

SKRIPSI

**UJI PROTEKTIF MINYAK JINTAN (*Nigella sativa*)
TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID YANG
DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN PADA JARINGAN
HATI TIKUS**

**THE PROTECTIVE EFFECT OF BLACK CUMIN OIL
(*Nigella sativa*) ON LEVOFLOXACIN-INDUCED LIPID
PEROXIDATION ACTIVITY IN RAT LIVER TISSUE**

Disusun dan diajukan oleh

YULITA CHRISMENSI PATIMANG

N011 17 1038



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

**UJI PROTEKTIF MINYAK JINTAN (*Nigella sativa*) TERHADAP
AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN
PADA JARINGAN HATI TIKUS**

**THE PROTECTIVE EFFECT OF BLACK CUMIN OIL (*Nigella sativa*) ON
LEVOFLOXACIN-INDUCED LIPID PEROXIDATION ACTIVITY IN RAT
LIVER TISSUE**

SKRIPSI

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

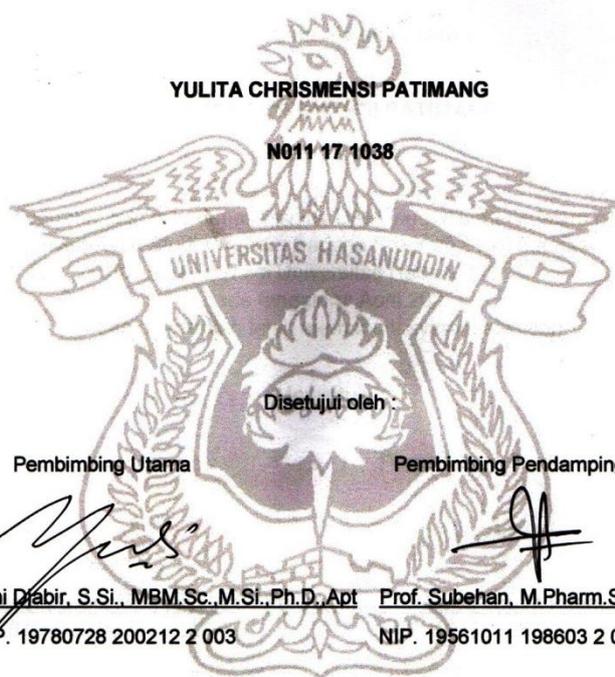
**YULITA CHRISMENSI PATIMANG
N011171038**

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

**UJI PROTEKTIF MINYAK JINTAN (*Nigella sativa*) TERHADAP
AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN
PADA JARINGAN HATI TIKUS**

YULITA CHRISMENSI PATIMANG

N011 17 1038



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

NIP. 19780728 200212 2 003

NIP. 19561011 198603 2 002

Pada tanggal :20 April 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI PROTEKTIF MINYAK JINTAN (*Nigella sativa*) TERHADAP
AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID YANG DIINDUKSI LEVOFLOKSASIN
PADA JARINGAN HATI TIKUS**

Disusun dan diajukan oleh :

YULITA CHRISMENSI PATIMANG

N011 17 1038

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

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


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


Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002

Ketua Program Studi S1 Farmasi,

Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


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

NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yulita Chrismensi Patimang
NIM : N011171038
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Uji Protektif Minyak Jintan (*Nigella sativa*) Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid yang Diinduksi Levofloksasin Pada Jaringan Hati Tikus"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan orang lain, bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 20 April 2021



Penulis,

Yulita Chrismensi Patimang

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas perkenaanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Uji Protektif Minyak Jintan (*Nigella sativa*) Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid yang Diinduksi Levofloksasin Pada Jaringan Hati Tikus ” ini sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi program S1 pada program studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Kedua orang tua penulis, Ayahanda Saleh dan Ibunda Yuli yang senantiasa mendukung dan memotivasi penulis, selalu ada dalam setiap kondisi baik suka dan duka, mendukung dalam pemenuhan biaya. Terima kasih untuk cintanya yang tak terhingga kepada penulis. Terima kasih juga kepada saudara-saudara penulis, Kakak Rina, Robin, Salma, Rudi dan Adek Jernita dan Risal yang selalu memohonkan kelancaran dan memberi semangat. Terima kasih untuk setiap pihak keluarga.

