

**POTENSI PENGGUNAAN MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)  
TERHADAP TOKSISITAS LEVOFLOXACIN**

*POTENTIAL USE OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) AGAINST  
LEVOFLOXACIN TOXICITY*

**ANITSAH FIQARDINA**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**POTENSI PENGGUNAAN MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)  
TERHADAP TOKSISITAS LEVOFLOXACIN**

Tesis  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**ANITSAH FIQARDINA**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**TESIS**

**POTENSI PENGGUNAAN MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)  
TERHADAP TOKSISITAS LEVOFLOXACIN**

Disusun dan diajukan oleh

**ANITSAH FIQARDINA**


Nomor Pokok N012181002

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 23 November 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasihat,

  
Yulia Yenni Djibir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D, Apt  
Ketua

  
dr. Arif Santoso, S.P., Ph.D., FAPSR  
Anggota

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin,

Ketua Program Studi Magister  
Farmasi Fakultas Farmasi,

  
Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt

  
Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D, Apt



### PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Anitsah Fiqardina

Nomor Mahasiswa : N012181002

Program studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 31 Oktober 2020

Yang Menyatakan



Anitsah Fiqardina

## PRAKATA

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah *subhanahu wa ta'ala* dengan selesainya tesis ini. Gagasan yang melatarbelakangi penulis mengambil permasalahan ini karena adanya pengamatan penulis terhadap kerusakan organ tubuh yang menjadi imbas akibat penggunaan obat jangka panjang sehingga penulis berupaya untuk meminimalisir melalui riset dengan memanfaatkan sumber daya keanekaragaman hayati untuk mengurangi angka kasus toksisitas imbas obat yang terjadi khususnya di Indonesia.

Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada kedua orangtua penulis yang memberikan dukungan dan semangat. Terimakasih pula kepada Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt. selaku Ketua Komisi Penasihat dan dr. Arif Santoso, Sp.P., Ph.D., FAPSR. sebagai Anggota Komisi Penasihat atas bimbingan dan bantuan yang telah diberikan terkait permasalahan penelitian ini, dan yang terakhir ucapan terimakasih kepada rekan-rekan yang tidak tercantum namanya tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Makassar, 31 Oktober 2020

Anitsah Fiqardina

## ABSTRAK

**ANITSAH FIQARDINA.** *Potensi Penggunaan Minyak Cengkeh (Oleum Caryophylli) terhadap Toksisitas Levofloxacin* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Arif Santoso).

Levofloxacin merupakan salah satu terapi yang digunakan pada MDR TB. Obat ini menghasilkan metabolit reaktif atau memodulasi aktivitas enzim hati, sehingga berpotensi hepatotoksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak cengkeh secara peroral terhadap (1) biomarker fungsi hati dan (2) struktur jaringan hati pada tikus yang diinduksi levofloxacin.

Hewan uji dibagi ke setiap kelompok kontrol dan kelompok uji terdiri atas; kontrol normal diberi NaCMC, kontrol negatif diberi minyak jagung, kontrol positif yang diberi curcuma dan kelompok-kelompok perlakuan diberi minyak cengkeh dengan variasi konsentrasi yaitu, 10, 25 dan 50 mg/Kg BB. Semua kelompok diinduksi dengan antibiotik levofloxacin kecuali kontrol normal. Pemberian semua bahan uji dilakukan melalui rute per oral. Pengukuran biomarker fungsi hati AST, ALT dan GGT dilakukan pada hari ke 0 dan ke 28 menggunakan humalyzer dan selanjutnya dibuat preparat spesimen organ hati menggunakan Hematoxylin-Eosin. Perubahan struktur jaringan hati diamati menggunakan mikroskop dan dilakukan penskoran berdasarkan derajat perubahannya.

Hasil penelitian setelah 28 hari perlakuan menunjukkan hasil pemeriksaan pada kelompok kontrol negatif mengalami peningkatan kadar AST dan ALT dibandingkan kontrol normal. Minyak cengkeh dosis 10 mg/Kg BB dan 50 mg/Kg BB potensial dan signifikan dalam menurunkan kadar AST dan ALT pada tikus yang diinduksi levofloxacin ( $p < 0,05$ ). Biomarker GGT juga mengalami penurunan namun tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan kelompok kontrol negatif dengan skor rata-rata 4 ( $> 40\%$  kerusakan). Kelompok minyak cengkeh 10 mg/Kg BB, 25 mg/kg BB dan 50 mg/Kg BB rata-rata memiliki skor kerusakan di bawah 3 (21-40% kerusakan). Disimpulkan bahwa minyak cengkeh, terutama dosis 10 mg/kg dapat mencegah peningkatan biomarker hati yang signifikan. Minyak cengkeh dengan dosis 10, 25 dan 50 mg/kg ditemukan mampu mengurangi kerusakan histologi hati pada tikus yang diberi levofloxacin.

Kata Kunci: Hepatotoksisitas, Levofloxacin, Minyak Cengkeh, AST, ALT, GGT, Histopatologi.

## ABSTRACT

**ANITSAH FIQARDINA.** *Potential Use of Clove Oil (Oleum Caryophylli) against Levofloxacin Toxicity (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Arif Santoso).*

Levofloxacin is one of the therapies used in MDR TB. This drug produces reactive metabolites or modulates liver enzyme activity, making it potentially hepatotoxic. This study aimed to see the effect of giving clove oil orally on (1) the liver function biomarkers and (2) the liver tissue structure in levofloxacin-induced rats.

Rats were divided into control and test groups consist of; NaCMC (normal), negative control, curcumin (positive control), and test groups received clove oil with various concentrations, 10, 25 and 50 mg/Kg BW. All groups were induced with levofloxacin antibiotics except normal control. All treatments given by oral administration. Measurement of AST, ALT and GGT liver function biomarkers were carried out on day 0 and 28 using a humalyzer (Human®) and furthermore the liver specimen preparations stained using Hematoxylin-Eosin. Changes in the structure of the liver tissue were observed using a microscope and scored based on the degree of transition.

The results of the study after 28 days of treatment showed that the negative control group had an increase in AST and ALT levels compared to NaCMC. Clove oil at a dose of 10 mg/Kg BW and 50 mg/Kg BW was potential and significant in reducing AST and ALT levels in levofloxacin-induced rats ( $p < 0.05$ ). GGT biomarkers also decreased but not significantly ( $p > 0.05$ ). The results of histopathological observations showed, negative control group with a mean score of 4 ( $> 40\%$  damage). The clove oil groups of 10 mg/Kg BW, 25 mg/kg BW and 50 mg/Kg BW had an average damage score of below 3 (21-40% damage). In conclusion, clove oil especially at the dose of 10 mg/kg dose prevented a significant increase in liver biomarkers. Clove oil at doses of 10, 25 and 50 mg/kg were found to reduce liver histological damage in rats given levofloxacin.

Keywords: Hepatotoxicity, Levofloxacin, Clove oil, AST, ALT, GGT, Histopathology.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Levofloxacin	8
1. Gambaran umum	8
2. Penggunaan klinik	11
3. Levofloxacin dan Kerusakan Hepatoseluler & Billier	15
B. Hepar (Hati)	17
1. Anatomi	17
2. Fisiologi	18
3. Histologi	19
C. Hepatotoksisitas	21
1. Biomarker Fungsi Hati	22
2. Histopatologi	26
D. Hewan uji	29
1. Taksonomi Tikus Putih	29
2. Karakteristik Tikus Putih	30
E. Minyak Cengkeh	32
1. Taksonomi Minyak Cengkeh	32
2. Nama Lain	33
3. Kandungan Kimia Minyak Cengkeh	34
4. Fitoterapi Minyak Cengkeh	35
5. Potensi Hepatoprotektor (Antioksidan) Senyawa Bioaktif Eugenol	36
F. Curcuma	37
1. Taksonomi temulawak curcuma	37
2. Deskripsi umum	38



3. Kandungan dan senyawa kimia temulawak	39
4. Tablet curcuma FCT	39
5. Potensi Hepaprotector senyawa bioaktif curcumin	40
G. Kerangka Teori	41
H. Kerangka Konsep	42
I. Hipotesis	43
BAB III METODE PENELITIAN	44
A. Rancangan Penelitian	44
B. Waktu dan Tempat Penelitian	44
C. Populasi dan Sampel	44
D. Bahan dan Alat Penelitian	45
1. Bahan	45
2. Alat	45
E. Prosedur Penelitian	46
1. Perizinan dan Kode Etik Penelitian	46
2. Protokol Eksperimental	46
F. Defenisi Operasional	54
G. Analisis Data	54
BAB IV HASIL & PEMBAHASAN	56
BAB V PENUTUP	78
DAFTAR PUSTAKA	79
LAMPIRAN	87

## DAFTAR TABEL

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Pengelompokan OAT	10
2. Dosis levofloxacin menurut kemenkes RI	12
3. Dosis levofloxacin menurut WHO	12
4. Dosis bertahap levofloxacin untuk memulai kembali pengobatan OAT resisten	12
5. Grade klasifikasi hepatotoksisitas	25
6. Kriteria kerusakan dan tingkat keparahan histopatologi hati	27
7. Konversi usia tikus (lama hidup) terhadap usia manusia (lama hidup)	30
8. Nilai konversi dosis	31
9. Dosis volume oral pada hewan laboratorium	31
10. Biomarker serum enzim pada organ hati tikus wistar	32
11. Standar mutu minyak cengkeh SNI 06-2387-2006	33
12. Pengaturan waktu pada tahap <i>processing</i> dan <i>embedding</i>	52
13. Tahap pewarnaan mayers hematoxylin eosin	53
14. Pengamatan histologi sel hati	66
15. Biomarker AST hati tikus	96
16. Biomarker ALT hati tikus	97
17. Biomarker GGT hati tikus	98
18. Pengukuran Biomarker awal	99

## DAFTAR GAMBAR

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Rumus struktur levofloxacin	8
2. Anatomi hati	17
3. Tikus putih galur wistar	29
4. Cengkeh	33
5. Rumus struktur eugenol	34
6. Rumus struktur curcuminoid	38
7. Kerangka teori penelitian	41
8. Kerangka konsep penelitian	42
9. Grafik Perubahan kadar biomarker fungsi hati setelah penggunaan levofloxacin	58
10. Grafik perbandingan kadar AST	59
11. Grafik perbandingan kadar ALT	62
12. Grafik perbandingan kadar GGT	64
13. Histologi sel hati kelompok I	69
14. Histologi sel hati keompok II	70
15. Histologi sel hati kelompok III	71
16. Histologi sel hati kelompok IV	72
17. Histologi sel hati kelompok V	74
18. Histologi sel hati kelompok VI	75
19. Rekomendasi persetujuan etik	87
20. Sertifikat analisis minyak cengkeh	88
21. Identifikasi senyawa eugenol pada minyak cengkeh	89

