkan karena peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) salah satunya adalah radikal OH yang sangat mudah berikatan dengan molekul lemak dan protein (Afolabi & Oyewo,

2014). Ketika radikal bebas menyerang molekul lemak dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid yang terurai menjadi malondialdehid (MDA) yang berpotensi mengalami kerusakan sel.

Meningkatnya kadar radikal bebas dalam tubuh dapat dihambat dengan pemberian antioksidan. Antioksidan bekerja dengan cara menghambat tahapan inisiasi dari reaksi rantai oksidasi, sehingga proses oksidasi tidak terjadi (Elmastas & Aboul-enein, 2012). Salah satu tanaman yang mengandung antioksidan adalah tanaman cengkeh. Cengkeh yang merupakan tanaman asli Indonesia memiliki kandungan minyak atsiri dan memiliki aktivitas biologi seperti antibakteri, antijamur, insektisida, dan antioksidan (Lee & Shibamoto, 2001). Didalam minyak cengkeh terdapat beberapa jenis senyawa yaitu metil salisilat, chavicol, eugenol, α -copaene, metio eugenol, β -caryophyllene, iso-eugenol, α -humulene, eugenyl asetiya kakat, dan caryophyllene oksida (Gaylor *et al.* 2014) dimana senyawa utama dari minyak cengkeh adalah eugenol dengan kadar 78-95% dari bunga cengkeh (Hadi, 2012).

Senyawa eugenol yang terdapat dalam minyak cengkeh terbukti dapat menghambat aktivitas lipid peroksidase yang dapat merusak hati tikus dengan meningkatkan antioksidan aktivitas enzimnya (Pulla Reddy & Lokesh, 1996). Dengan adanya efek antioksidan dari senyawa eugenol yang ada pada minyak cengkeh maka diperkirakan dapat mengurangi kerusakan organ hati yang dapat disebabkan oleh radikal bebas akibat efek samping penggunaan obat Levofloksasin. Oleh karena itu, penelitian

ini bertujuan menguji efek minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diberi Levofloksasin berdasarkan kadar Malondialdehid (MDA)

I.2 Rumusan Masalah

Pada dosis berapa minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) mampu menghambat terjadinya peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi levofloksasin?

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui dosis minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) mampu menghambat terjadinya aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi levofloksasin berdasarkan parameter kadar malondialdehid jaringan hati.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Cengkeh

II.1.1 Klasifikasi Tanaman Cengkeh

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Sub Kelas	: Monochlamydae
Bangsa	: Caryophyllales
Suku	: Caryophyllaceae
Famili	: Myrtaceae
Spesies	: <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Meer. & Perry

(Syamsuhidayat dan Hutapea. 1991).

II.1.2 Minyak Cengkeh

Minyak cengkeh merupakan minyak atsiri yang berasal dari tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*), yang banyak ditanam di Indonesia, India dan Madagaskar. Minyak cengkeh telah banyak dimanfaatkan sebagai pemberi aroma dan perasa pada berbagai makanan dan juga dimanfaatkan dalam campuran rokok kretek karena aroma dan rasanya yang kuat dan pedas, selain itu minyak cengkeh memiliki aktivitas biologis karena mengandung eugenol dengan kadar tinggi, yaitu sebagai antiseptik dan analgesik pada gigi dan mulut, antifungal, antibakteri, antioksidan, antikarsinogen dan anti radikal bebas (Prianto dkk 2013). Komite Ahli

Organisasi Pangan dan Pertanian (FAO) / Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk bahan tambahan makanan telah menetapkan asupan minyak cengkeh harian yang dapat diterima bersyarat 0-2,5 mg eugenol/ kg berat badan untuk manusia (Nagababu *et al.* 1995). Adapun beberapa manfaat dari cengkeh adalah (Pramod *et al.* 2010) :

