

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH
(*Oleum caryophylli*) TERHADAP PENINGKATAN
KADAR MALONDIALDEHID GINJAL TIKUS YANG
DIBERI LEVOFLOKSASIN**

**THE PROTECTIVE EFFECTS OF CLOVE OIL (*Oleum
caryophylli*) AGAINST ELEVATED RENAL
MALONDIALDEHYDE LEVELS IN RATS TREATED
WITH LEVOFLOXACIN**

**SYAFIRA NURUL SALSABIL
N011171015**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENINGKATAN KADAR MALONDIALDEHID GINJAL
TIKUS YANG DIBERI LEVOFLOKSASIN**

**THE PROTECTIVE EFFECTS OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*)
AGAINST ELEVATED RENAL MALONDIALDEHYDE LEVELS IN RATS
TREATED WITH LEVOFLOXACIN**

SKRIPSI

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

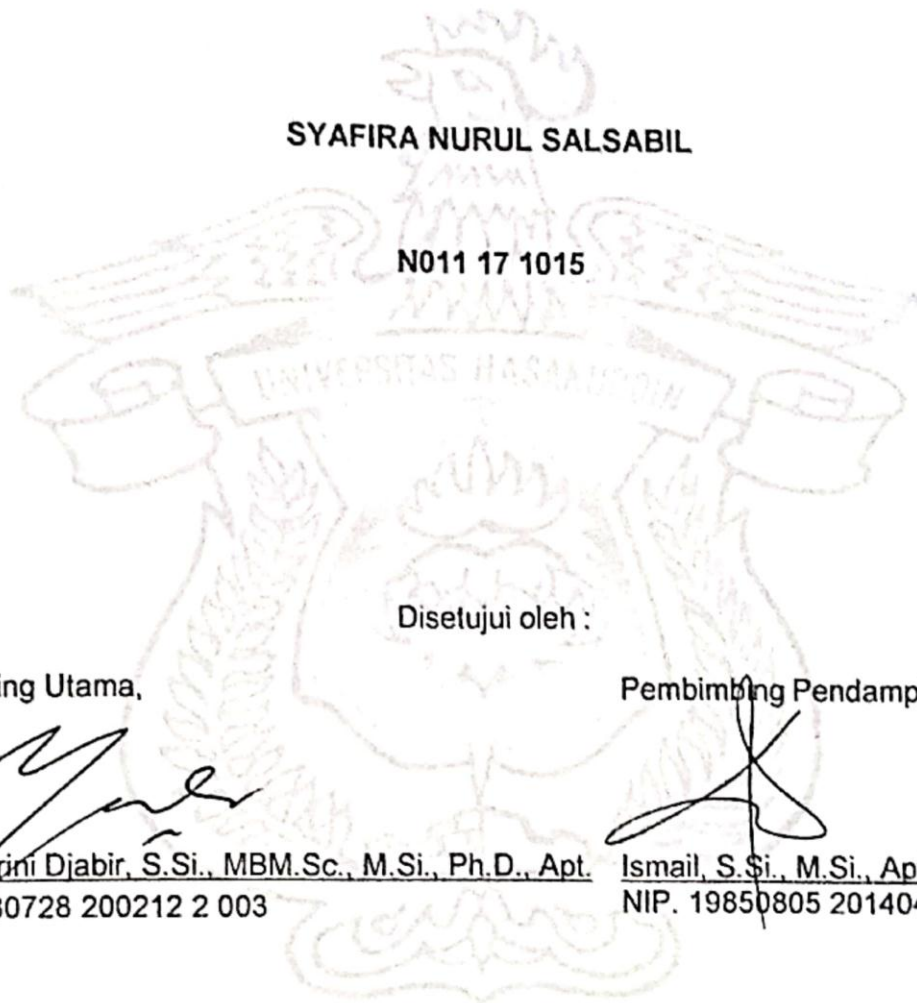
**SYAFIRA NURUL SALSABIL
N011 17 1015**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENINGKATAN KADAR MALONDIALDEHID GINJAL
TIKUS YANG DIBERI LEVOFLOKSASIN**


SYAFIRA NURUL SALSABIL

N011 17 1015

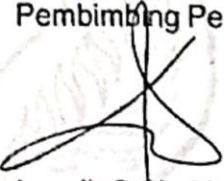


Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,


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

Pembimbing Pendamping,


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

Pada Tanggal, 05 Juli 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**EVALUASI EFEK PROTEKTIF MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)
TERHADAP PENINGKATAN KADAR MALONDIALDEHID GINJAL
TIKUS YANG DIBERI LEVOFLOKSASIN**