Penulis juga mengucapkan dengan tulus rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dosen Pembimbing penulis, Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Bapak Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan ilmunya kepada penulis menyelesaikan skripsi ini.
2. Dekan, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II dan Wakil Dekan III Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

3. Tim Penguji, Ibu Prof.Dr. Sartini, M.Si.,Apt. dan Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
4. Penasehat Akademik yang terhormat Bapak Syaharuddin, M.Si.,Apt. yang penulis anggap sebagai orang tua dikampus yang senantiasa memberikan bimbingan dan nasehat dari awal perkuliahan hingga penyelesaian tugas akhir.
5. Bapak/ Ibu Dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan ilmu, nasehat, dan pengalaman selama penulis menjalani perkuliahan, juga kepada pegawai staf yang telah membantu penulis.
6. Seluruh Laboran Laboratorium yang membantu penulis dalam proses penelitian.
7. Teman-teman angkatan 2017 di Fakultas Farmasi yang boleh membagikan semangat juangnya bersama untuk menyelesaikan pendidikan S1.
8. Teman-teman PMKO FILADELFIA MIPA_Farmasi UNHAS yang boleh mendoakan dan terus menyemangati penulis.
9. Teman-teman El-Shaddai dan Holy-holy yang terus mendoakan dan membagikan semangat juangnya bagi penulis.
10. Rekan-rekan penelitian, Aminah, Riska dan Syafira serta seluruh tim asisten Kimia Klinik Farmasi yang terus mendoakan dan mendukung penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga perlu saran dan kritik dari semua pihak. Kiranya skripsi ini dapat memberi manfaat untuk kita semua.

Makassar, 20 April 2021



Yulita Chrismensi Patimang

ABSTRAK

YULITA CHRISMENSI PATIMANG. Uji Protektif Minyak Jintan (*Nigella sativa*) Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid yang Diinduksi Levofloksasin Pada Jaringan Hati Tikus. Dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Subehan.

Penggunaan levofloksasin dalam jangka waktu panjang dapat meningkatkan produksi radikal oksigen yang dapat memicu peroksidasi lipid. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek minyak jintan (*Nigella sativa*) terhadap aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi levofloksasin. Hewan uji tikus (n=20) dibagi dalam 5 kelompok: kelompok kontrol sehat, kontrol negatif yang diberi suspensi levofloksasin tanpa minyak jintan hitam, serta kelompok perlakuan yang diberi minyak jintan 1 ml/kgbb, 2 ml/kgbb atau 4 ml/kgbb diikuti dengan pemberian suspensi levofloksasin. Setelah perlakuan selama 28 hari, dilakukan pengambilan organ hati lalu diukur kadar MDA (Malondialdehid) menggunakan spektrofotometer visible 531 nm. Dari hasil pengukuran didapatkan rata-rata kadar MDA pada kelompok kontrol sehat yakni $22,4 \pm 3,585$ ng/ml, kelompok yang diberi levofloksasin $72,2 \pm 4,730$ ng/ml, kemudian kelompok yang diberi minyak jintan dengan dosis 1 ml/kgbb, 2 ml/kgbb, 4 ml/kgbb diikuti suspensi levofloksasin secara berturut-turut didapatkan hasil $20,11 \pm 1,423$ ng/ml, $28,2 \pm 1,329$ ng/ml, $90,3 \pm 18,362$ ng/ml. Disimpulkan bahwa pemberian minyak jintan 1 ml/kgbb dan 2 ml/kgbb secara signifikan menghambat aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi levofloksasin.

Kata kunci : Minyak Jintan, *Nigella sativa*, Levofloksasin, Peroksidasi lipid, MDA, Hati

ABSTRACT

YULITA CHRISMENSI PATIMANG. The Protective Effect of Black Cumin Oil (*Nigella sativa*) on Levofloxacin-Induced Lipid Peroxidation Activity in Rat Liver Tissue. Supervised by Yulia Yusrini Djabir and Subehan.