- a. Antibakteri. Minyak cengkeh yang terdapat pada tunas tanaman cengkeh ditemukan efektif sebagai aktivitas antibakteri. Eugenol aktif melawan *Neisseria gonorrhoeae*, dengan konsentrasi hambat minimum 85-256 mg / L. Eugenol memiliki efek sinergis dengan antibiotik terhadap Gram-bakteri negatif. Dalam studi *in vivo*, pengobatan dengan eugenol menyebabkan penurunan yang signifikan dalam jumlah koloni pada tikus yang mengalami immunosupresi model kandidiasis oral dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diobati.
- b. Antikonvulsan. Aktivitas antikonvulsan fenyleugenol, benzyleugenol dan phenylethyleugenol merupakan turunan sintetis dari eugenol, tiga senyawa tersebut menunjukkan antikonvulsan yang signifikan memiliki aktivitas dalam tes kejang maksimal. Fenilugenol dan benzyleugenol ditemukan memiliki indeks terapeutik tinggi, sehingga studi ini menunjukkan bahwa eugenol dapat diambil sebagai molekul utama untuk pengembangan obat antikonvulsan baru.
- c. Anti-inflamasi. Eugenol menghambat siklogenase dan dengan demikian menghambat prostaglandin H sintase. Hal ini bisa jadi hasil

persaingan dengan asam arakidonat. Eugenol mampu melawan pelepasan mediator proinflamasi seperti interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α dan prostaglandin E2 dari makrofag dan karenanya berguna untuk peradangan akut pulpa gigi dan periodontitis apikalis sebagai anti-agen inflamasi. Eugenol juga bisa menghambat siklogenase-2 di makrofag. Studi *in vivo* oleh Rodrigues dan rekan kerja tentang efek ekstrak hidroalkohol dari cengkeh pada produksi sitokin pro-inflamasi oleh makrofag mencit menunjukkan bahwa minyak cengkeh (200 mg/kg) menyebabkan penghambatan sitokin karena adanya eugenol, yang memberikan aktivitas anti-inflamasi.

Tabel 1. Kandungan senyawa kimia minyak cengkeh

Kandungan Senyawa Kimia	Persentase (%)
Methyl salicylate	0,04-0,16
Chavicol	0,13-0,18
Eugenol	77,32-82,36
α -copaene	0,17-0,27
Methyl eugenol	0,04-0,08
β -caryophyllene	5,34-8,64
Iso-eugenol	0,02-0,24
α -humulene	0,65-1,04
Eugenyl acetate	6,61-10,55
Caryophyllene oxide	0,06-0,32

Sumber : Gaylor, R., Michel, J., Thierry, D., Panja, R., Fanja, F., Pascal, D. Bud, leaf and stem essential oil composition of *Syzygium aromaticum* from Madagascar, Indonesia and Zanzibar. *International Journal of Basic and Applied Sciences*. 2013.

Penyusun utama minyak cengkeh adalah eugenol (70-90%), asetil eugenol (2-17%), dan β -caryophyllen (5-12%). Minyak cengkeh bisa didapatkan dari bagian lain dari pohon, seperti pucuk, batang, ataupun daun. Kandungan eugenol minyak cengkeh tergantung dari kondisi cengkeh dan

pada metode distilasi (Yuwono et al, 2002).

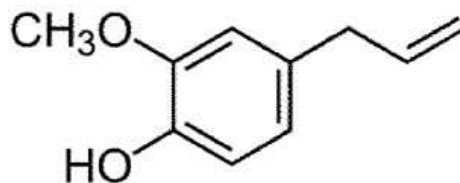
Umumnya, isolasi minyak bunga cengkeh dilakukan dengan metode distilasi uap dan distilasi air. Berdasarkan penelitian, isolasi dengan distilasi uap menghasilkan kandungan eugenol yang lebih tinggi pada minyak cengkeh dibandingkan dengan isolasi menggunakan metode distilasi air (Guan *et al.* 2007).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zulfadly (2020), aktivitas antioksidan minyak cengkeh melalui metode *2,2 Diphenyl-1 Picrylhydrazyl* (DPPH) menunjukkan bahwa minyak cengkeh memiliki senyawa yang berperan sebagai senyawa antioksidan dengan sifat sangat kuat (nilai $IC_{50}<50$) yaitu 35,06 ppm. Berikut hasil uji antioksidan menggunakan metode DPPH.