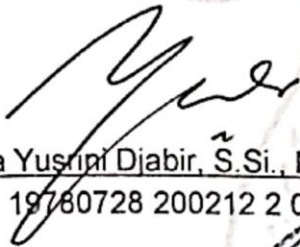
Disusun dan diajukan oleh :

SYAFIRA NURUL SALSABIL
N011 17 1015

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 05 Juli 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

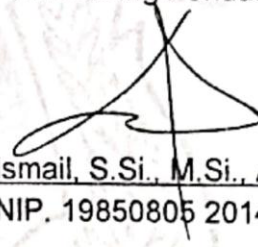
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19760728 200212 2 003

Pembimbing Pendamping,



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



Kepala Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Nurbasri Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Syafira Nurul Salsabil

NIM : N011171015

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini merupakan karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan sebelumnya untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka. 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, 05 Juli 2022

Yang menyatakan



Syafira Nurul Salsabil

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT. Yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis sehingga penulis diberi kesempatan dan kesehatan untuk menyelesaikan skripsi yang berjudul “Evaluasi Efek Protektif Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) Terhadap Peningkatan Kadar Malondialdehid Ginjal Tikus yang Diberi Levofloksasin”. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahlimpahkan kepada junjungan Nabi besar Muhammad SAW. Nabi yang menjadi suri tauladan dan panutan bagi umat manusia.

Dalam penyusunan skripsi ini sangat banyak kendala yang penulis hadapi, namun karena pertolongan Allah 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 Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan bapak 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 Dr. Aliyah, M.S., Apt. dan bapak Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.,Sc., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu, memberikan kritik, saran dan masukan-masukan yang sangat berguna selama penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt., dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm.,Sc., 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 ayahanda Muhammad Syahrul dan ibunda Yatmi Supriyatni serta kepada saudara-saudara penulis yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.
6. Teman-teman pondok Babussalam yang selalu menemani, membantu dan memberi dukungan selama kuliah dan mondok di pondok Babussalam yang telah menjadi rumah kedua bagi penulis.
7. Teman-teman penelitian MDA Squad Riska Matasik, Yulita Chrismensi Patimang dan Siti Aminah yang selalu menemani selama proses pengerjaan penelitian dan terima kasih atas segala kerjasama dan motivasi untuk penulis.
8. Teman-teman Asisten Laboratorium Farmasi Klinik yang senantiasa mendukung dan memberikan motivasi dalam mengerjakan penelitian dan penyusunan skripsi.
9. Teman-teman KKN Tamalanrea 3 yang telah berbagi pengalaman, mendukung dan memberikan motivasi dalam penyusunan skripsi

9. Teman-teman KKN Tamalanrea 3 yang telah berbagi pengalaman, mendukung dan memberikan motivasi dalam penyusunan skripsi
10. Teman-teman Angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM) 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 bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, diharapkan saran dan kritik dari para pembaca. Namun kiranya skripsi ini dapat memberikan informasi, pengetahuan baru dan manfaat bagi kita semua. Aamiin.

Makassar, 05 Juli 2022


Syafira Nurul Salsabil

ABSTRAK

SYAFIRA NURUL SALSABIL. *Evaluasi Efek Protektif Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) Terhadap Peningkatan Kadar Malondialdehid Ginjal Tikus yang Diberi Levofloksasin* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djibir dan Ismail).

Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluoroquinolon yang memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas, namun dapat meningkatkan peroksidasi lipid yang dapat merusak membran sel. Minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) mengandung senyawa utama eugenol yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek protektif minyak cengkeh terhadap peningkatan kadar malondialdehid ginjal tikus yang diberi levofloksasin. Penelitian menggunakan 24 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol sehat (KI), kontrol negatif yang diinduksi suspensi levofloksasin (KII), kontrol positif yang diberikan suspensi curcuma (KIII), serta kelompok perlakuan minyak cengkeh 2mg/200 gBB (KIV), 5mg/200 gBB (KV) dan 10mg/200 gBB (KVI) diberikan 2 jam sebelum induksi levofloksasin selama 30 hari secara oral. Setelah 30 hari perlakuan, dilakukan pengambilan organ ginjal lalu diukur kadar Malondialdehid (MDA) menggunakan spektrofotometer visible (531 nm). Dari hasil pengukuran didapatkan rata-rata kadar MDA pada kontrol sehat $36,39 \pm 3,46$ ng/mL, kontrol negatif $72,87 \pm 3,58$ ng/mL, kontrol positif $24,39 \pm 2,56$ 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 $25,09 \pm 7,89$ ng/mL, $27,8 \pm 2,31$ ng/mL dan $39,45 \pm 6,81$ ng/mL. Dari hasil statistik, ketiga dosis minyak cengkeh mampu menurunkan kadar MDA ginjal secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Disimpulkan bahwa pemberian minyak cengkeh dosis 2 mg/200 gBB paling efektif dibandingkan dosis yang lebih besar dalam mencegah peningkatan peroksidasi lipid ginjal yang diinduksi suspensi levofloksasin.