Long-term use of levofloxacin increases the production of oxygen radicals, which can trigger lipid peroxidation. This study was conducted to determine the effect of black cumin oil (*Nigella sativa*) administration on the liver lipid peroxidation activity of rats induced by levofloxacin. Rats (n=20) were divided into 5 groups: healthy control group, negative control group which was given levofloxacin suspension without black cumin oil treatment, and the treatment groups that were given 1 ml/kgbw, 2 ml/kgbw or 4 ml/kgbw of cumin oil followed by levofloxacin suspension. After 28 days of treatment, the livers were collected and the MDA(Malondialdehyde) levels were measured using spectrophotometer at 531 nm. It was found that MDA level in the healthy control group was 22.4 ± 3.585 ng/ml, the levofloxacin group was 72.2 ± 4.730 ng/ml, and the cumin oil groups 20.11 ± 1.423 ng/ml, 28.2 ± 1.29 ng/ml, 90.3 ± 18.362 ng/ml for 1 ml/kgbw, 2 ml/kgbw, 4 ml/kgbw doses. It was concluded that the administration of 1 ml/kgbw and 2 ml/kgbw of cumin oil significantly reduced the lipid peroxidation activity induced by levofloxacin in the rat livers.

Keywords: Black Cumin Oil, *Nigella sativa*, Levofloxacin, Lipid Peroxidation, MDA, Liver

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Tanaman Jintan Hitam	4
II.1.1 Klasifikasi Tanaman	4
II.1.2 Morfologi Tanaman	5
II.1.3 Nama lain	5
II.1.4 Kandungan Kimia	5
II.1.5 Manfaat Tanaman	6
II.2 Levofloksasin	6
II.2.1 Mekanisme Kerja	7
II.2.2 Farmakokinetik	7
II.2.3 Efek Levofloksasin Terhadap Hati	8
II.3 Hati	9
II.4 Peroksidasi Lipid	10
II.5 Malondialdehid (MDA)	10
II.6 Tikus	11
BAB III METODE PENELITIAN	12

III.1	Waktu dan Lokasi Penelitian	12
III.2	Alat dan Bahan	12
II. 3	Metode Kerja	13
II.3.1	Penyiapan Hewan Uji	13
II.3.2	Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	13
II.3.3	Penyiapan Minyak Jintan Hitam	13
II.3.4	Perhitungan Dosis Levofloksasin	14
II.3.5.	Pembuatan Suspensi Levofloksasin	15
II.4	Prosedur Percobaan	16
II.4.1	Perlakuan Hewan Uji	16
II.4.2	Pengambilan Sampel Organ Hati	17
II.5	Pembuatan Larutan Kurva Baku	17
II.5.1	Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	17
II.5.2	Pembuatan Larutan Asam Tiobarbiturat (TBA) 1%	17
II.5.3	Pembuatan Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4	18
III.6	Pengukuran Kurva Baku	18
III.7	Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)	19
III.8	Analisis Statistik	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		21
BAB V PENUTUP		27
V.1.	Kesimpulan	27
V.2.	Saran	27
DAFTAR PUSTAKA		28