22. Skema kerja umum	90
23. Skema pembuatan preparat histopatologi	91
24. Aklimatisasi hewan di laboratorium	100
25. Penimbangan bobot badan hewan uji	100
26. Penyiapan bahan	100
27. Proses pembuatan NaCMC	100
28. Pembuatan suspensi levofloxacin	101
29. Pembuatan suspensi curcuma	101
30. Penyiapan pembuatan sediaan minyak	101
31. Pemberian sediaan uji melalui rute per oral	102
32. Pembiusan hewan uji menggunakan ether	102
33. Pengambilan darah melalui ekor	102
34. Penyiapan sampel darah untuk pemeriksaan	102
35. Proses pencampuran serum dengan reagen	103
36. Pembacaan absorbansi biomarker serum hati	103
37. Proses pengambilan organ	103
38. Tahap <i>processing</i> histopatologi	104
39. Proses embeddin	104
40. Pemotongan jaringan menggunakan mikrotom	104
41. Pengambilan jaringan dengan slide	105
42. Pengkodean slide dan pemanasan	105
43. Deparafinasi	105
44. Rehidrasi	105

45. Pencucian slide dengan air mengalir	106
46. Perendaman slide dengan meyer	106
47. Pencucian slide dengan air mengalir	106
48. Pencelupan slide ke dalam eosin	106
49. Dehidrasi	106
50. Clearing	107
51. Pengeringan slide dan ditetesi entellan	107
52. Pengamatan preparat histopatologi	107

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Rekomendasi persetujuan etik	87
2. Sertifikat analisis minyak cengkeh	88
3. Identifikasi senyawa eugenol pada minyak cengkeh	89
4. Skema kerja umum	90
5. Skema kerja pembuatan preparat histopatologi	91
6. Perhitungan dosis	92
7. Hasil pemeriksaan biomarker	96
8. Dokumentasi penelitian	100

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Antibiotika merupakan salah satu obat yang sering kali diresepkan dalam suatu fasilitas pelayanan kesehatan termasuk Rumah Sakit, Puskesmas ataupun klinik. Antibiotika pertama kali ditemukan oleh Paul Elrich pada tahun 1910. Hingga saat ini, obat antibiotika digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroba. Penyakit infeksi berada pada peringkat sepuluh terbanyak yang terjadi di Indonesia (KeMenKes, 2011). Pemilihan antibiotik harus berdasarkan informasi tentang spektrum kuman penyebab infeksi, hasil pemeriksaan mikrobiologi, profil farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik serta harga yang terjangkau, keadaan klinis pasien meliputi kegawatan atau bukan kegawatan, usia pasien, insufisiensi ginjal, gangguan fungsi hati, keadaan *granulositopenia* dan gangguan pembekuan darah (Dipiro, 2008).

Hingga saat ini telah dilakukan berbagai penelitian untuk mengevaluasi persepan obat antibiotika di Indonesia dengan menggunakan metode tertentu (Apsari, *et al.*, 2017). Antibiotika yang paling banyak digunakan untuk setiap bulan di salah satu rumah sakit di Kota Surabaya adalah ceftriaxone, cefixime dan levofloxacin (Yulia, *et al.*, 2017). Hasil riset pada salah satu Rumah Sakit di India menunjukkan obat-obat antibiotika dengan frekuensi paling sering diresepkan adalah levofloxacin yang

dikombinasikan dengan obat ampicillin dan amikacin (Suwitha, *et al.*, 2019). Mencermati sejumlah penelitian terkait pola persepsian antibiotika, obat levofloxacin sering menjadi obat antibiotika dengan jumlah frekuensi persepsian yang tinggi.

Levofloxacin adalah antibiotik fluoroquinolon yang memiliki aktivitas spektrum luas terhadap mikroba. Obat dari golongan fluoroquinolon ini dapat menembus cepat ke dalam *makrofag* sehingga dengan cepat menunjukkan aktivitas *mikobakterisidal* pada *intraselular*. Oleh karena itu, obat ini banyak digunakan untuk perawatan beberapa infeksi, seperti saluran pernapasan atas dan bawah, saluran *genitourinarium*, kulit dan jaringan lunak dan infeksi ginekologi (Alldredge, 2012).

Berkaitan dengan obat antibiotika dan penyakit infeksi, saat ini baik secara global dan nasional Indonesia memiliki permasalahan besar dalam menghadapi penyakit infeksi tuberkulosis terutama bagi yang memerlukan durasi terapi hingga menahun (KeMenKes, RI 2008). Tuberkulosis atau sering disebut sebagai TB merupakan penyakit yang penyebabnya adalah kuman TB yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Pada umumnya kuman TB menyerang organ paru-paru, tetapi dapat pula menyerang organ lain di dalam tubuh (KeMenKes RI, 2009). Durasi terapi yang lebih lama disebabkan oleh terjadinya resistensi OAT (Obat Anti Tuberkulosis) pada lini pertama atau dikenal dengan TB MDR (*Tuberculosis-Multi Drug Resistant*) (DepKes RI, 2014), (KeMenKes RI, 2016).



TB MDR adalah resistensi bakteri tuberkulosis terhadap minimal dua obat anti TB lini pertama, yaitu isoniazid dan rifampicin yang merupakan dua obat paling efektif pada tuberkulosis (KeMenKes RI, 2009). Berdasarkan data WHO tahun 2015 secara global terdapat 480.000 kasus TB MDR sedangkan kematian akibat TB MDR diperkirakan 250.000 kasus. Laporan tahunan WHO (2017) menyatakan bahwa Indonesia menempati posisi ke dua untuk kasus TB MDR tertinggi di Asia Tenggara. Terkhusus daerah Provinsi Sulawesi Selatan kasus TB pada tahun 2014 sebanyak 9325 kasus (DinKes SulSel, 2014).

Penanganan kasus TB MDR menggunakan antibiotik lini kedua yaitu golongan fluoroquinolon seperti levofloxacin, moxifloxacin dan segolongannya dengan durasi terapi obat selama 18-20 bulan (WHO, 2019). Untuk mendapatkan hasil pengobatan TB yang baik, dibutuhkan terapi jangka panjang untuk mematikan bakteri yang menginfeksi sel, akan tetapi terapi jangka panjang dapat meningkatkan risiko efek samping (Dua *et al.*, 2018). Risiko kerusakan organ hati menjadi salah satu efek samping berat dari penggunaan obat karena hati merupakan tempat metabolisme obat, berfungsi untuk menetralkan zat yang berbahaya serta menjadi sasaran peningkatan konsentrasi radikal bebas. Toksisitas karena induksi obat terjadi karena dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia yang digunakan, dosis, serta lamanya paparan zat tersebut. Pada hepar, obat-obatan dimetabolisme dengan tujuan mengubah obat yang non polar menjadi polar agar dapat diekskresi dengan melibatkan reaksi metabolisme

terutama oksidasi oleh enzim sitokrom P<sub>450</sub>. Pada reaksi oksidasi sitokrom P<sub>450</sub> dihasilkan metabolit bebas yang dapat terikat kovalen ke protein dan ke asam lemak tak jenuh membran sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran. Akibatnya, dapat terjadi cedera hepatoseluler (hepatotoksik) (Emmanuel dan Inns, 2014).

Floroquinolon seperti levofloxacin merupakan obat dengan kasus hepatotoksik yang tinggi dibandingkan OAT lainnya. Persentase hepatotoksiknya mencapai 41% diikuti ethionamid 37% dan pirazinamid 30% (Keshavjee, 2012). Studi terhadap penggunaan OAT TB MDR di rumah sakit negara Korea menunjukkan bahwa toksisitas imbas obat levofloxacin memiliki kasus terbanyak, HBV 87,5% dan HCV 81,8% (Lee, *et al.*, 2016). Hepatotoksitas akut terjadi akibat penggunaan fluoroquinolon levofloxacin, moxifloxacin dan gatifloxacin (Bambeke, 2009). Hasil monitoring efek samping obat TB MDR temuan sejumlah 4% mengalami gangguan hepar yang didapatkan dari hasil pemeriksaan kadar fungsi hati yang meningkat (Munir *et al.*, 2010). Efek samping fluoroquinolon dilaporkan berupa disfungsi hati (termasuk hepatitis dan *cholestatic jaundice*) (Tim Penyusun IONI, 2014).

Upaya meminimalkan risiko efek samping obat dapat dilakukan dengan pemanfaatan kekayaan sumber daya alam yang mengandung aktivitas antioksidan. Salah satu pemanfaatan sumber daya alam adalah dengan menggunakan minyak atsiri cengkeh dalam mengurangi efek samping obat. Minyak atsiri cengkeh diketahui mengandung eugenol dengan kadar tinggi

sehingga memiliki aktivitas antioksidan yang baik. Penelitian di India menganalisis komponen minyak cengkeh menggunakan GC-MS, hasilnya terdapat 35 komponen dengan eugenol sebagai bahan utama (81,6%) dan memiliki aktivitas antioksidan sebagai penangkal radikal bebas yang bervariasi antara 75,8% hingga 89,6%. Efek aktivitas tersebut sebanding dengan antioksidan sintetik (BHT dan BHA) (Charu dan Dhan, 2019). Eugenol sebagai hepatoprotektor dan memiliki potensi terapeutik pada organ hati yang diinduksi hidralazine terbukti dapat mempertahankan biomarker fungsi hati seperti *alkaline phosphatase*, *acid phosphatase*, *alanine aminotransferase* dan *aspartate aminotransferase* (Patel et al., 2019). Penelitian sebelumnya terhadap OAT lini pertama dan minyak cengkeh oleh Nurwahida (2019) memperlihatkan perbaikan struktur hati dengan pemberian minyak cengkeh konsentrasi 0,2% atau 2 mg/200 gBB pada tikus yang diinduksi isoniazid-rifampicin dengan dosis toksik.