Kata kunci: ginjal, levofloksasin, malondialdehid, minyak cengkeh, peroksidasi lipid.

ABSTRACT

SYAFIRA NURUL SALSABIL. *The Protective Effects Of Clove Oil (*Oleum caryophylli*) Against Elevated Renal Malondialdehyde Levels In Rats Treated With Levofloxacin* (Supervised by Yulia Yusrini Djabir and Ismail).

Levofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic with a broad-spectrum antimicrobial activity, but it may increase lipid peroxidation leading to cell membrane damage. Clove oil (*Oleum caryophylli*) contains eugenol as the compound, which has a potent antioxidant activity. The aim of this study was to determine the protective effect of clove oil on elevated renal malondialdehyde levels in rats induced by levofloxacin. The study employed 24 male rats, divided into 6 treatment groups: a healthy control group (KI), a negative control, receiving levofloxacin suspension with no treatment (KII), a positive control was given curcuma suspension (KIII), and clove oil treatment groups that received 2mg/200 gBW (KIV), 5mg/200 gBW (KV) and 10mg/200 gBW (KVI) doses. The treatments were administered orally 2 hours before levofloxacin administration. After 30 days of treatment, the kidneys were removed and the levels of malondialdehyde (MDA) were measured using a visible spectrophotometer (531 nm). From the measurement results, the average MDA level in the healthy controls was 36,39±3,46 ng/mL, negative control was 72,87±3,45 ng/mL, positive control was 24,39±2,56 ng/mL. The clove oil groups with 2mg/200gBW, 5mg/200gBW and 10mg/200gBW followed by levofloxacin suspension, respectively, the results obtained were 25,09±7,89 ng/mL, 27,8±2,31 ng/mL and 39,45±6,81 ng/mL. From statistical analysis, the three doses of clove oil significantly reduced renal MDA levels compared to the negative control group. It was concluded that 2 mg/200 gBW of clove oil is the most effective treatment compared to the higher doses to prevent the elevation of renal lipid peroxidation induced by levofloxacin suspension.

Keywords: Keywords: kidney, levofloxacin, malondialdehyde, clove oil, lipid peroxidation.

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 Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Tanaman Cengkeh	5
II.1.1 Klasifikasi Tanaman Cengkeh	5
II.1.2 Morfologi Tanaman Cengkeh	5
II.1.3 Minyak Cengkeh	6
II.2 Levofloksasin	9
II.2.1 Mekanisme Kerja	10
II.2.2 Farmakokinetik	11
II.2.3 Efek Samping Levofloksasin Terhadap Ginjal	11
II.3 Ginjal	12

II.4 Peroksidasi Lipid	13
II.5 Malondialdehid	14
II.6 Tikus Putih	15
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Waktu dan Lokasi Penelitian	17
III.2 Alat dan Bahan	17
III.3 Metode Kerja	17
III.3.1 Penyiapan Hewan Uji	17
III.3.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	18
III.3.3 Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	18
III.3.4 Pembuatan Suspensi Levofloksasin	18
III.3.5 Pengenceran Minyak Cengkeh	20
III.3.6 Pembuatan Suspensi Curcuma [®] FCT	20
III.4 Prosedur Penelitian	21
III.4.1 Perlakuan Hewan Uji	21
III.4.2 Pengambilan Sampel Organ	22
III.5 Pembuatan Larutan Baku	22
III.5.1 Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	22
III.5.2 Pembuatan Larutan Asam Tiobarbiturat (TBA) 1%	22
III.5.3 Pembuatan Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4	22
III.6 Pengukuran Kurva Baku	23
III.7 Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)	23
III.8 Analisis Statistik	24

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	31
V.1 Kesimpulan	31
V.2 Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN	38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Konversi dosis manusia ke hewan berdasarkan luas permukaan tubuh	19
2. Hasil pengukuan kadar MDA ginjal tikus putih yang diinduksi levofloksasin	27
3. Absorbansi standar MDA	55
4. Hasil analisis statistik distribusi sampel menggunakan metode Kolmogrov-Smirnov	61
5. Hasil analisis statistik menggunakan metode One Way ANOVA	61
6. Hasil analisis statistik Posthoc Test menggunakan metode One Way ANOVA	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Cengkeh	5
2. Struktur eugenol	7
3. Struktur levofloksasin	9
4. Ginjal	12
5. Profil KLT pembanding eugenol dan sampel minyak cengkeh	26
6. Grafik rata-rata kadar MDA ginjal	28
7. Grafik kurva baku pengukuran MDA	53
8. Minyak cengkeh	64
9. Proses uji identifikasi senyawa eugenol menggunakan KLT	64
10. Proses adaptasi hewan uji	64
11. Pembuatan suspensi NaCMC 1%	64
12. Penyiapan sampel suspensi levofloksasin	65
13. Penyiapan sampel suspensi curcuma [®] FCT	65
14. Pemberian larutan uji secara oral	65
15. Proses pembedahan dan pengambilan organ ginjal	65
16. Penimbangan organ ginjal	66
17. Penggerusan organ ginjal dan penambahan PBS pH 7,4	66
18. Proses pemanasan organ ginjal yang telah diberi TBA 1% dan TCA 10%	66
19. Proses sentrifuse organ ginjal	66