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Konversi dosis manusia ke hewan berdasarkan luas permukaan tubuh	15
2. Hasil pengukuran kadar malondialdehid hati tikus yang diinduksi levofloksasin	22
3. Tabel hasil analisis statistik distribusi sampel menggunakan metode <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	48
4. Tabel hasil analisis statistik menggunakan <i>One Way Anova</i>	48
5. Tabel hasil analisis <i>Statistic Posthoc test</i>	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman Jintan Hitam (<i>Nigella Sativa</i>)	4
2. Struktur Levofloksasin	6
3. Grafik Rata-Rata Kadar MDA Hati	23
4. Proses Adaptasi Hewan Uji	50
5. Proses Penimbangan NaCMC Dan Levofloksasin	50
6. Penyiapan Sampel Minyak Jintan Hitam Dan Minyak Jagung	51
7. Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	51
8. Pemberian Larutan Uji Secara Oral	51
9. Proses Pembedahan Dan Pengambilan Organ	52
10. Proses Pembilasan Organ Dalam	52
11. Proses Penimbangan Organ Hati	52
12. Proses Penggerusan Organ Hati Dan Penambahan PBS PH 7,4	52
13. Sampel Organ Hati Yang Akan Disentrifuse	53
14. Proses Sentrifuse Organ Hati	53
15. Proses Pemanasan Organ Yang Telah Ditambahkan TBA 1% Dan TCA 10%	53
16. Sampel Organ Hati Yang Akan Diukur Pada Spektrofotometri UV-Vis	53
17. Proses Pembuatan Kurva Standar	54
18. Alat Spektrofotometri UV-Vis	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	33
2. Skema Kerja Pengukuran Kurva Baku	35
3. Perhitungan Dosis	36
4. Hasil Pengukuran Absorbansi Tiap Kelompok Perlakuan	38
5. Grafik Kurva Standar	43
6. Perhitungan Nilai X dan Kadar MDA	44
7. Hasil Analisis Statistik	48
8. Dokumentasi Penelitian	50
9. Hasil Pemeriksaan GC-MS Minyak Jintan Hitam	55
10. Kode Etik Penelitian	59

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Jintan hitam (*Nigella sativa*) adalah tanaman dalam keluarga *Ranunculaceae* yang tumbuh di daerah mediterania dan kebanyakan di Asia Barat (Mardisiswi *et al.*, 2018). Kandungan minyak tak jenuh dan flavonoid dari minyak biji jintan hitam ini berkontribusi terhadap khasiat biji jintan hitam sebagai antihiperlipidemia, dimana minyak jintan hitam ditemukan dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan HDL (*High Density Lipoprotein*) secara signifikan pada subjek hiperlipidemia (Rashidmayvan *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya menunjukkan minyak jintan hitam 1 ml/kgbb bermanfaat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar trigliserida pada tikus dislipidemia (Albugis, 2019; Effendy, 2019). Selain itu minyak jintan telah dibuktikan memiliki efektivitas dalam proses penyembuhan luka (Yusuf, 2014) dan memiliki LD50 yang tinggi yakni pada penggunaan dosis 2 ml/kgbb pada tikus tidak menyebabkan perubahan level enzim hepatic seperti ALT (*Alanine Aminotransferase*), AST (*Aspartate Aminotransferase*) dan GSH (*Glutathione*) maupun integritas organ serta memiliki sifat antioksidan yang baik (Zaoui *et al.*, 2002; Akinwumi *et al.*, 2020).

Bahkan, beberapa penelitian telah membuktikan adanya potensi penggunaan minyak jintan hitam sebagai antikanker dan antioksidan

karena mengandung *thymoquinone* (Bourgou *et al.*, 2012). Hasil penelitian Hashem *et al* (2017) juga telah membuktikan bahwa minyak jintan memiliki efek hepatoprotektif karena adanya aktivitas genoprotektif dan radikal bebasnya. Hal ini digambarkan dari hasil penelitian yang menunjukkan pemberian minyak jintan pada hewan uji yang diberi karbendazim atau mancozeb telah meminimalkan peningkatan enzim hati, peroksidasi lipid, kerusakan DNA serta frekuensi penyimpangan kromosom (Hashem *et al.*, 2017).

Walaupun telah terbukti terdapat beberapa kandungan berkhasiat dan dapat bertindak sebagai hepatoprotektif (Paul *et al.*, 2019; Hashem *et al.*, 2017; Akinwumi *et al.*, 2020), namun saat ini belum ada penelitian mengenai uji protektif minyak jintan terhadap aktivitas peroksidasi lipid yang ditimbulkan oleh levofloksasin.