Selanjutnya, dalam penelitian ini digunakan pembandingan efek antioksidan dari tanaman yang berbeda namun mempunyai aktivitas sebagai penangkal radikal bebas yaitu *Curcuma xanthorrhiza* dalam sediaan tablet. Saat ini, obat curcuma telah luas penggunaannya sebagai agen hepatoprotektor pada penderita yang memerlukan terapi pendamping akibat efek samping dari obat tertentu.

Berdasarkan uraian tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian minyak cengkeh dalam menurunkan

kerusakan jaringan hati tikus yang diinduksi levofloxacin sebagai obat lini kedua dalam penanganan tuberkulosis MDR.

### **B. Rumusan Masalah**

Adapun rumusan masalah dalam penulisan ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) dapat menurunkan biomarker fungsi hati AST, ALT dan GGT terhadap tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi levofloxacin?
2. Apakah minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) dapat memperbaiki struktur jaringan hati tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi levofloxacin?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh pemberian minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) secara peroral terhadap biomarker fungsi hati pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi levofloxacin.
2. Mengetahui pengaruh pemberian minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) secara peroral terhadap struktur jaringan hati pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi levofloxacin.

#### **D. Manfaat Penelitian**

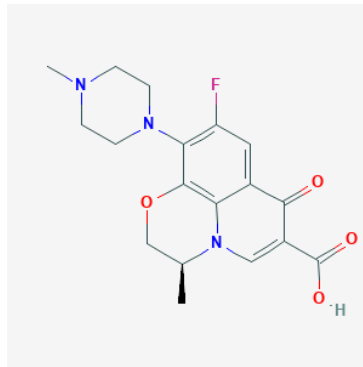
Penelitian ini diharapkan menjadi dasar pengembangan sumber daya alam dalam penanganan masalah toksisitas imbas obat akibat penggunaan obat-obatan terutama yang dikonsumsi dalam jangka panjang seperti obat-obat tuberkulosis.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Levofloxacin

##### 1. Gambaran Umum



**Gambar 1.** Rumus struktur levofloxacin (Sweetman, 2009)

Levofloxacin adalah antibiotik fluoroquinolon yang memiliki aktivitas spektrum luas terhadap mikroba. Agen ini aktif melawan bakteri aerob gram positif, gram aerob negatif bakteri, dan beberapa patogen atipikal. Obat dari golongan fluoroquinolon ini dapat menembus cepat ke dalam *makrofag* sehingga dengan cepat menunjukkan aktivitas *mikobakterisidal* pada *intraselular*. Oleh karena itu obat ini banyak digunakan untuk perawatan beberapa infeksi, seperti saluran pernapasan atas dan bawah (Alldredge, 2012). Menurut WHO, golongan fluoroquinolon merupakan obat yang dapat digunakan sebagai alternatif untuk penderita penyakit pernapasan seperti tuberkulosis yang resisten terhadap isoniazid dan rifampicin atau yang dikenal dengan istilah TB MDR (*Tuberculosis-Muliti Drug Resistant*).

TB MDR (*Tuberculosis - Multi Drug Resistant*) adalah kasus TB yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* resisten minimal terhadap dua obat antituberkulosis yaitu rifampisin dan isoniazid secara bersamaan dengan atau tanpa OAT (obat antituberkulosis) lini I yang lain (DepKes RI, 2014). TB MDR dapat terjadi karena adanya infeksi primer dengan bakteri TB resisten atau pengobatan tuberkulosis yang tidak selesai sampai waktu yang ditentukan dan tidak adekuat (WHO, 2013). Penyebab lain dari terjadinya resistensi obat tuberkulosis yang berkaitan dengan regulasi adalah implementasi strategi DOTS (*Directly Observed Therapy Short-course*) Rumah Sakit dan fasilitas pelayanan kesehatan lain yang masih rendah kualitasnya, peningkatan ko-infeksi TB-HIV, *system surveilans* yang lemah dan belum memadainya penanganan kasus TB resistensi yang terjadi (KeMenKes, 2011).

Negara Indonesia termasuk 27 negara dengan TB MDR terbanyak dengan rincian 1,9% terjadi pada penderita baru dan 12% pada kasus TB yang telah mendapatkan terapi OAT lini I sebelumnya (WHO, 2013). Kasus baru dari *Tuberculosis Multi Drug Resistant* estimasinya mencapai angka 480.000 di tahun 2015. Pada tahun yang sama terdapat 100.000 orang penderita *Resistant Rifampicin* (RR) yang memenuhi syarat untuk diberikan rejimen terapi TB MDR. Khusus untuk wilayah Asia pada tahun 2015 kasus kematian akibat MDR dan RR-TB sebanyak 250.000 kasus (WHO, 2017).

Berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan Penemuan kasus TB MDR cenderung mengalami peningkatan sejak tahun

2011 sampai 2015. Tercatat 103 kasus pada 2011, 258 kasus pada 2012, 358 kasus pada 2013 dan 614 kasus pada tahun 2014 dan 2015 (Antara News, 2015). Selama tahun 2016, Dinas Kesehatan Kota Makassar mengakumulasi jumlah kasus TB MDR sebanyak 50 kasus baru yang masuk dalam penanganan dan tercatat 5 orang pasien meninggal dalam periode waktu 1 Januari hingga 25 September 2016. Hingga pada bulan April 2017 tercatat 51 pasien MDR TB yang di rawat di RSUD Labuang Baji Makassar yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan provinsi untuk penyakit tuberkulosis di Indonesia (Bijawati, *et al.*, 2018).

Jenis OAT yang diberikan pada pasien TB MDR adalah menggunakan paduan OAT MDR yang terdiri atas OAT lini pertama dan lini kedua. Berdasarkan potensi dan efikasinya OAT tersebut dibagi menjadi beberapa kelompok yang disajikan dalam tabel berikut (KeMenKes, 2016).

Tabel 1. Pengelompokan OAT

	<b>Grup</b>	<b>Golongan</b>	<b>Jenis Obat</b>
	<b>A</b>	Floroquinolon	Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin
	<b>B</b>	OAT suntik lini kedua	Kanamisin, Amikasin Kapreomisin, Sterptpmisin
	<b>C</b>	OAT Oral lini kedua	Etionamid, Protionamid, Sikloserin, Terizidon, Clofazimin, Linezolid
<b>A D D A G E N T S</b>	D1	OAT pertama	Lini Pirazinamid, Etambutol, Isoniazid dosis tinggi
	D2	OAT baru	Bedaquiline, Delamanid
	D3	OAT Tambahan	Asam para aminosalisilat, Imipenem-silastatin, Meropenem, Amoksin-clavulanat, Thioasetazon

(KeMenKes, 2016)



Rejimen terapi standar yang diberikan pada penderita dengan TB MDR berdasarkan penetapan oleh TAK (Tenaga Ahli Kesehatan) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan TB Resisten: (KeMenKes, 2016).

1) Paduan OAT standar konvensional

8-12 Kanamicin-Levofloxacin-Etionamid-Sikloserin-Pirazinamid-(Etambutol)-Isoniazid / 12-14 Levofloxacin-Etionamid-Sikloserin-Pirazinamid-(Etambutol)-Isoniazid

2) Paduan OAT standar jangka pendek

4-6 Kanamicin-Moksifloxacin-Etionamid-Clofazimin-Pirazinamid-Isoniazid / 5 Moksifloxacin-Etionamid-Clofazimin-Pirazinamid-Isoniazid

Berdasarkan pengelompokan OAT dan rejimen terapi di atas, dapat diketahui bahwa obat levofloxacin merupakan terapi standar pada TB MDR dari golongan fluoroquinolon yang digunakan sebagai lini kedua yang dikonsumsi secara per oral dan termasuk dalam rejimen paduan OAT standar konvensional yang digunakan dalam jangka panjang (WHO, 2016).

## 2. Penggunaan Klinik

Dosis terapi levofloxacin untuk penanganan penyakit tuberkulosis pada anak di atas 5 tahun dan orang dewasa berada pada range 10-15 mg/Kg sekali dalam sehari (pemberian obat berdasarkan bobot badan perlu dipertimbangkan) sedangkan dosis levofloxacin pada anak 5 tahun ke bawah 15-20 mg/Kg dalam dosis terbagi (pagi dan malam) (WHO, 2014).

Adapun dosis yang telah ditetapkan oleh Tenaga Ahli Klinis berdasarkan bobot badan pasien dilihat pada tabel berikut (Kemenkes, 2014).

Tabel 2. Dosis levofloxacin menurut KeMenKes RI

OAT	Bobot Badan (BB)			
	< 33 Kg	33-50 Kg	51-70 Kg	>70 Kg
<b>Levofloxacin (dosis standar)</b>	7,5-10 mg/Kg/hari	750 mg	750 mg	750-1000 mg
<b>Levofloxacin (dosis tinggi)</b>	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg

(KeMenKes, 2014)

Menurut WHO (2019) dalam *WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*, dosis obat levofloxacin yang diberikan untuk pasien lebih dari 14 tahun adalah sebagai berikut.

Tabel 3. Dosis levofloxacin menurut WHO

Obat	Formulasi	Berat badan pasien lebih dai 14 tahun					Batas dosis harian
		30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	> 70 kg	
<b>Levofloxacin</b>	250 mg	3	3	4	4	4	1.5 g
	500 mg	1.5	1.5	2	2	2	
	750 mg	1	1	1.5	1.5	1.5	

(WHO, 2019)

Tabel 4. Dosis bertahap levofloxacin untuk memulai kembali pengobatan OAT resisten

Nama Obat	Hari pertama (beri obat dalam dosis terpisah pagi & sore)	Hari kedua	Hari ketiga
<b>Levofloxacin</b>	200 mg (100 mg + 100 mg)	400 mg	Dosis Penuh

(KeMenKes, 2016)

### a. Mekanisme Aksi

Fluoroquinolon adalah suatu agen bakterisida. Golongan ini bekerja melalui penghambatan topoisomerase II (DNA *gyrase*) dan topoisomerase IV, kedua enzim penting untuk kemampuan bertahan bakteri. Protein tersebut dikode masing-masing oleh gen *gyrA*, *gyrB*, *parC* dan *parE*. Bakteri *M. tuberculosis* hanya memiliki topoisomerase II sebagai target dari fluoroquinolon (Aubry, *et al.*, 2004).

Topoisomerase II adalah suatu heterotetramer yang terbentuk atas 2 subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  yang dikode masing-masing oleh gen *gyrA* dan *gyrB*. Fungsi topoisomerase ini adalah untuk memelihara struktur superheliks DNA dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan juga diperlukan saat melakukan transkripsi, translasi serta memperbaiki DNA. Fluoroquinolon akan menghambat *Supercoil* DNA dan mengacaukan urutan replikasi DNA pada bakteri *M. tuberculosis* melalui perlekatan pada topoisomerase II (Moadebi, 2007).