20. Alat spektrofotometri UV-Vis	67
21. Sampel organ ginjal yang akan diukur pada spektrofotometri UV-Vis	67
22. Proses pembuatan kurva standar	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat minyak cengkeh	38
2. Kode etik	39
3. Skema kerja penelitian	40
4. Pengukuran kadar malandialdehid (MDA)	41
5. Pengukuran kurva baku	42
6. Perhitungan dosis	43
7. Perhitungan stok pengenceran minyak cengkeh	45
8. Komposisi reagen anisaldehyd-asam sulfat	47
9. Hasil pengukuran absorbansi kurva baku	48
10. Hasil pengukuran absorbansi tiap kelompok perlakuan	49
11. Grafik kurva standar	55
12. Perhitungan nilai x dan kadar MDA	56
13. Hasil analisis statistik	61
14. Dokumentasi	64

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR TB) adalah resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat antituberculosis lini pertama, seperti rifampisin dan isoniazid. Kedua obat tersebut merupakan obat yang sangat penting dalam pengobatan tuberkulosis (Villegas *et al.*, 2016). Namun, karena terjadinya resistensi, maka penggunaan lini kedua dalam pengobatan MDR TB perlu untuk diterapkan. Salah satu obat yang disarankan dalam pengobatan MDR TB yaitu levofloksasin (Kang *et al.*, 2016).

Levofloksasin merupakan antibiotik golongan fluoroquinolon dan merupakan obat antituberculosis lini kedua yang menunjukkan profil farmakokinetik yang baik dalam pengobatan MDR TB (Lee *et al.*, 2011). Tetapi penggunaan obat golongan fluoroquinolon dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan risiko kerusakan organ, salah satunya dapat menyebabkan gangguan ginjal (nefrotoksik) (Reviono *et al.*, 2014).

Gangguan ginjal terjadi karena obat golongan fluoroquinolon termasuk levofloksasin dapat membentuk singlet oksida dan anion superoksida yang merupakan radikal bebas yang dapat terbentuk di dalam tubuh (Rawi *et al.*, 2011). Selain itu, organ ginjal memiliki peran penting dalam proses pengeluaran zat-zat hasil metabolisme serta racun di dalam tubuh. Ginjal mengandung banyak asam lemak rantai panjang

tak jenuh sehingga ginjal rentan terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh zat toksik yang dapat menginduksi stres oksidatif pada ginjal (Shakti *et al.*, 2019). Radikal bebas dapat meningkatkan peroksidasi lipid kemudian akan mengalami dekomposisi menjadi Malondialdehid (MDA). MDA merupakan salah satu penanda kerusakan sel yang dapat diukur akibat radikal bebas (Zaetun *et al.*, 2019).

Proses peroksidasi lipid dapat dihambat dengan adanya antioksidan, baik yang berasal dari dalam maupun luar tubuh. Antioksidan dapat bekerja dengan cara menghambat tahapan pembentukan radikal bebas yaitu inisiasi, ataupun propagasi sehingga proses oksidasi dapat terhambat (Gülçin *et al.*, 2012). Saat ini masyarakat banyak memanfaatkan tanaman dalam pengobatan penyakit, salah satunya yaitu tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*).

Tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) merupakan tanaman rempah yang banyak digunakan dalam industri makanan, minuman dan obat-obatan. Selain itu, cengkeh dapat diolah menjadi produk minyak dengan memanfaatkan bunga, tangkai dan daun (Nurdjannah, 2004). Minyak cengkeh mengandung komponen senyawa utama eugenol yang memiliki aktivitas antioksidan, analgetik, antipiretik dan antiinflamasi (Said, 2011).