Tabel 2. Hasil pengukuran DPPH minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) (Zulfadly, 2020)

Konsentrasi (ppm)	Rerata %Inhibisi	IC_{50} (ppm)
10 ppm	21,39 %	
20 ppm	31,99%	
30 ppm	44,24%	35,06 ppm
40 ppm	54,11%	
50,0 ppm	68,74%	

Eugenol memiliki rumus struktur $C_{10}H_{12}O_2$, berat molekul 164.20 g/mol, density 1.06 g/cm³, titik didih 256° C (529 K, 493° F), titik leleh -9° C (264 K, 16° F) titik beku 10.3° C (Julianto, 2016). Eugenol adalah fenol fenil propanoid aromatik yang terkandung dalam cengkeh yang dapat memberikan efek ganda pada stress oksidatif yaitu dapat bereaksi sebagai agen antioksidan atau prooksidan (Bezerra *et al.* 2017).

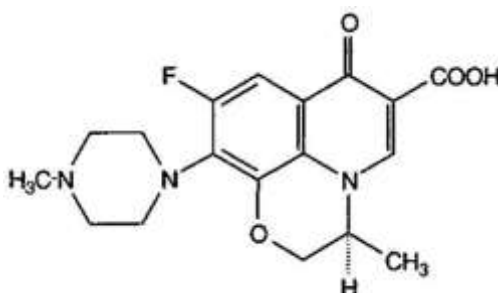


Gambar 1. Struktur eugenol (Julianto, 2016)

II.2 Levofloksasin

Levofloksasin adalah antibiotik golongan fluorokuinolon dan merupakan isomer optik S- (-) ofloxacin. Levofloksasin memiliki spektrum efek antibakteri yang luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, serta patogen tertentu lainnya seperti *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* dan *Mycobacteria spp.* Levofloxacin secara signifikan lebih aktif melawan bakteri patogen daripada R- (+) — ofloxacin (Fish dan Chow, 1997).

Levofloksasin merupakan turunan asam karboksilat piridin yang secara struktural terkait dengan asam nalidixat dan agen antibakteri kuinolon berfluorinasi yang lebih baru. Ofloxacin, senyawa induk, adalah campuran rasemat isomer S- (-) dan R- (+) yang menghasilkan keberadaan gugus metil di 3-karbon posisi cincin oksazin. Levofloksasin dibedakan dari ofloxacin karena merupakan S- (-) murni isomer ofloxacin. Levofloksasin larut bebas dalam asetat glasial asam dan kloroform, dan sedikit larut dalam air (Fish dan Chow, 1997).



Gambar 2. Struktur levofloksasin (Fish dan Chow, 1997)

II.2.1 Mekanisme Kerja

Levofloksasin bekerja dengan menghambat enzim DNA *gyrase*, sehingga mengakibatkan kerusakan rantai DNA. DNA *gyrase* merupakan suatu enzim topoisomerase tipe II yang sangat diperlukan oleh bakteri untuk replikasi, transkripsi dan perbaikan DNA. Topoisomerase DNA adalah kelas enzim yang mengubah topologi DNA dengan mengkatalis reaksi yang disebut superkoil. Enzim DNA *gyrase* terdiri atas dua α - subunit, dikodekan dengan gen *gyrA* dan dua β -subunit. α -subunit, dikodekan dengan gen *gyrB*,. Fluorokuinolon menghambat α -subunit DNA *gyrase* sehingga menghasilkan penghambatan replikasi dan transkripsi DNA bakteri (North *et al.* 1998).

II.2.2 Farmakokinetik

Levofloksasin cepat diserap dari saluran gastrointestinal dengan waktu konsentrasi plasma maksimum (T_{max}) berkisar antara 0,8 sampai 2,4 jam setelah pemberian levofloxacin 50 mg ke 1000 mg. Konsumsi levofloksasin bersamaan dengan makanan ternyata memiliki pengaruh memperpanjang waktu untuk mencapai t_{max} hampir 1 jam dan sedikit menurunkan C_{max} 14%. Bioavailabilitas absolut dari tablet levofloksasin adalah 99% atau lebih besar. Levofloksasin diekskresikan sebagian besar tidak berubah dalam urin. Urin dari individu yang menerima levofloksasin 500 mg dua kali setiap hari diperiksa secara mikroskopis untuk mengetahui adanya kristal levofloksasin; tidak ada kristal yang terdeteksi pada sampel manapun pada konsentrasi levofloksasin urin 60 sampai 1100mg/L (Fish

dan Chow, 1997).