### b. Farmakokinetik

#### 1) Absorpsi

Levofloxacin mengalami absorpsi yang cepat dan hampir sempurna setelah pemberian oral, dimana konsentrasi maksimum dalam plasma dicapai dalam waktu 1 sampai 2 jam. Bioavailabilitas dari tablet levofloxacin 500 mg dan 750 mg adalah sebesar 99% atau lebih besar. Keadaan stabil (*steady state*) dicapai dalam 48 jam setelah rejimen 500 mg sekali sehari. Konsentrasi puncak dan melalui plasma dicapai setelah beberapa rejimen

oral 500 mg sekali sehari. Konsumsi levofloxacin bersamaan dengan makanan akan memperpanjang waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum hampir 1 jam dan akan mengurangi konsentrasi puncak sekitar 14% (Sweetman, 2009).

## 2) Distribusi

Volume distribusi levofloxacin secara umum berkisar antara 89 sampai 112 L setelah pemberian dosis 500 mg atau 750 mg. Hal ini mengindikasikan bahwa levofloxacin didistribusikan secara luas ke seluruh jaringan tubuh, termasuk jaringan *mukosa bronchial* dan paru-paru. Levofloxacin berpenetrasi ke dalam jaringan paru-paru biasanya lebih besar 2-5 kali daripada konsentrasi dalam plasma. Ikatan antara levofloxacin dengan protein plasma adalah hampir sebesar 24-38%. Pada manusia levofloxacin terutama terikat dengan protein albumin (Sweetman, 2009).

## 3) Metabolisme

Levofloxacin mengalami metabolisme terbatas dan diekskresikan terutama melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Setelah pemberian secara oral, hampir 87 % dari dosis yang diberikan, ditemukan dalam bentuk tidak berubah di urin dalam waktu 48 jam, kurang dari 4 % ditemukan di feses dalam waktu 72 jam. Dari dosis yang diberikan, kurang dari 5 % ditemukan di urin sebagai metabolit desmetil dan N-oksida. Metabolit ini merupakan satu-satunya metabolit yang telah diidentifikasi pada manusia

dan memiliki peran yang kecil dalam aktivitas farmakologi (Sweetman, 2009).

#### 4) Ekskresi

Levofloxacin terutama dieksresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah. Waktu paruh eliminasi rata-rata levofloxacin yaitu 6-8 jam setelah pemberian secara oral atau intravena pada individu dengan fungsi ginjal normal. Klirens renal levofloxacin adalah sebesar 96-142 mL/menit (Sweetman, 2009).

#### c. Indikasi

Levofloxacin digunakan dalam kombinasi dengan obat lain untuk terapi TB contohnya 750 mg/hari secara umum digunakan pada terapi lini kedua (Depkes, 2014). Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk mendeteksi *outcome* terapi levofloxacin dalam terapi TB MDR salah satunya penelitian yang membandingkan efektivitas levofloxacin dengan moksifloxacin. Berdasarkan hasil penelitian tersebut kedua obat golongan fluoroquinolon ini sama-sama memiliki potensi menghambat perkembangan bakteri penyebab tuberkulosis (Kang, *et al.*, 2016).

### 3. Levofloxacin pada Kerusakan Hepatoseluler dan Billier

Fluoroquinolon seperti levofloxacin merupakan obat dengan kasus hepatotoksik yang tinggi dibandingkan OAT lainnya. Persentase hepatotoksiknya mencapai 41% diikuti ethionamid 37% dan pirazinamid 30% (Keshavjee, 2012). Peningkatan biomarker fungsi hati seperti enzim alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, dan alkaline

fosfatase sebanyak 1%–3% dari pasien dengan penggunaan terapi obat golongan fluoroquinolon (Orman, *et al.* 2011).

Mekanisme fluoroquinolon 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 (Despande, *et al.*, 2008). Hepatotoksik akibat levofloxacin muncul setelah penggunaan lebih dari 30 hari pada pasien berumur di atas 66 tahun (Paterson, *et al.*, 2012). Hepatotoksisitas akut terjadi akibat penggunaan fluoroquinolon levofloxacin, moxifloxacin dan gatifloxacin (Bambeke, 2009).

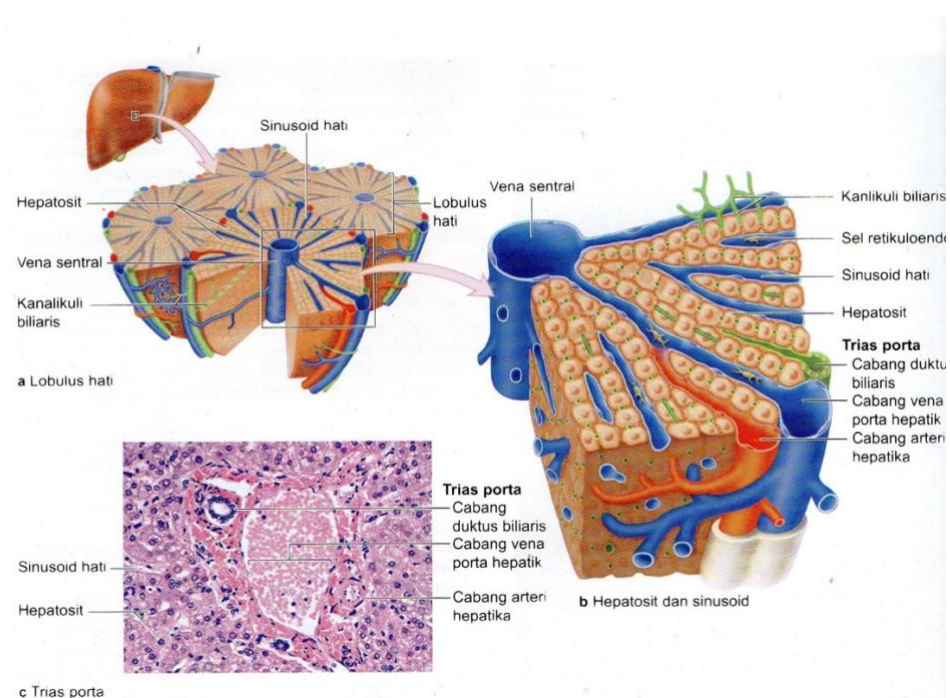
Studi setelah pemasaran salah satu brand obat dengan kandungan levofloxacin. Berdasarkan laporan tersebut diketahui bahwa hepatoksisitas berat telah terjadi seperti hepatitis akut. Hepatoksisitas berat umumnya terjadi setelah 14 hari pemberian levofloxacin dan sebagian besar pada kasus terjadi setelah 6 hari pemberian levofloxacin. Mayoritas hepatoksisitas terjadi pada usia diatas 65 tahun. Obat ini harus segera dihentikan apabila muncul tanda atau gejala hepatitis seperti hipersensitivitas (FDA, 2008). Levofloxacin dapat meningkatkan biomarker fungsi hati AST, ALT dan ALP pada dosis 10 mg, 15 mg dan 20 mg/KgBB (Olayinka, *et al.*, 2015).

Levofloxacin juga mempengaruhi sistem bilier, sebuah kasus menunjukkan kerusakan pada empedu yang diinduksi fluoroquinolone atau *Vanishing Bile Duct* pada pasien dengan penyakit kuning dan cedera hati

dengan etiologi yang tidak jelas. Patogenesisnya terkait dengan kerusakan langsung pada saluran empedu dan cedera autoimun yang terjadi ketika patogen dan obat-obatan bertindak sebagai haptens untuk epitel duktus bilier. Proses ini merangsang apoptosis bilier untuk melampaui regenerasi sel, yang mengakibatkan ductopenia (Shafer, et. Al. 2014).

## B. Hepar

### 1. Anatomi



**Gambar 2.** Anatomi hati (Mescher, 2012)

- a. *Lobulus* hati. Diagram memperlihatkan sebuah vena sentral kecil yang menonjol melalui pusat setiap lobulus hati dan sejumlah set pembuluh darah yang membatasi bagian tepi. Pembuluh perifer berkelompok terutama pada jaringan ikat yang membentuk saluran portal, yang biasanya mencakup cabang vena porta dan

cabang *a hepatica*, serta cabang *duktus biliaris*. Ketiga struktur ini membentuk *trias porta*.

- b. *Hepatosit* dan sinusoid. Kedua pembuluh darah di setiap *lobulus* membentuk *sinusoid* yang berbentang melalui lempeng *hepatosit* dan bermuara ke dalam *vena sentralis*.
- c. *Trias porta*. *Mikrofas* yang memperlihatkan komponen trias porta 220x.

Hati atau hepar adalah organ terbesar dengan berat mencapai 1,5 Kg, posisi hati terletak di sebelah kanan atas rongga *abdomen* tepat di bawah *diafragma* terdiri atas lobus kanan (besar) dan lobus kiri (kecil). Hati merupakan organ perantara sistem pencernaan dengan darah. Kebanyakan darah di hati (70-80%) berasal dari *vena porta* yang berasal dari lambung, usus dan limpa, sisanya (20-30%) disuplai oleh *asinus hepatica*. Seluruh materi yang diserap melalui usus tiba di hati melalui vena porta, kecuali lipid kompleks (kilomikron), yang terutama diangkut melalui pembuluh limfe.

## 2. Fisiologi

Posisi hati dalam sirkulasi sangat optimal untuk menampung, mengubah dan mengumpulkan metabolit dari darah karena jaringan pembuluh darahnya yang luas, sehingga hati dapat menyimpan volume darah yang besar serta untuk menetraliasi dan mengeluarkan zat toksik dalam darah atau yang disebut dengan detoksifikasi metabolik dimana hati mengubah bahan kimia eksogen dan endogen (misalnya, obat-



obatan), molekul asing, dan hormon untuk membuatnya kurang toksik atau kurang aktif secara biologis. Pengeluaran zat toksik terjadi dalam empedu, suatu *secret eksokrin* dari hati yang penting untuk pencernaan lipid di usus. Hati juga menghasilkan protein plasma, seperti albumin, fibrinogen dan berbagai protein lainnya. Selain itu, hati memiliki fungsi hemostatik, mensintesis prothrombin, fibrinogen, dan faktor pembekuan. Vitamin K, vitamin yang larut dalam lemak, sangat penting untuk sintesis faktor pembekuan lainnya. Karena garam empedu diperlukan untuk reabsorpsi lemak, penyerapan vitamin K tergantung pada produksi empedu yang memadai di hati (Mescher, 2012).