Senyawa eugenol yang terkandung dalam minyak cengkeh dapat bertindak sebagai nefroprotektif. Hal ini dibuktikan pada tikus yang diberi minyak cengkeh dengan dosis 50 dan 100 mg/kgBB mengalami

penurunan kadar ureum serta analisis histopatologi menemukan setelah pemberian minyak cengkeh jaringan ginjal mengalami perubahan degeneratif ringan pada lapisan epitel tubulus ginjal tanpa bukti inflamasi interstitial pada sel tikus (Barhoma, 2018). Yusuf (2018) pada penelitiannya menggunakan minyak cengkeh dosis 10, 50 dan 100 mg/kgBB yang diinduksi dengan isoniazid-rifampisin diperoleh minyak cengkeh dosis 10 mg/kgBB dianggap paling baik dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Pada penelitian selanjutnya, Djabir *et al*, (2020) menunjukkan dosis 10 mg/kgBB tikus minyak cengkeh mampu memproteksi kerusakan hati dan ginjal tikus yang diberi dosis toksik isoniazid-rifampisin. Berdasarkan referensi tersebut, maka dosis minyak cengkeh yang dipilih pada penelitian ini adalah 2, 5, dan 10 mg/200g bobot badan tikus, yang setara dengan 10, 25 dan 50 mg/kgBB tikus. Pada penelitian ini, peneliti juga menggunakan tablet yang mengandung bahan aktif berupa curcumin dari ekstrak tanaman *Curcuma xanthorrhiza* yang bermanfaat sebagai antioksidan dan nefroprotektor (Shakti *et al*, 2019).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efek protektif minyak cengkeh terhadap kadar malondialdehid ginjal tikus yang diberi levofloksasin.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek protektif minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap peningkatan kadar malondialdehid ginjal tikus yang diberi levofloksasin?
2. Pada dosis berapa minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) secara signifikan dapat mencegah peningkatan kadar malondialdehid ginjal tikus yang diberi levofloksasin?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek protektif minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap peningkatan kadar malondialdehid ginjal tikus yang diberi levofloksasin.
2. Mengetahui dosis minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) secara signifikan dapat mencegah peningkatan kadar malondialdehid ginjal tikus yang diberi levofloksasin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Cengkeh

II.1.1 Klasifikasi Tanaman Cengkeh

Kingdom : Plantae

Divisio : Spermatophyta

Sub-Divisio : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Myrtales

Famili : Myrtaceae

Genus : Eugenia

Spesies : *Eugenia aromatic*; *Syzigium aromaticum* (Hapsoh dan Hasanah 2011).



Gambar 1. Cengkeh (Suharman, 2020)

II.1.2 Morfologi Tanaman Cengkeh

Cengkeh merupakan tanaman jenis perdu yang tingginya dapat mencapai 20-30 m dengan batang pohon besar dan berkayu keras serta memiliki cabang pohon cukup lebat (Sunaryo, 2015). Cabangnya biasanya panjang dan ditutupi ranting kecil yang mudah patah. Tanaman cengkeh memiliki daun berwarna hijau berbentuk bulat telur memanjang yang bagian ujung dan pangkalnya menyudut, daunnya berukuran lebar berkisar 2-3 cm dan panjang daun tanpa tangkai berkisar 7,5-12,5 cm. Bunga dan buah tanaman cengkeh akan muncul pada ujung ranting daun dengan tangkai pendek serta bertandan dan mahkotanya berbentuk kerucut. Tanaman

cengkeh akan dipanen jika sudah mencapai panjang 1,5-2 cm. Pada saat masih muda bunga cengkeh berwarna keungu-unguan, kemudian berubah menjadi kuning kehijau-hijauan dan berubah lagi menjadi merah muda apabila sudah tua (Hapsoh dan Hasanah 2011).

II.1.3 Minyak Cengkeh

Minyak cengkeh merupakan minyak atsiri yang dapat diperoleh dari bunga, tangkai bunga dan daun dari tanaman cengkeh. Minyak cengkeh bermanfaat dalam pembuatan vanilin yang digunakan sebagai bahan pemberi aroma pada makanan, permen, coklat dan parfum. Bunga cengkeh juga dapat digunakan sebagai bahan baku pembuatan rokok (Hadi,2012). Minyak cengkeh dapat digunakan sebagai antiseptik umum dalam praktik kedokteran gigi dan juga dapat digunakan sebagai agen antikarsinogenik (Prianto, *et al.* 2013).

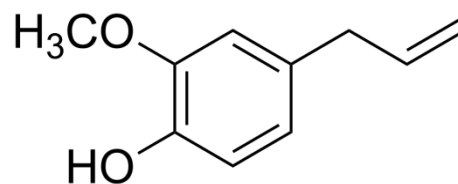
Minyak cengkeh mengandung senyawa Alpha-humulene, benzoate, eugenol (4-alil-2-metoxiphenol), eugenol acetate, ethyl acetate, beta caryophyllene, isoeugenol, phenylpropanoids, dehydrodieugenol, methyleugenol, methyl salicylate, trans-coniferyl aldehyde, dan triterpenes (asam oleanolic) (Basch, *et al* 2008). Eugenol merupakan senyawa terbanyak yang terkandung dalam minyak cengkeh. Kadar eugenol dalam bunga cengkeh yaitu 80-90% (Prianto, *et al.*, 2013).