Levofloksasin adalah obat antimikroba golongan fluorokuinolon yang efektif dalam pengobatan infeksi pneumokokus dan menjadi lini kedua dalam penanganan TB MDR (*Tuberculosis-Multi Drug Resistant*) (Orzol *et al.*, 2017; Samadpanah *et al.*, 2020; WHO, 2019). Levofloksasin merupakan pilihan antibiotik yang digunakan untuk mengatasi penyakit tuberkulosis yang resisten terhadap obat lini pertama sehingga jangka waktu penggunaannya tidak singkat yakni durasi terapi obat selama 18-20 bulan (Nelson *et al.*, 2007; WHO, 2019). Dengan jangka waktu penggunaan yang lama tersebut, resiko kerusakan organ tubuh semakin meningkat karena golongan obat fluorokuinolon

dapat menginduksi pembentukan singlet oksigen dan anion superoksida (Umesawa *et al.*, 1997).

Beberapa kasus terjadinya gagal hati akut dan respon idiosinkratik pada hati dihubungkan dengan pemakaian levofloksasin (Orman, 2011; Clinical and Research Information Drug, 2014). Telah dilaporkan juga beberapa kasus pemberian levofloksasin dapat menyebabkan hepatotoksisitas serta deskuamasi pada kulit (Schloss *et al.*, 2018; Gill *et al.*, 2019). Efek samping levofloksasin pada hati dapat juga muncul karena levofloksasin mempengaruhi aktivitas enzim peroksidase dan peroksidasi lipid (Orzol *et al.*, 2017, Samadpanah *et al.*, 2020). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mencari bahan yang memiliki efek protektif terhadap peningkatan aktivitas peroksidasi lipid pada hati tikus yang diinduksi levofloksasin.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dapat bersifat protektif terhadap aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi levofloksasin.

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek protektif Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap aktivitas peroksidasi lipid hati tikus yang diinduksi levofloksasin berdasarkan parameter kadar malondialdehid hati dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Jintan Hitam

Jintan hitam (*Nigella sativa*) adalah suatu tanaman asli daerah mediterania namun juga terdapat di beberapa negara seperti Arab Saudi, Afrika Utara dan sebagian Asia Barat (Mardisiswi *et al.*, 2018). Tanaman ini sejak dulu telah dikenal oleh masyarakat. Biji dari tanaman ini mengandung senyawa berkhasiat yang dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Di Indonesia tanaman ini populer sebagai rempah-rempah dan juga sebagai tanaman obat tradisional (Ali, 2004).

II.1.1 Klasifikasi Tanaman

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Sub divisi : Spermatophyta

Kelas : Magnoliosida

Ordo : Ranunculales

Famili : Ranunculaceae

Genus : *Nigella* L.

Spesies : *Nigella Sativa* L.



Gambar 1. Jintan hitam (*Nigella sativa*)
(Djoko,1952)

II.1.2 Morfologi Tanaman

Jintan hitam memiliki tinggi ± 30 meter, yang tumbuh di daerah mediterania dan kebanyakan di Asia Barat (Mardisiswi *et al.*, 2018). Tanaman jintan hitam memiliki buah yang berbentuk bumbung yang di dalamnya terdapat biji. Daun jintan hitam bentuknya runcing, bercabang dan bergaris. Bunga tanaman jintan hitam memiliki bunga yang beraturan yang memiliki warna biru pucat, putih, merah muda, ungu muda dan kuning (Djoko, 1952).

II.1.3 Nama lain

Di Indonesia *Nigella sativa* dikenal sebagai tanaman jintan hitam, sedangkan dalam bahasa Inggris dengan sebutan *black seed*, *black cumin*, *black caraway* dan *nutmeg flower*. Adapun di Arab Saudi tanaman ini dikenal dengan sebutan Al-habbah Al Sawda (Salama *et al.*, 2010).