### 3. Histologi

Sel-sel hati atau *hepatosit* merupakan sel epitel yang berkelompok membentuk lempengan-lempengan yang saling berhubungan. Hepatosit tersusun atas ribuan lobulus hati kecil (*polihedral*) yang merupakan unit fungsional dan struktural hati. Setiap lobulus memiliki tiga sampai enam *area portal* di bagian tepinya dan suatu vena pada bagian pusat yang disebut dengan *vena sentral*. Zona portal di sudut lobulus terdiri atas jaringan ikat dengan suatu vena (cabang vena portal), arteriol (cabang *asinus hepatica*), dan *duktus epitel kuboid* (cabang *system duktus biliaris*). Ketiga struktur tersebut yang disebut *trias porta*. Dari bagian tepi lobulus ke pusatnya, lempeng hepatosit bercabang dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur yang menyerupai spons. Celah diantara lempeng ini mengandung komponen

mikrovaskular penting yaitu sinusoid hati. *Sinusoid* terdiri atas lapisan diskontinu sel endotel bertingkap. Sel-sel endotel terpisah dari hepatosit di bawahnya oleh suatu laminal basal tipis yang tidak kontinu dan suatu celah perisinusoid (*celah Disse*) yang sangat sempit. Terdapat dua sel penting yang berhubungan dengan sinusoid. Pertama, sel *Kupffer* (*makrofag stelata*) yang berfungsi menghancurkan eritrosit tua, menghancurkan bakteri yang masuk dalam darah portal dan sebagai sel penyaji antigen pada imunitas adaptif. Kedua, *Sel ito* (sel penimbun lemak stelata) yang juga berperan dalam mengatur imunitas (Mescher, 2012).

Permukaan setiap *hepatosit* berkontak dengan dinding *sinusoid*, melalui celah *Disse*, dan dengan permukaan hepatosit lain. Di tempat dua hepatosit berkontak, terbentuk suatu celah tubular diantara kedua sel ini yang disebut *kanalikulus biliaris*. *Kanalikuli*, bagian pertama *system duktus biliaris*, adalah celah panjang berdiameter 1-2  $\mu\text{m}$ . kanalikuli hanya dibatasi membrane plasma dari dua hepatosit, yang menjulurkan sedikit mikrovili di bagian dalamnya. Membran sel di dekat kanalikuli ini diikat dengan kuat oleh taut erat. Taut celah juga terdapat diantara hepatosit, yang memungkinkan tempat komunikasi antarsel dan koordinasi aktivitas sel-sel. Kanalikuli biliaris membentuk suatu jalinan anastomosis kompleks di sepanjang lempeng lobulus hati dan berakhir di daerah portal. Jadi, aliran empedu berlangsung dalam arah yang berlawanan dengan arah aliran darah, yaitu dari pusat lobulus ke

bagian tepi. Di area portal peripheral atau tepi, kanalikulus biliaris bermuara ke dalam duktus biliaris yang tersusun dari sel-sel kuboid yang disebut *kolangiosit*. Setelah melalui jarak yang pendek ductulus melewati hepatosit pembatas di lobulus dan berakhir dalam duktus biliaris di celah portal. Duktus biliaris dilapisi epitel kuboid atau silindris dan mempunyai selubung jaringan ikat khusus. Duktus-duktus ini secara berangsur membesar, menyatu, dan membentuk duktus hepatikus kiri dan kanan, yang akhirnya keluar dari hati (Mescher, 2012).

### **C. Hepatotoksisitas**

Hepatotoksisitas menurut Fischer (2015) merupakan respon yang terjadi akibat organ hati terpapar dari apa yang diproduksi atau akibat senyawa kimia yang terjadi secara alami. Faktor resiko hepatotoksisitas telah diamati salah satunya disebabkan oleh riwayat penggunaan terapi (jangka panjang) seperti tuberkulosis (Wardhana, *et al.*, 2018). Sejumlah penelitian di Islandia memperlihatkan bahwa hepatotoksisitas yang dimediasi oleh penggunaan obat menjadi penyebab utama penyakit "liver failure" dengan perbandingan 19 kasus per 100.000 penduduk (Bjornson, *et al.*, 2013). Terdapat beberapa mekanisme seluler toksisitas hati yang diinduksi oleh obat diantaranya produksi target imun dengan ikatan kovalen obat terhadap protein sel, kematian sel terprogram yang diperantarai faktor nekrosis tumor serta penghambatan fungsi mitokondria yang menyebabkan akumulasi lemak, peroksidasi lipid dan kematian sel (Emmanuel dan Inns, 2014).

Hepatotoksisitas biasanya terjadi ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas enzim pada hati termasuk enzim transaminase ALT (*Alanine Transminase*), AST (*Aspartate Transminase*) dan ALP (*Alkaline Phospate*) dengan atau tanpa peningkatan bilirubin. Hepatotoksisitas didefinisikan peningkatan ALT dan AST 5 kali di atas batas nilai normal; peningkatan ALP 2 kali di atas batas normal; atau kombinasi antara ALT-bilirubin dimana nilai ALT 3 kali di atas batas normal dan bilirubin 2 kali di atas batas nilai normal (Shehu *et al.*, 2017). Peningkatan kadar enzim seperti AST dan ALT berkorelasi dengan terjadinya nekrosis pada hati tikus.

### **1. Biomarker Fungsi Hati**

Pemeriksaan fungsi hati dapat menjadi indikator untuk menilai hasil kerja obat dan menilai prognosis disfungsi hati (Hall dan Jhonny, 2012). Tes fungsi hati digunakan dalam diagnosis dan tindak lanjut penyakit hati. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) dan lactate dehydrogenase (LDH) menunjukkan kerusakan hepatoseluler. Waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial, INR (Rasio Normalisasi Internasional) dan faktor albumin 5 dan 7 menunjukkan fungsi sintesis. Gamma glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) dan 5'nucleotidase menunjukkan aliran empedu dan kolestasis. Bilirubin dan serum asam empedu memberikan informasi tentang fungsi ekskresi hati. Pengukuran aktivitas enzim hati direkomendasikan sebagai investigasi awal untuk mendeteksi

kerusakan jaringan pada hati (Newsome, *et al.*, 2018). ALT dan AST digunakan sebagai indikator assessment fungsi hati yang diinduksi levofloxacin dan sampel uji *Moringa oleifera* (Farid, *et al.* 2019)

a. ALT

ALT (Alanine transaminase) merupakan salah satu biomarker untuk mengukur kenaikan fungsi enzim transaminase di dalam darah. ALT ditemukan terutama di hati, tetapi juga dalam jumlah yang lebih kecil terdapat di ginjal, jantung, otot, dan pankreas. ALT disebut juga dengan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT). Kadar ALT biasanya ditemukan rendah dalam darah. Tetapi ketika hati rusak atau sakit, ia melepaskan ALT ke dalam aliran darah, sehingga ALT meningkat. Sebagian besar peningkatan kadar ALT disebabkan oleh kerusakan hati. Tes ALT sering dilakukan bersama dengan tes lain yang memeriksa kerusakan hati, termasuk aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase (LDH), dan bilirubin. Hasil pengkurusan ALT biasanya dapat dilihat setelah 12 jam. Adapun Nilai normal ALT pada pria 10-40 U/L dan wanita 7-35 U/L (Fisbasch dan Dunning, 2009).

b. AST

AST (Aspartate transaminase) juga merupakan salah satu biomarker untuk mengukur jumlah enzim dalam darah. AST biasanya ditemukan dalam sel darah merah, hati, jantung, jaringan

otot, pankreas, dan ginjal. Istilah lain AST adalah serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT). Kadar AST biasanya dengan kadar rendah ditemukan dalam darah. Namun, ketika jaringan tubuh atau organ seperti jantung atau hati sakit atau rusak, AST dilepaskan ke dalam aliran darah. Jumlah AST dalam darah yang meningkat secara langsung berkaitan dengan tingkat kerusakan jaringan. Setelah kerusakan parah, kadar AST naik dalam 6 hingga 10 jam dan tetap tinggi selama sekitar 4 hari. Tes AST dapat dilakukan bersamaan dengan tes untuk alanine aminotransferase, atau ALT. Nilai normal AST pada pria adalah 14-20 U/L sedangkan pada wanita 10-34 U/L (Fischbach dan Dunning, 2009).

c. GGT

GGT adalah enzim dalam membran sel yang mentransfer gugus fungsi gamma-glutamyl. Peran fisiologis GGT adalah untuk membelah ikatan gamma-glutamyl amide dari tripeptide dan hidrolisis GSH ekstraseluler untuk menghasilkan sistein dan bahan tiol lainnya. Selain itu, GGT adalah fasilitator dari generasi ROS dan mentransfer gamma-glutamyl dari glutathione ke akseptor seperti asam amino, peptida atau air. (Sachan, 2018). Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ditemukan pada sel epitel hepatosit dan saluran empedu kecil (*bile ducts*). Selain itu, GGT juga terdapat di pankreas, limpa, tubulus ginjal, otak, payudara dan usus kecil. Peningkatan aktivitas serum GGT memiliki profil yang sama

dengan ALP dalam mendeteksi penyakit pada sistem empedu. Biasanya, ALP adalah tes pertama untuk penyakit empedu diikuti oleh GGT untuk memberikan nilai untuk memverifikasi bahwa ALP naik karena gangguan bilier. Sehingga GGT adalah indikator yang lebih sensitive daripada ALP pada kolestasis. Kadar GGT dapat meningkat pada keadaan obstruksi bilier, terutama pada obstruksi bilier, atresia bilier, kolangitis sklerosis, dan sindrom Alagille. Selain itu, obat yang mengaktifkan sistem enzim microsomal juga dapat meningkatkan kadar GGT (Price, et al. 1979). Nilai normal pada pria 15-85 IU/L sedangkan wanita 5-55 IU/L (Betro, 2010).