II.2.3 Efek Samping Levofloksasin Terhadap Hati

Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang memiliki aktivitas melawan *Mycobacterium tuberculosis* secara in vitro pada manusia dimana levofloksasin berpotensi efektif untuk mengobati infeksi tuberculosis laten setelah terpapar multidrug-resisten tuberculosis (MDR TB) terhadap obat lini pertama, sehingga jangka waktu penggunaan levofloksasin tidak singkat (Benjamin, 2017; Nelson *et al.* 2007). Antibiotik fluorokuinolon akan menginduksi hepatotoksi melalui produksi spesies oksigen reaktif dalam hati ketika proses metabolisme obat yang menginduksi kerusakan DNA, kerusakan mitokondria, dan regulasi gen sehingga menyebabkan kerusakan hepatoseluler (Deshpande *et al.* 2008). Meskipun mekanisme yang tepat tentang hepatotoksisitas yang diinduksi oleh obat levofloksasin belum diketahui tetapi kerusakan DNA mitokondria (mtDNA) dicurigai penyebab hepatotoksisitas tersebut (Schloss *et al.* 2018).

II.3 Hati

II.3.1 Anatomi Hati

Hati adalah organ berwarna merah kecokelatan (karena berisi darah) dengan tekstur lunak dan merupakan salah satu kelenjar terbesar di tubuh dengan berat sekitar 1500 gram. Pada bayi ukuran relatif besar dan mengisi 2/5 volume rongga perut. Sebagai kelenjar, hati mengeluarkan empedu yang penting untuk proses pencernaan makanan berlemak. Disamping itu, sel-sel hati juga mengeluarkan unsur-unsur makanan ke dalam aliran darah

sebagai hasil proses metabolisme zat makanan yang diangkut *vena porta* dari usus. Hati terletak di bagian teratas dalam rongga perut sebelah kanan di bawah diafragma yang terlindung oleh tulang-tulang iga (Wibowo, 2008).

Dibawah mikroskop tampak jaringan hati terdiri atas kumpulan sel-sel yang tersusun dalam lobulus yang teratur. Darah mengalir melalui deretan sel hati sambil melepaskan “isi”nya berupa makanan yang diserap oleh oksigen, lalu menyatu kembali pada pembuluh balik (vena) yang terdapat di tengah lobulus tersebut selanjutnya dialirkan ke jantung (Wibowo, 2008).

Empedu yang dihasilkan sel hati dialirkan oleh pembuluh empedu (*bile duct*). Saluran yang paling besar, hasil gabungan saluran-saluran kecil, disebut ductus hepaticus (*hepatic duct*). Empedu yang dihasilkan akan disalurkan oleh ductus hepaticus untuk selanjutnya disimpan dalam kandung empedu bila sedang tak dibutuhkan atau melalui ductus choledochus (*common bile duct*) ke duodenum pada saat yang bersangkutan makan lemak (Wibowo, 2008).

II.3.2 Fungsi Hati

Fungsi hati bersangkutan dengan metabolisme tubuh, khususnya mengenai pengaruhnya atas makanan dan darah. Hati merupakan pabrik kimia terbesar dalam tubuh, dalam hal menjadi “perantara metabolisme”, artinya hati mengubah zat makanan yang diabsorpsi dari usus yang disimpan disuatu tempat di dalam tubuh, guna dibuat sesuai pemakaiannya di dalam jaringan. Hati juga mengubah zat buangan dan bahan racun agar

mudah untuk ekresi ke dalam empedu dan urin. Adapun beberapa fungsi hati yaitu glikogenik, sekresi empedu, pembentukan ureum, kerja atas lemak, penyimpanan dan penyebaran berbagai bahan, termasuk glikogen, lemak, vitamin, dan besi. Vitamin A dan D yang dapat larut dalam lemak disimpan di dalam hati serta berfungsi membantu mempertahankan suhu tubuh (Pearce, 2011).