II.1.4 Kandungan Kimia

Minyak jintan hitam mengandung komponen utama yaitu *thymoquinone* (Ramadheni *et al.*, 2014) yang merupakan suatu antioksidan, yakni bersifat proteksi terhadap hepatotoksisitas (Ebrahim *et al.*, 2019; Mabrouk *et al.*, 2016). Selain itu kandungan tanaman jintan hitam terdiri atas asam amino, protein, karbohidrat, minyak atsiri, alkaloid,

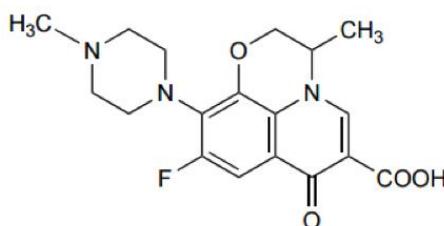
saponin. Namun *thymoquinone* adalah senyawa yang berperan secara farmakologi (Ramadheni *et al.*, 2014). Adapun biji jintan hitam banyak mengandung *thymoquinone* yang dapat bertindak sebagai nefrotoksisitas dan hepatoksisitas ((Paul *et al.*, 2019; Hashem *et al.*, 2017; Akinwumi *et al.*, 2020).

II.1.5 Manfaat Tanaman

Tanaman jintan hitam secara tradisional banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat herbal karena telah terbukti dapat berperan sebagai antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antioksidan dan efek neuroprotektif (Fahmy *et al.*, 2014; Al-Ghamdi, 2015).

Biji jintan hitam diketahui memiliki aktivitas kolerektik (El-Dakhkhany, 1982). Selain itu pemberian minyak jintan hitam dapat bertindak sebagai hepatoprotektif terhadap hepatoksisitas akibat pemberian isoniazid pada tikus (Paul, 2019) dan juga mampu mengurangi kerusakan jaringan hepar induksi cisplatin pada hewan uji (Alkadri *et al.*, 2019).

II.2 Levofloksasin



Gambar 2. Struktur Levofloksasin

Levofloksasin adalah obat antimikroba golongan fluorokuinolon yang efektif dalam pengobatan infeksi pneumokokus (Orzol *et al.*, 2017, Samadpanah *et al.*, 2020). Selain itu antibiotika golongan ini dianggap lebih cepat dan efektif dalam pengobatan demam tifoid dibandingkan obat-obat yang dulunya menjadi lini pertama (WHO, 2003).

Levofloksasin memiliki spektrum luas sehingga dapat digunakan untuk bakteri gram positif dan gram negatif (Setiabudi, 2007). Selain itu levofloksasin digunakan untuk mengobati infeksi akibat bakteri yang terjadi di saluran pernapasan, saluran kencing, kulit, infeksi tulang dan sendi (Almuktisi *et al.*, 2010).

II.2.1 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja levofloksasin yakni menghambat DNA gyrase bakteri (DNA topoisomerase II), sehingga terjadi penghambatan replikasi dan transkripsi DNA (Tjay *et al.*, 2007). DNA topoisomerase II dimiliki oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan target dari golongan obat flouroquinolon (Aubry *et al.*, 2004).

II.2.2 Farmakokinetik

Konsentrasi maksimum dalam plasma pada levofloksasin dicapai dalam 1 sampai 2 jam setelah pemberian oral. Bioavailabilitas dari tablet

levofloksasin 500 mg dan 750 mg adalah sekitar 99%. Levofloksasin juga berpenetrasi ke dalam jaringan paru-paru. Konsentrasi dalam jaringan paru-paru umumnya 2-5 kali lipat lebih tinggi dari konsentrasi plasma dan berkisar antara 2,4 hingga 11,3 µg/g selama 24 jam setelah dosis tunggal 500 mg oral (Sweetman, 2009).

Levofloksasin dimetabolisme sebagai D- ofloxacin. Levofloxacin dimetabolisme dan diekskresikan di urin dalam keadaan yang sama. Pada administrasi oral, 87% ditemukan di urin dalam waktu 48 jam, dan ditemukan di feses <4% dalam waktu 72 jam. Kurang dari 5% dari dosis yang diberikan ditemukan dalam urin sebagai metabolit desmethyl dan N-oksida, satu-satunya metabolit yang diidentifikasi pada manusia (Sweetman, 2009).