Tabel 5. Grade klasifikasi hepatoksisitas

No	Grade	Deskripsi
1.	Mild	ALT/AST $\geq$ 5 atau ALP $\geq$ 2 dan TBL < 2 x ULN
2.	Moderate	ALT/AST $\geq$ 5 atau ALP $\geq$ 2 dan TBL $\geq$ 2 x ULN, atau gejala hepatitis
3.	Severe	ALT/AST $\geq$ 5 atau ALP $\geq$ 2 dan TBL $\geq$ 2 x ULN, atau gejala hepatitis and memenuhi salah satu kriteria berikut: - INR $\geq$ 1.5 - Ascites dan/atau encephalopathy, telah sakit selama <26 minggu, dan tidak pernah mengalami sirosis hati - Gagal organ hati imbas obat
4.	Fatal	Mati atau transplantasi organ imbas obat

(EASL, 2019)

Keterangan:

ALT : Alanine aminotransferase

AST : Aspartate aminotransferase

ALP : Alkaline Phosphate

TBL : Total Bilirubin

ULN : *Upper Limit Normal*

## 2. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan melalui pemeriksaan terhadap perubahan-perubahan abnormal pada tingkat jaringan. Histopatologi dilakukan dengan mengambil sampel jaringan atau dengan mengamati jaringan setelah kematian terjadi. Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk memeriksa penyakit (hepatoksisitas) berdasarkan pada reaksi perubahan jaringan. Pemeriksaan ini disertai dengan pengetahuan tentang gambaran histologi normal jaringan sehingga dapat dilakukan perbandingan antara kondisi jaringan normal terhadap jaringan abnormal. Metode ini telah banyak digunakan untuk mendeteksi toksisitas (Utami, *et al.*, 2017) serta untuk mengetahui efektivitas suatu sampel uji berupa bahan alam (Setyawan, 2017).

Teknik histopatologi merupakan suatu cara yang dilakukan untuk melihat perubahan metabolisme dari perubahan jaringan yang terjadi. Aplikasinya diawali dengan pembuatan preparat dengan menipiskan sel jaringan dari organ-organ tubuh. Dilakukan fiksasi dengan formalin dan pengecatan menggunakan hemotoksilin eosin. Prasyarat untuk mendapatkan histopatologi dan histokimia yang tepat dapat diperoleh dengan mengamati preparat dibawah mikroskop (Utami, *et al.*, 2017).

Derajat hepatoksisitas pada organ hati yaitu melalui Perubahan sel-sel hati (degenerasi dan nekrosis) diamati di mikroskop pada perbesaran 100 dan 400 kali. Derajat kerusakan diamati berdasarkan tabel parameter skoring berikut.



Tabel 6. Kriteria kerusakan dan tingkat keparahan perubahan histopatologi hati

Tingkat Keparahan	Perubahan Histopatologi
<b>Grade I Minimal</b>	<b>(+1):</b> Perubahan histologis yang mungkin hampir tidak terlihat (minor, kecil, atau jarang). Grade ini digunakan ketika struktur atau jaringan yang terkena mengalami 0-10% perubahan volume struktur histopatologi.
<b>Grade II Ringan</b>	<b>(+2):</b> Perubahan histologis terlihat tetapi tidak menonjol dari jaringan. Grade ini digunakan ketika struktur atau jaringan yang terkena telah mengalami antara 11% dan 20% perubahan volume struktur histopatologi
<b>Grade III Sedang</b>	<b>(+3):</b> perubahan histologis yang menonjol dari jaringan. Grade ini digunakan ketika struktur atau jaringan yang terkena mengalami antara 21% dan 40% perubahan volume struktur histopatologi
<b>Grade IV Parah</b>	<b>(+4):</b> perubahan histologis yang luar biasa dari jaringan. Grade ini digunakan ketika struktur atau jaringan yang terkena mengalami antara 41% dan 100% perubahan volume struktur histopatologi.

(Shackelford et al, 2002)

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan hasil pengamatan mikroskopik organ hati dari setiap kelompok perlakuan dengan kontrol. Berikut adalah parameter-parameter kerusakan sel pada hati:

- a. Degenerasi Hidropik, Price dan Wilson (2006) menyatakan bahwa degenerasi hidropik merupakan respon awal hepatosit terhadap bahan-bahan yang bersifat toksik. Degenerasi hidropik adalah perubahan yang bersifat *reversible*, sehingga apabila paparan toksik dihentikan sel yang mengalami kerusakan akan kembali normal. Degenerasi hidropik merupakan peristiwa meningkatnya kadar air di intraseluler yang menyebabkan sitoplasma dan organel-organel membengkak dan membentuk vakuola-vakuola. Rusaknya permeabilitas membran sel menyebabkan terhambatnya aliran sodium keluar dari sel, sehingga

menyebabkan ion-ion dan air masuk secara berlebihan ke dalam sel sehingga sitoplasma nampak pucat (Rusmiati dan Lestari 2004).

- b. Degenerasi Lipid, Perlemakan hepar disebabkan karena terhambatnya transfer lipid dari sel ke sirkulasi darah oleh adanya toksikan ditandai dengan vakuolisasi sitoplasma akibat akumulasi trigliserida (Sherlock, 2004)
- c. Infiltrasi sel inflamasi. Menurut Suriawinata dan Thung (2011) sarang radang granuloma merupakan peradangan dengan sekumpulan makrofag yang disertai limfosit dan sel plasma; kadang- kadang ditemukan juga netrofil dalam jumlah minimal. Penyebab dari radang granuloma sering tidak diketahui dan biasanya merupakan bagian dari infeksi sistemik. Pada mikroskop tampak dengan sel-sel fagosit berupa polimononuklear.
- d. Kongesti. Kongesti umumnya diikuti dengan terjadi pelebaran sinusoid dimana hepar akan terisi dengan banyak eritrosit pada area vena sentralis. Pelebaran karena adanya inflamasi akan mendesak nukelus ke tepi sel. (Kalaiyarasi, *et al.* 2017).
- e. Dilatasi sinusoid. Akumulasi eritrosit juga terjadi pada sinusoid- sinusoid hati yang selanjutnya akan menyebabkan dilatasi pada sinusoid-sinusoid tersebut. Dilatasi dan akumulasi eritrosit juga terjadi pada vena sentralis. Akumulasi eritrosit dan dilatasi pada vena-vena hati ini akan menyebabkan terganggunya suplai oksigen dan nutrisi kepada hepatosit.

Daerah yang akan mengalami kerusakan pertama kali dari kejadian ini adalah zona sentrilobular (Suriawinata, *et al.* 2011).

- f. Vakuolisasi merupakan degenerasi inti ditandai dengan inti tampak membesar dan bergelembung serta kromatinnya jarang dan tidak eosinofilik (Suriawinata, *et al.* 2011).

## D. Hewan Uji

### 1. Taksonomi Tikus Putih



**Gambar 3.** Tikus putih galur wistar

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut (Depkes, 2009):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Hewan coba diperlukan dalam penelitian secara *in vivo* terutama untuk mengkaji terkait farmakologi toksikologi (Jhonson, 2012). Tikus Wistar adalah salah satu hewan coba yang paling banyak digunakan sebagai model dalam penelitian biomedik (Johnson, 2012). Tikus Wistar (albino) dikembangkan pertama kali di Wistar Institute (Philadelphia, PA) pada tahun 1906 dengan nama catalog WISTARAT® (Clause BT, 1998; Wistar Institute, 2014).

## 2. Karakteristik tikus putih

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian diantaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, tempramennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Sharp *et al.*, 2012)

Tabel 7. Konversi usia (lama hidup) tikus terhadap usia (lama hidup) manusia

<b>Korelasi Antara Usia Manusia dan Usia Tikus pada Fase-Fase Hidup yang Berbeda</b>		
<b>Fase hidup</b>	<b>Usia tikus</b>	<b>Usia Manusia</b>
<b>Seluruh Usia</b>	13.2 hari	1 tahun usia manusia
<b>Periode menyapih</b>	42.4 hari	
<b>Periode Pra-pubertas</b>	3.3 hari	
<b>Masa Remaja</b>	10.5 hari	
<b>Dewasa</b>	11.8 hari	
<b>Usia Penuaan</b>	17.1 hari	
<b>Rata-rata</b>	16.4 hari	

(Sangupta, 2013)

Tabel 8. Nilai konversi dosis

Spesies	Bobot Badan (kg)	Konversi dosis mg/kg ke mg/m <sup>2</sup> , dibagikan dengan K <sub>m</sub>	Untuk konversi dosis manusi dalam mg/kg ke AED mg/kg	
			Kali dosis hewan dengan	Bagi dosis hewan dengan
Manusia	60	37	-	-
Mencit	0,02	3	12,3	0,081
Hamster	0,08	5	7,4	0,135
Tikus	0,15	6	6,2	0,162
Musang	0,30	7	5,3	0,189
Babi Guinea	0,40	8	4,6	0,216
Kelinci	1,8	12	3,1	0,324
Anjing	10	20	1,8	0,541
Monyet (Rhesus)	3	12	3,1	0,324
Monyet kecil	0,35	6	6,2	0,162
Monyet tupai	0,60	7	5,3	0,189
Babon	12	20	1,8	0,541
Babi mikro	20	27	1,4	0,730
Babi Mini	40	35	1,1	0,946

\*Data di atas diadaptasi dan dimodifikasi dari pedoman konsep FDA (Nair & Jacob, 2016). FDA: *Food and Drug Administration*, AED: *Animal Equivalent Dose*

Tabel 9. Dosis volume oral pada hewan laboratorium

Spesies	Kriteria	Volume Oral (ml/kg/d)	Contoh*
Tikus (Rattus novergicus)	Ideal	10	250 g tikus maka volume obat per oral 2,5 ml
	Maksimal	20	

(IACUC, 2017); \*(CCAC, 2015).