Isolasi minyak cengkeh umumnya dilakukan dengan metode destilasi uap dan destilasi air. Berdasarkan penelitian, isolasi dengan destilasi uap menghasilkan kandungan eugenol yang lebih tinggi dalam minyak cengkeh

dibandingkan dengan isolasi menggunakan metode destilasi air (Guan et al, 2007).

Isolasi minyak cengkeh dengan metode destilasi uap dilakukan dengan uap dari penampung dilewatkan ke ujung bawah silinder besar yang memiliki lubang pada bagian bawah. Di ujung atas silinder, uap dibawa ke kondensor dan distilat diterima ke dalam tangki dengan keran di bagian bawah. Uap yang dibawa ke kondensor kemudian akan didinginkan oleh air yang mengalir di dalam tabung kondensor. Hasil kondensasi ini akan membentuk dua fase yaitu air dan minyak hingga minyak secara keseluruhan memiliki gravitasi yang lebih besar dari air dan tenggelam ke dasar penampung minyak (Wallis, 2005).

Eugenol memiliki rumus struktur $C_{10}H_{12}O_2$, bobot molekul sebesar 164.20 g/mol, densitas 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).



Gambar 2. Struktur eugenol (Santos, et al, 2009)

Eugenol yang terkandung dalam minyak cengkeh memiliki banyak manfaat, antara lain :

1. Antibakteri. Minyak cengkeh mengandung senyawa eugenol yang mampu menghambat sejumlah besar bakteri mulut yang terkait dengan karies gigi. Eugenol menunjukkan aktivitas bakteriosida yang sangat baik terhadap berbagai organisme seperti *Escherichia coli*,

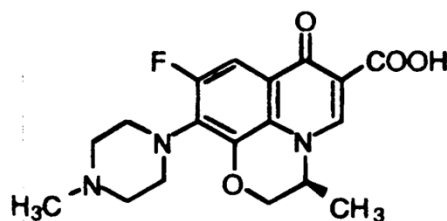
Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*. Eugenol bekerja sebagai antibakteri dengan mengganggu membran sitoplasma, yang meningkatkan permeabilitas non spesifiknya. Selain itu, sifat hidrofobik eugenol memungkinkan untuk menembus lipopolisakarida dari membran sel bakteri Gram negatif dan mengubah struktur sel, yang selanjutnya mengakibatkan kebocoran konstituen intraseluler (Devi, *et al* 2010).

2. Antifungi. Minyak cengkeh mengandung senyawa fenol seperti eugenol yang dapat bekerja sebagai antifungi dengan cara berinteraksi dengan dinding sel fungi, dimana pada kadar yang tinggi eugenol akan menyebabkan koagulasi protein dan pada kadar yang rendah akan mendenaturasi protein sehingga sel akan mati. Eugenol berfungsi sebagai antifungi karena ion H^+ fenol dapat menyerang gugus polar (gugus fosfat) pada fosfolipid membran sel jamur seperti *Candida albicans* sehingga fosfolipid akan terurai menyebabkan fosfolipid tidak mampu mempertahankan bentuk membran sel, sehingga membran akan bocor dan fungi akan mengalami penghambatan pertumbuhan bahkan akan mati (Musta dan Nurliana, 2019).
3. Antiinflamasi. Eugenol telah terbukti berefek sebagai antiinflamasi yang bekerja menghambat enzim lipooksigenase-15 dan enzim siklooksigenase-2 (Kurniawan, *et al.*, 2018). Eugenol secara signifikan menekan peradangan pada tikus yang diinduksi oleh *Mycobacterium*

tuberculosis bacillii, bila diberikan dengan dosis 33 mg/kg, secara oral selama 26 hari (Sharma, *et al.*, 1994).

4. Antikanker. Eugenol merupakan senyawa fenolik alami yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Aktivitas antiproliferatif, antipoliferasi, antimetastatik dan mekanisme molekuler dari eugenol yang menginduksi apoptosis terhadap sel-sel kanker, seperti sel kanker payudara, tumor kulit, osteosarkoma, leukemia, lambung dan sel mast (Tulungen, 2019)
5. Antioksidan. Eugenol dapat memiliki efek ganda pada stress oksidatif, yaitu dapat bereaksi sebagai agen antioksidan atau prooksidan (Bezerra *et al.*, 2017). Eugenol memungkinkan sumbangan atom hidrogen dan stabilisasi selanjutnya dari radikal fenoksil yang dihasilkan membentuk senyawa stabil yang tidak memulai atau menyebarkan oksidasi. Molekul eugenol memiliki konjugasi yang menarik dari rantai karbon dengan cincin aromatik yang dapat berpartisipasi dalam stabilisasi radikal fenoksil melalui resonansi (Francisco, *et al.*, 2014)