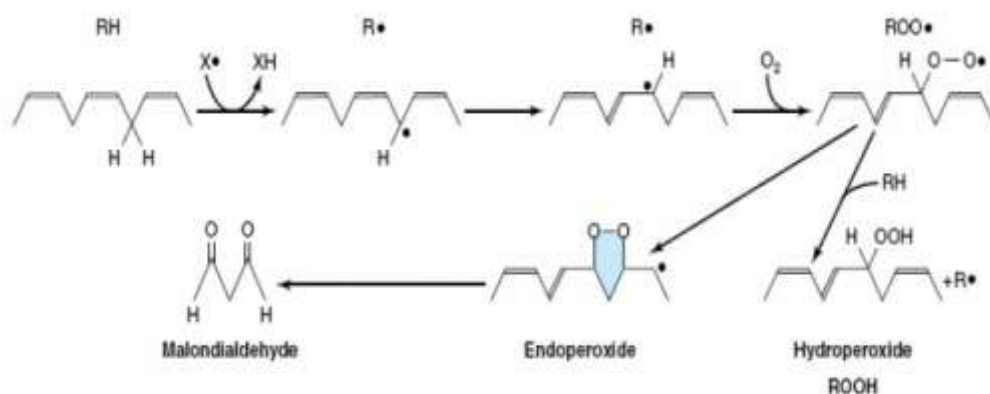
II.4 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid adalah reaksi berantai yang dimulai dengan abstraksi hidrogen atau penambahan suatu radikal oksigen yang mengakibatkan kerusakan oksidatif asam lemak tak jenuh ganda (PUFA; Poly Unsaturated Fatty Acid). Asam lemak tak jenuh ganda lebih sensitif daripada asam lemak jenuh, hal ini jelas terlihat dari rantai metilen (RH) yang diaktifkan merupakan lokasi target. Adanya ikatan rangkap yang berdekatan dengan gugus metilen membuat ikatan metilen C-H lebih lemah dan oleh karena itu, hidrogen lebih rentan terhadap abstraksi hidrogen. Elektron yang tidak berpasangan dengan karbon akan membentuk radikal yang berpusat pada karbon lalu distabilkan oleh molekul yang disusun kembali pada ikatan rangkap membentuk dienaterkonjugasi yang kemudian bergabung dengan oksigen untuk membentuk radikal peroksil. Radikal peroksil itu sendiri mampu mengabstraksi atom hidrogen dari asam lemak tak jenuh ganda lainnya dan memulai reaksi berantai pada oksigen molekuler sehingga dengan cepat menambah radikal yang berpusat pada karbon (R) yang dalam proses ini, menghasilkan radikal peroksi lipid (ROO). Dekomposisi

peroksidasi lipid dikatalisis oleh kompleks logam transisi yang menghasilkan alkoksi (RO) atau hidroksil (HO). Banyak produk peroksidasi lipid seperti hidroperoksida atau produknya turunan aldehida menghambat sintesis protein, kerja makrofag darah, dan perubahan sinyal kemotaktik dan aktivitas enzim (Catala, 2012).

II.5 Malondialdehid

Malondialdehid (MDA) merupakan senyawa dialdehid yang memiliki tiga karbon yang reaktif dan merupakan produk akhir peroksidasi lipid didalam membran sel (Kregel dan Zhang, 2007). Selain terdapat pada membran plasma, MDA juga terdapat di dalam jaringan atau organ tubuh misalnya hati. Jumlah kadar produk peroksidasi lipid yang meningkat di hati dapat menyebabkan kerusakan sel hati menuju endotel pembuluh darah hingga dapat merusak organ atau jaringan lain (Haggag *et al.* 2014).



Gambar 3. Mekanisme Pembentukan MDA (Murray, 2003)

Sejumlah penelitian mengatakan bahwa MDA merupakan komponen pengukuran terhadap peroksidasi lipid yang akurat dan bersifat stabil. Pengukuran MDA dibandingkan produk peroksidasi lipid yang lain adalah metode yang lebih murah karena bahan yang digunakan lebih mudah

didapat (Ayala, 2014).



Gambar 4. Struktur MDA (Slatter *et al.* 2000)

Pengukuran kadar MDA sebagai indikator peroksidasi lipid dapat dilakukan dengan metode TBARs (Thiobarbituric Acid Reactive Substance). Prinsip metode ini berdasarkan dengan terbentuknya senyawa kompleks berwarna merah muda antara MDA dan TBA (Asam Tiobarbiturat). TBA akan bereaksi dengan gugus karbonil dari MDA, yaitu satu molekul MDA akan berikatan dengan dua molekul TBA sehingga akan membentuk senyawa merah muda tersebut yang akan diukur serapannya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 532 nm yang sebanding dengan tingkat oksidasi lipid (Capeyron *et al.* 2002).