Tabel 10. Biomarker serum enzim pada organ hati tikus wistar

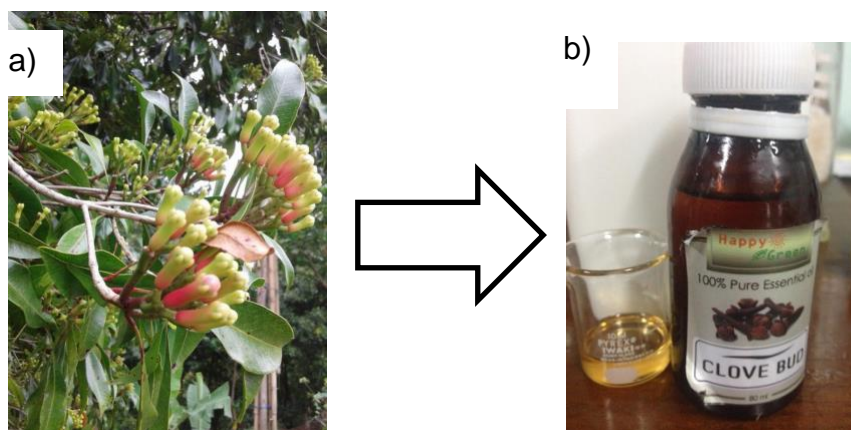
Test	Unit	Range marker untuk usia 8-16 minggu		Range marker usia 17 minggu ke atas	
		Jantan	Betina	Jantan	Betina
<b>ALT</b>	U/L	18-45	16-48	19-48	14-64
<b>AST</b>	U/L	74-143	65-203	63-175	64-222
<b>GGT</b>	Undetectable*				

(Giknis, 2008); \*belum dilihat sebagai indikator efektif disfungsi hati atau cedera pada tikus (Caisey, 1980)

## E. Minyak Cengkeh

### 1. Taksonomi Cengkeh (Tjitrosoepomo, 2010)

Regnum	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Sub Kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Genus	: Syzygium
Spesies	: <i>Syzygium aromaticum</i>



**Gambar 4.** Tanaman cengkeh (a); Minyak cengkeh (b).

Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) atau dengan nama lain *Caryophylli*. Terdapat 3 jenis minyak cengkeh berdasarkan dari bahan bakunya yaitu minyak bunga cengkeh, minyak daun cengkeh dan minyak tangkai cengkeh. Menurut Balitbang Pertanian (2007) Indonesia merupakan Negara penghasil minyak cengkeh terbanyak di dunia. Pasokan minyak daun cengkeh mencapai lebih dari 60% kebutuhan dunia.

Tabel 11. Standar mutu minyak cengkeh SNI 06-2387-2006

Karakteristik	Persyaratan
Warna	Kuning-coklat tua
Bau	Khas minyak
Bobot jenis 20°C/20°C	1,025-1,049
Indeks bias ( $n_{D_{20}}$ )	1,528-1,535
Kelarutan dalam etanol 70%	1:2 jernih
Eugenol total, %, v/v	Minimal 70
<i>Caryophyllene</i> , %, v/v	Maksimal 17

(Badan Standarisasi Nasional, 2006)

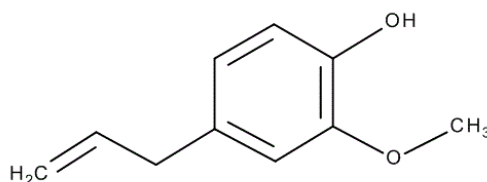
## 2. Nama Lain

Cengkeh (Indonesia), Oil of *clove buds* (Bahasa Inggris), *Syzygium aromaticum* (L.) Merr et Perry., *Eugenia caryophyllus* (Sprengel)

Bullock dan S. Harison. Istilah “cariophyllata” berasal dari Bahasa Yunani (ISO 3142, 1997).

### 3. Kandungan Kimia Minyak Cengkeh

Jumlah kandungan kimia yang terdapat pada minyak cengkeh beserta sifat-sifatnya tergantung dari wilayah mana tanaman tersebut, musim tanam, cuaca, dan kelembaban udara. Selain itu, faktor waktu memanen dan pada saat memproduksi minyak dari tanaman cengkeh mempengaruhi banyak sedikitnya kandungan kimia yang diperoleh. Diketahui bahwa terdapat lebih dari 100 komponen kandungan kimia pada minyak cengkeh dari seluruh dunia.



**Gambar 5.** Rumus struktur *eugenol* (Prianto, *et al.*, 2013)

*Eugenol* merupakan komponen utama dalam minyak cengkeh. Karakteristik minyak cengkeh adalah cairan berwarna kuning pucat, hangat, dan mempunyai aroma kuat. Eugenol berisfat mudah menguap dan sedikit asam serta larut dalam pelarut organik, seperti kloroform, eter, alkohol, dan sedikit larut air. Minyak cengkeh memiliki aktivitas biologis karena kandungan eugenol mencapai 80-90 % dimana salah satu fungsinya sebagai antioksidan (Prianto, *et al.*, 2013).



#### 4. Fitoterapi Minyak Cengkeh

Minyak cengkeh terdaftar sebagai zat yang aman untuk dikonsumsi oleh lembaga FDA (*Food and Drug Administration*) ketika diberikan dalam level di bawah 1500 ppm dalam makanan. Studi dosis tunggal pada tikus digunakan untuk menentukan tingkat dimana tidak ada efek toksik yang diamati dan 250 mg/kg dipilih sebagai dosis setara dengan NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oleh WHO. Dosis ini digunakan untuk mengembangkan asupan eugenol harian yang dapat diterima (*Acceptable Daily Intake*) 2,5 mg/kg per hari untuk manusia (Kegley, *et al.*, 2010).

Sebuah studi hepatoprotective minyak cengkeh pada dosis 100, 200, dan 400 mg/kg secara per oral terhadap hewan uji tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub> menunjukkan perbaikan enzim fungsi hati AST, ALT dan ALP pada dosis 100 dan 200 mg/kg sedangkan pada dosis 400 mg/kg dapat menyebabkan penurunan bobot badan. Serta dilakukan uji toksisitas dosis oral selama 24 jam dengan LD<sub>50</sub> pada dosis 5950mg/kg (El-Hadary *et al.*, 2015).

Minyak cengkeh merupakan minyak esensial yang penting karena memiliki berbagai aktivitas biologis dan terapeutik. Senyawa eugenol pada minyak cengkeh mempunyai aktivitas farmakologi sebagai analgesik, antiinflamasi, antimikroba, antiviral, antifungal, antiseptik, antispasmodik, antiemetik, stimulan, anestetik lokal serta antioksidan

sehingga senyawa ini banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi (Pramod, *et al.*, 2010).

## 5. Potensi Antioksidan Minyak Cengkeh

Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menghambat atau memperlambat proses oksidasi dengan menyumbangkan satu atau lebih elektron kepada radikal bebas. Oksidasi adalah jenis reaksi kimia yang melibatkan pengikatan oksigen, pelepasan hidrogen atau pelepasan elektron. Antioksidan di dalam sel berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi dua golongan yakni antioksidan pencegah (*preventive antioxidant*) terdiri dari *superoxide dimutase* (SOD), *catalase*, dan *glutathion peroxidase* (GSH) dan antioksidan pemutus rantai reaksi (*chain-breaking antioxidant*) terdiri dari vitamin E (tokoferol), asam askorbat (vitamin C),  $\beta$ -karoten dan senyawa fenolik lainnya (Suryohudoyo, 2000). Senyawa-senyawa metabolit sekunder polifenol banyak mengandung gugus -OH. Gugus ini bersifat multifungsional dan dapat beraksi dengan radikal bebas sebagai (a) pereduksi, (b) penangkap radikal bebas, (c) pengkelat logam, dan (d) peredam terbentuknya singlet oksigen (Akhlaghi, 2009).

Fenol biasanya dikelompokkan berdasarkan jumlah atom karbon pada kerangka penyusunnya. Senyawa fenol sebagai antioksidan mampu menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas (Poedjiadi, 2009). *Eugenol*

merupakan salah satu senyawa fenol yang banyak ditemukan di tumbuhan. *Eugenol* dalam minyak esensial mencapai dari 30% hingga 95% (Nowak, *et al.*, 2013). *Eugenol* memiliki aktivitas penghambatan peroksidasi lipid enzimatis di mitokondria hati dengan cara donasi hidrogen atau elektron pada radikal peroksida untuk membentuk hidrosiperoksida yang sifatnya lebih stabil. Mekanisme penghambatan oleh antioksidan terjadi pada tahap inisiasi atau propagasi peroksidasi lipid atau molekul lainnya di dalam tubuh (Zhen dan Wang, 2009). Uji coba terhadap tikus, eugenol mencegah kerusakan hati dengan mengurangi aktivitas CYP2E1 serta meningkatkan aktivitas antioksidan (Al Okbi, 2014). Sebuah penelitian di Universitas Teknologi Isfahan Iran membandingkan 3 minyak esensial yaitu minyak cengkeh, erogano dan juga sage menunjukkan hasil bahwa minyak cengkeh memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan hasil (100%), oregano (57.89%) dan sage (50,62%) pada konsentrasi 1000 µg/ml (Ghadermazi, 2017). *Eugenol* dari minyak cengkeh memiliki efek antioksidan yang jauh lebih baik poten dibandingkan antioksidan standar termasuk  $\alpha$ -tokoferol atau vitamin E (BPOM, 2014).

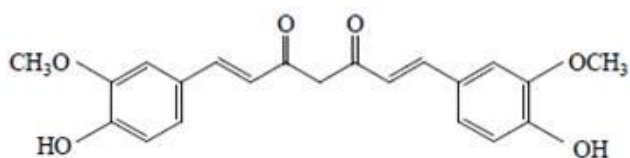
## **F. Curcuma**

### **1. Taksonomi temulawak Curcuma (Tjitrosoepomo, 2010)**

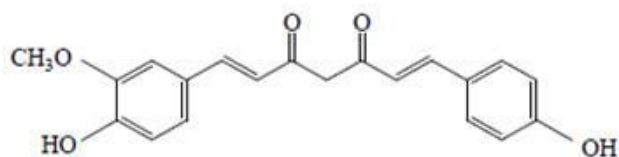
Regnum	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae  
Bangsa : Zingiberales  
Suku : Zingiberaceae  
Genus : Curcuma  
Spesies : *Curcuma xanthorrhiza* ROXB

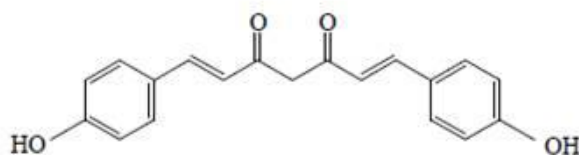
## 2. Deskripsi Umum



Kurkumin



Demetoksikurkumin



Bisdemetoksikurkumin

**Gambar 6.** Rumus struktur curcuminoid

Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*) adalah salah satu tanaman dari suku *zingiberaceae* mengandung minyak atsiri dan kurkuminoid yang tumbuh banyak di wilayah Negara Indonesia dan banyak dimanfaatkan sebagai pengobatan tradisional oleh masyarakat (Prana, 2008).