II.2 Levofloksasin



Gambar 3. Struktur levofloksasin (Ito, *et al.*, 1999)

Levofloksasin [(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid] adalah antibiotik spektrum luas dari kelas obat fluoroquinolon (Owoade, *et al.*, 2018). Levofloksasin memiliki spektrum aktivitas *in vitro* yang luas terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, serta patogen tertentu lainnya seperti *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* dan *Mycobacteria spp.* Levofloksasin secara signifikan lebih aktif melawan bakteri patogen daripada R-(+)ofloxacin (Fish dan Chow, 1997).

Levofloksasin memiliki aktivitas *in vitro* dan *in vivo* yang baik terhadap patogen penyebab pengobatan infeksi pneumokokus seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, dan *Legionella spp* (Chang, *et al.*, 2019). Levofloksasin juga digunakan dalam pengobatan infeksi akibat bakteri yang terjadi pada saluran pernapasan, saluran kencing, kulit, infeksi tulang dan sendi (Almuktisi *et al.*, 2010).

II.2.1 Mekanisme kerja

Levofloksasin bekerja dengan menghambat DNA gyrase bakteri (DNA topoisomerase II), sehingga terjadi penghambatan replikasi dan transkripsi DNA (Tjay *et al.*, 2007). Dibandingkan beberapa fluoroquinolon lainnya, levofloksasin lebih aktif *in vitro* terhadap bakteri Gram positif dan anaerob. Spektrum aktivitasnya termasuk basil gram negatif dari *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa*, pada Gram positif seperti *Staphylococcus spp.* Levofloksasin juga memiliki aktivitas melawan beberapa bakteri anaerob

dan organisme lain seperti *Chlamydia*, *Mycoplasma*, dan *Mycobacterium spp.*). Dalam pengobatan manusia, levofloksasin dianggap sebagai salah satu "fluoroquinolon pernapasan" karena aktivitas spektrumnya yang luas terhadap bakteri Gram positif, Gram negatif, dan anaerobik (Papich, 2020).

II.2.2 Farmakokinetik

Bioavailabilitas absolut dari dosis oral levofloksasin 500mg adalah sekitar 99%. konsentrasi maksimum dalam plasma (T_{maks}) dicapai 0,8 hingga 2,4 jam setelah pemberian oral. Levofloksasin mengalami metabolisme terbatas pada manusia dan diekskresikan tidak berubah dalam urin. Setelah pemberian dosis tunggal levofloksasin oral, kurang dari 5% levofloksasin diekskresikan dalam urin sebagai metabolit desmethyl 1-levofloxacin dan levofloxacin-N-oxide dalam 24 jam, sedangkan sekitar 79,6% dari dosis ditemukan dalam urin sebagai obat yang tidak berubah dalam 24 jam berikutnya. Waktu paruh eliminasi plasma berkisar antara 6 hingga 8 jam setelah pemberian (Fish dan Chow, 1997).

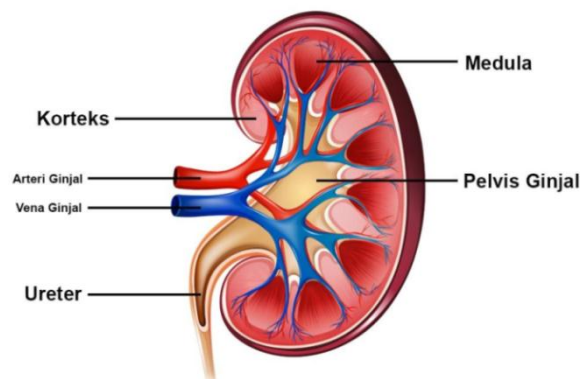
II.2.3 Efek Levofloksasin Terhadap Ginjal

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 tersebut, maka efek samping dari penggunaan levofloksasin yaitu gangguan pencernaan, gangguan sistem saraf pusat, reaksi dermatologis, nefrotoksisitas, tendonitis, atropati dan gangguan sistem kardiovaskular (Kocyigit *et al.* 2012). Penggunaan levofloksasin

menyebabkan enzim glutation mengalami penurunan dengan cepat sehingga produksi ROS berlebih dan terbentuk radikal bebas, hal inilah yang menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal dalam tubuh (Talla, 2011).

Oleh karena itu, penggunaan levofloksasin pada pasien yang mengalami gagal ginjal akut sangat perlu diperhatikan dan harus dengan pengawasan dokter (Kocyigit, 2012).