Levofloxacin dieskresikan sebagian besar sebagai obat yang tidak berubah dalam urin. Waktu paruh eliminasi plasma berkisar antara 6 hingga 8 jam setelah pemberian dosis secara oral atau intravena. Rata-rata kecepatan waktu pembersihan levofloxacin dalam tubuh manusia adalah 144-226 mL/min, sedangkan pembersihan pada renal berkisar antara 96-142 mL/min (Sweetman, 2009).

II.2.3 Efek Levofloksasin Terhadap Hati

Levofloksasin merupakan pilihan antibiotik yang digunakan untuk mengatasi penyakit tuberkulosis yang resisten terhadap obat lini pertama sehingga jangka waktu penggunaannya tidak singkat (Nelson *et al.*,

2007). Dengan jangka waktu penggunaan yang lama tersebut, resiko kerusakan organ tubuh semakin meningkat karena golongan obat fluorokuinolon dapat menginduksi pembentukan singlet oksigen dan anion superoksida (Umesawa *et al.*, 1997). Mekanisme fluorokuinolon menginduksi hepatotoksik melalui pembentukan radikal oksidatif dalam hati ketika proses metabolisme obat yang menginduksi kerusakan DNA, kerusakan mitokondria, dan regulasi gen sehingga menyebabkan kerusakan hepatoseluler (Deshpande *et al.*, 2008). Bahkan diketahui bahwa penyakit gagal hati akut dan respon idiosinkratik pada hati dapat dipicu oleh obat dari golongan fluorokuinolon ini yakni termasuk diantaranya levofloksasin (Orman, 2011; Clinical and Research Information Drug, 2014).

II.3 Hati

Hati adalah organ kelenjar terbesar dengan berat kira-kira 1200-1500 gram. Terletak di abdomen kuadrat kanan atas menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu. Secara mikroskopis, hati tersusun oleh banyak lobulus dengan struktur serupa yang terdiri dari hepatosit, saluran sinusoid yang dikelilingi oleh endotel vaskuler dan sel kupffer yang merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial (Sherlock *et al.*, 2002; Dufour, 2006). Semua zat gizi (kecuali lemak) yang diabsorpsi dari saluran pencernaan pada awalnya dibawa pertama kali ke hepar oleh sistem vena porta (Guyton *et al.*, 2012).

II.4 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid pada umumnya terjadi di membran sel yakni pada asam lemak tak jenuh PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*) akibat adanya stress oksidatif (Revianti *et al.*, 2007). Adanya peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan ketidakseimbangan antara oksigen dan antioksidan yang ada dalam tubuh selanjutnya akan menimbulkan stress oksidatif yakni ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan sehingga akan menimbulkan potensi kerusakan sel dan menyebabkan penyakit (McCord, 2000).

II.5 Malondialdehid (MDA)

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa dialdehid yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, melalui proses enzimatis atau nonenzimatis (Ayala *et al.*, 2014). Konsentrasi MDA yang melebihi batas normal menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel (Jettawatana, 2005). Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa MDA merupakan komponen pengukuran terhadap peroksidasi lipid yang bersifat stabil dan akurat, dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif. Selain itu pengukuran MDA adalah metode yang lebih murah dengan bahan yang lebih mudah didapat namun kadar MDA tidak ada ketentuan nilai normalnya. (Birben *et al.*, 2012; Janero, 1990). Pengukuran MDA dapat dilakukan dengan metode uji *Thiobarbituric Acid-*

Reactive Substance (TBARS) yakni berdasarkan pemeriksaan reaksi spektrofotometrik (Kurnia *et al.*, 2011; Revianti *et al.*, 2007).

II.6 Tikus

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Maley *et al.*, 2003):

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus Wistar merupakan salah satu galur tikus paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium yaitu sebagai model dalam penelitian biomedik (Johnson, 2012). Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian karena perkembangbiakannya yang cepat, memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan mencit, mudah dipelihara dalam jumlah banyak dan temperamennya yang baik (Sharp *et al.*, 2012).