### 3. Kandungan dan Senyawa Kimia Temulawak

Secara empiris, temulawak telah banyak dilaporkan sebagai salah satu tanaman yang memiliki potensi antioksidan (WHO, 1999). Berdasarkan penelitian oleh (Masuda, et al.) 1992 menyebutkan bahwa terdapat tiga komponen curcuminoid aktif yang memiliki efek sebagai antioksidan diantaranya adalah *curcumin*, *demotoksicurcumin* dan *bisdemetoksicurcumin*.

### 4. Tablet Curcuma FCT

Curcuma FCT adalah suplemen yang terbuat dari bahan herbal yaitu ekstrak *Curcuma xanthorrhiza Rhizome*. Suplemen curcuma FCT biasanya digunakan untuk merangsang nafsu makan bagi orang yang memiliki gangguan selera makan. Suplemen ini juga cocok sebagai curcuma anak karena aman dikonsumsi.

Suplemen curcuma FCT yang beredar di pasaran hanya memiliki satu bentuk sediaan. Bentuk sediaan curcuma FCT adalah berbentuk tablet salut selaput dengan warna oranye yang menyerupai warna curcuma atau temulawak. Setiap tablet curcuma FCT mengandung ekstrak *Curcuma xanthorrhiza Rhizome* sebanyak 20 mg.

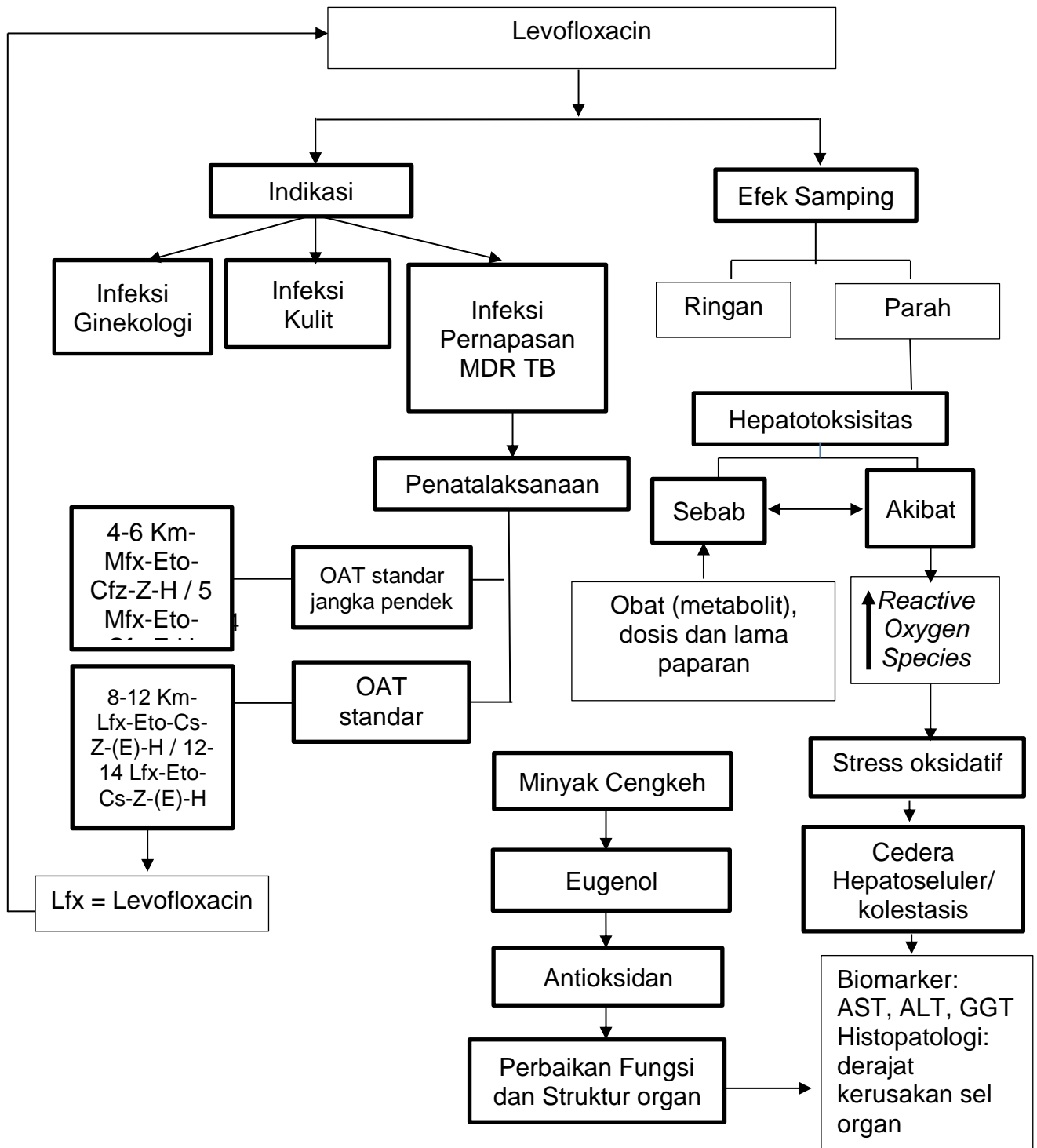
Curcuma memiliki manfaat untuk memelihara fungsi hati agar tetap normal. Hal ini penting agar terhindari dari penyakit kuning atau penyakit lain yang terkait dengan gangguan fungsi hati. Kandungan *Curcuma xanthorrhiza rhizome* juga memiliki beberapa manfaat yang lain. Manfaat curcuma FCT melalui kandungan *Curcuma xanthorrhiza*

*rhizome* bisa untuk mengeluarkan racun-racun dari dalam tubuh dan memperbaiki metabolisme tubuh. Dosis curcuma FCT pada umumnya adalah 1-2 tablet sebanyak 3 kali dalam sehari. (www.sohoglobalhealth.com)

#### **5. Potensi Hepaprotektor (Antioksidan) Senyawa Bioaktif Curcumin**

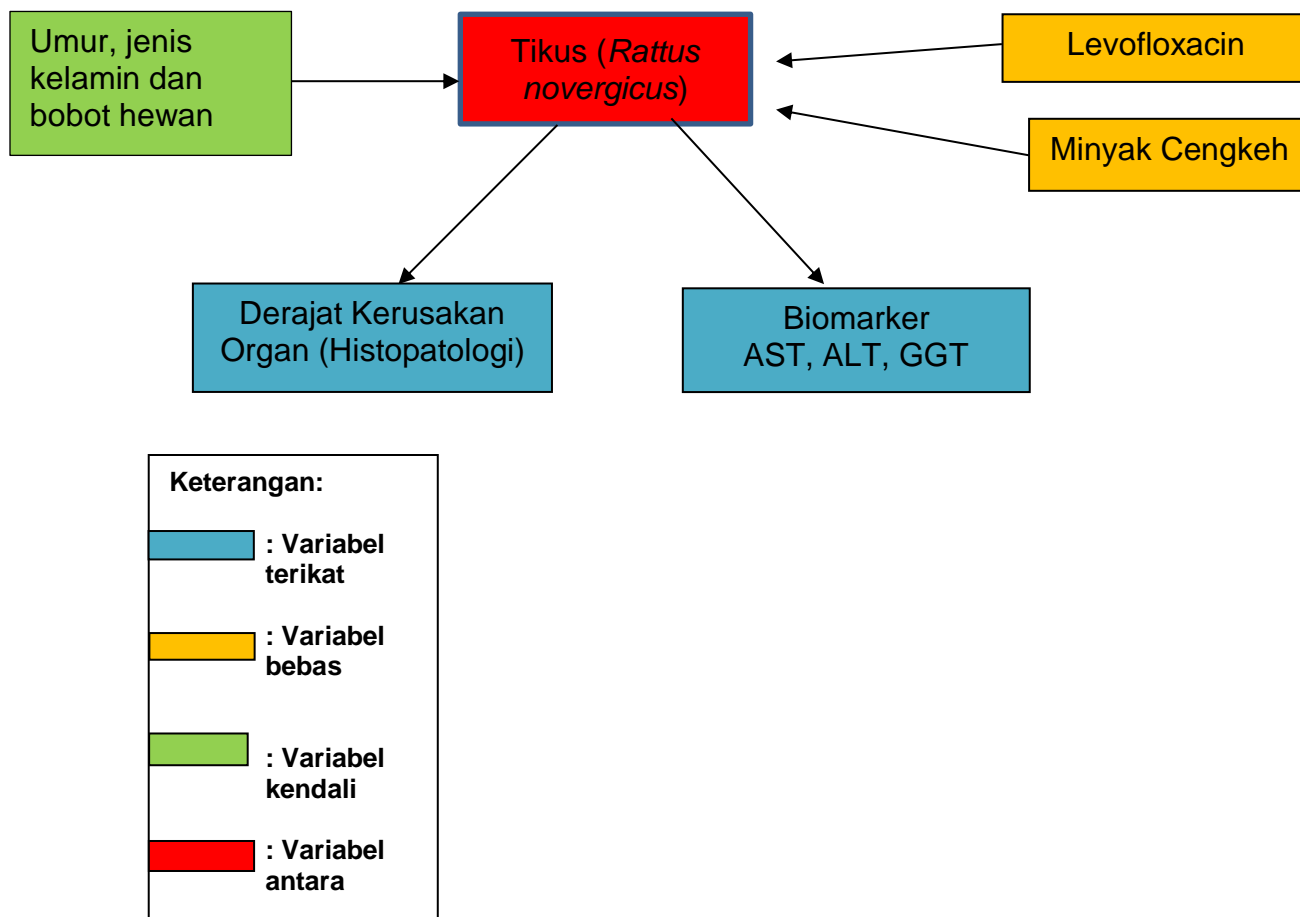
Aktivitas antioksidan temulawak dapat diukur melalui kemampuannya dalam mengikat radikal bebas. Zat yang terkandung dalam tanaman yang mengandung antioksidan berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh agar stabilitas imun tetap terjaga. Sebuah penelitian terhadap efektivitas *Curcuma xanthoriza* sebagai *hepatoprotector* memperlihatkan bahwa curcuma dapat menghambat GST dan aktivitas sitokrom P<sub>450</sub> (Syafitri, 2019).

### G. Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka teori penelitian

## H. Kerangka Konsep



**Gambar 8.** Kerangka konsep penelitian



## I. Hipotesis

1. Terdapat efek hepatoprotektif minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap biomarker fungsi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi levofloksasin.
2. Terdapat efek hepatoprotektif minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi levofloksasin.