II.3 Ginjal



Gambar 4. Ginjal (Kirnantoro dan Maryana. 2021)

Manusia memiliki dua ginjal. Ukuran satu buah ginjal manusia dewasa kira-kira sebesar kepalan tangan dan berbentuk seperti kacang. Ginjal terletak di rongga abdomen, retroperitonal oleh lemak dan jaringan ikat di belakang peritonium. Sisi dalam ginjal menghadap ke vertebra torakalis, sisi luarnya cembung dan di atas setiap ginjal terdapat kelenjar suprarenal. Ginjal terdiri atas lebih dari satu juta unit penyaringan individu yang disebut nefron. Setiap nefron terdiri atas tubuh penyaringan, sel darah ginjal, dan urin. Pada ginjal, sel dara merupakan kumpulan dari dua struktur, glomelurus dan kapsul bowman. Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh yang berfungsi menjaga homeostatis cairan tubuh agar selalu berfungsi dengan baik. Ginjal mengatur volume cairan, pengaturan hormonal serta

menyeimbangkan osmotik, asam basa dan ekskresi sisa metabolisme (Kirnantoro dan Maryana. 2021).

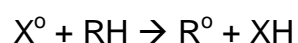
II.4 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid adalah proses yang dimulai dengan kerusakan oksidatif lipid struktural membran seluler atau organel subseluler, dan mengarah pada perubahan fungsi seluler, dan selanjutnya ke apoptosis dan nekrosis. Radikal bebas adalah inisiator dari proses ini, di mana radikal bebas sekunder muncul dan radikal bebas sekunder melanjutkan serangkaian reaksi berantai dengan molekul dan biomolekul lain lalu menyebar dan menyebabkan kerusakan oksidatif (Branislava *et al.*, 2021)

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

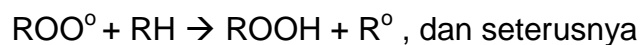
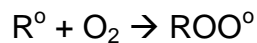
Terdapat 3 tahapan kompleks terjadinya proses peroksidasi lipid yaitu inisiasi, propagasi dan terminasi (Murray, 2003) :

1. Inisiasi



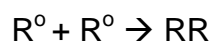
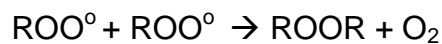
Pada tahap ini terjadi paparan oksidan yang menyebabkan terjadinya abstraksi atom hidrogen dari ikatan C-H lipid sehingga terbentuk *carbon-centred lipid radical*.

2. Propagasi



Pada tahap ini lipid yang bersifat radikal dengan cepat mengalami penggabungan dengan O_2 untuk membentuk radikal peroksil. Tahap ini juga melibatkan abstraksi atom hidrogen dari lipid oleh radikal peroksil untuk membentuk senyawa baru yang bersifat radikal.

3. Terminasi



Pada tahap ini radikal bebas bergabung dengan radikal bebas lainnya sehingga membentuk senyawa non radikal (Burcham, 1998).

II.5 Malondialdehid

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa dialdehid dan merupakan produk akhir peroksidasi lipid melalui proses enzimatik atau nonenzimatik (Ayala *et al.*, 2014). MDA merupakan penanda radikal bebas yang dapat diukur saat terjadi kerusakan sel di dalam tubuh (Zaetun *et al.* 2018).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pengukuran MDA peroksidasi lipid stabil dan akurat dan telah membantu menjelaskan peran

stres oksidatif. Selain itu, metode pengukuran MDA lebih murah dengan bahan yang lebih mudah diperoleh, tetapi tidak ada nilai normal untuk kadar MDA. (Birben *et al.*, 2012; Janero, 1990).

Pengukuran kadar MDA sebagai indikator peroksidasi lipid dapat dilakukan dengan menggunakan metode TBARs (*Thiobarbituric Acid Reactive Substance*). Prinsip metode ini didasarkan pada senyawa merah muda antara MDA dan TBA (*Thiobarbituric Acid*). TBA akan bereaksi dengan gugus karbonil MDA, yaitu satu molekul MDA akan berikatan dengan dua molekul TBA sehingga akan membentuk senyawa berwarna merah muda yang akan diukur serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis pada 532 nm yang sebanding dengan kadar lipidnya (Capeyron dkk., 2002).

II.6 Tikus Putih

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Sadgala, 2010)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu hewan percobaan yang sering digunakan pada penelitian biomedis, pengujian, dan pendidikan.

Dikarenakan tikus putih memiliki genetik yang terkarakteristik dengan baik, galur yang bervariasi dan tersedia dalam jumlah yang banyak. Tikus yang digunakan untuk kepentingan penelitian atau laboratorium merupakan tikus jenis albino yang kehilangan pigmen melaninnya (Barnett dan Anthony, 2002).