

**UJI EFEK PENAMBAHAN ADENOSIN-LIDOKAIN
(AL) DALAM LARUTAN KREBS HENSELEIT
TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID
SELAMA PRESERVASI ORGAN JANTUNG TIKUS**

**THE EFFECT OF ADENOSINE-LIDOCAINE (AL)
ADDITION IN KREBS HENSELEIT SOLUTION ON
LIPID PEROXIDATION ACTIVITY OF RAT HEART
DURING ORGAN PRESERVATION**

Disusun dan diajukan oleh

GENI KURNIA RANTE LEMBANG

N011 18 1341



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

**UJI EFEK PENAMBAHAN ADENOSIN-LIDOKAIN (AL) DALAM
LARUTAN KREBS HENSELEIT TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI
LIPID SELAMA PRESERVASI ORGAN JANTUNG TIKUS**

**THE EFFECT OF ADENOSINE-LIDOCAINE (AL) ADDITION IN KREBS
HENSELEIT SOLUTION ON LIPID PEROXIDATION ACTIVITY OF RAT
HEART DURING ORGAN PRESERVATION**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi

syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

GENI KURNIA RANTE LEMBANG

N011 181 341

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

**UJI EFEK PENAMBAHAN ADENOSIN-LIDOKAIN (AL) DALAM
LARUTAN KREBS HENSELEIT TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI
LIPID SELAMA PRESERVASI ORGAN JANTUNG TIKUS**

GENI KURNIA RANTE LEMBANG

N011 181 341



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed.Sc., Ph.D.
NIP. 19760820 200212 1 003

Pada Tanggal 08 Juli 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI EFEK PENAMBAHAN ADENOSIN-LIDOKAIN (AL) DALAM LARUTAN KREBS HENSELEIT TERHADAP AKTIVITAS PEROKSIDASI LIPID SELAMA PRESERVASI ORGAN JANTUNG TIKUS

Disusun dan diajukan oleh:

GENI KURNIA RANTE LEMBANG

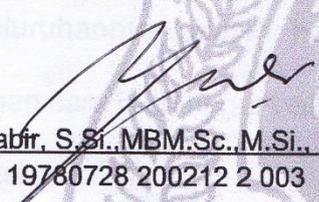
N011 18 1341

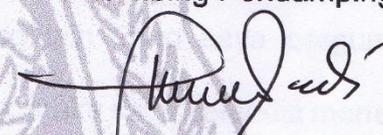
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal _____ 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed.Sc., Ph.D.
NIP. 19760820 200212 1 003

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


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



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Geni Kurnia Rante Lembang
Nim : N011 18 1341
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Efek Penambahan Adenosin-Lidokain (AL) Dalam Larutan Krebs Henseleit Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid Selama Preservasi Organ Jantung Tikus adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 08 Juli 2022

Yang menyatakan,



Geni Kurnia Rante Lembang

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih karunia-Nya sehingga penulisan skripsi yang berjudul “Uji Efek Penambahan Adenosin-Lidokain (AL) Dalam Larutan Krebs Henseleit Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid Selama Preservasi Organ Jantung Tikus” ini dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat kelulusan program studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Kedua orang tua penulis, Ayahanda Karel Rante Lembang dan Ibunda Rumiati Den yang telah mencurahkan segenap cinta, perhatian, dan kasih sayangnya serta senantiasa mendukung dan menuntun penulis dalam setiap keadaan. Terima kasih juga kepada adik-adik tercinta penulis, Geri dan Geldi yang dengan canda dan tawa selalu menghibur dan memberi semangat. Terima kasih untuk setiap pihak keluarga.

Penulis juga mengucapkan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku dosen pembimbing utama sekaligus penasehat akademik penulis dan dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed.Sc., Ph.D. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah menjadi sumber inspirasi dan teladan penulis, yang begitu tulus meluangkan waktu, tenaga, pikiran, serta ilmunya dalam memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan proses perkuliahan dan skripsi ini sampai akhir.

2. Dekan, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II dan Wakil Dekan III Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. dan Bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
4. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang begitu berjasa memberikan ilmu selama penulis menjalani perkuliahan, serta seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang membantu penulis dalam mengurus berbagai administrasi selama perkuliahan.
5. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasi Klinik, Laboran Farmasi Klinik, Biofarmasi dan Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan skripsi ini.
6. Teman-teman GEMF18ROZIL dan kawan-kawan lain yang selalu menghibur hari-hari penulis selama menjalani kehidupan perkuliahan.
7. Kakak-kakak dan teman-teman PMKO FILADELFIA MIPA_Farmasi UNHAS yang boleh mendoakan dan menolong penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidaklah sempurna dan memerlukan kritik dan saran maupun masukan dari segala pihak. Semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat untuk kita semua.

Makassar, 08 Juli 2022


Geni Kurnia Rante Lembang

ABSTRAK

GENI KURNIA RANTE LEMBANG. Uji Efek Penambahan Adenosin-Lidokain (AL) Dalam Larutan Krebs Henseleit Terhadap Aktivitas Peroksidasi Lipid Selama Preservasi Organ Jantung Tikus. Dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan M. Aryadi Arsyad.

Untuk meningkatkan fungsinya, larutan preservasi organ dapat dimodifikasi dan ditambahkan senyawa tertentu untuk mengurangi stres oksidatif akibat peroksidasi lipid. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan aktivitas peroksidasi lipid jaringan jantung tikus yang dipreservasi dalam larutan Krebs Henseleit standar (KH) dan Krebs Henseleit termodifikasi (KHM) serta untuk mengetahui efek penambahan adenosin-lidokain (AL) dalam larutan Krebs Henseleit termodifikasi (KHMAL) terhadap aktivitas peroksidasi lipid jantung tikus setelah 2, 4 dan 6 jam proses preservasi organ. Hewan uji (n=30) dibagi menjadi 10 kelompok dengan 1 kelompok kontrol (tanpa preservasi) dan 9 kelompok perlakuan berdasarkan waktu (2, 4, dan 6 jam) dan jenis larutan preservasi (KH, KHM, atau KHMAL) yang digunakan. Setelah proses preservasi, dilakukan pengukuran kadar MDA (Malondialdehid) menggunakan spektrofotometer visibel pada panjang gelombang 532 nm. Hasil pengukuran pada perendaman selama 2 jam, didapatkan rata-rata kadar MDA pada semua kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok kontrol, sedangkan pada kelompok perendaman selama 4 jam, larutan KH memiliki peningkatan kadar rata-rata MDA yang berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Setelah perendaman selama 6 jam, kadar rata-rata MDA organ pada larutan KHM meningkat dan berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol. Disimpulkan bahwa penambahan AL dalam larutan preservasi (KHMAL) dapat memproteksi peningkatan kadar MDA organ jantung tikus dengan lebih baik dibandingkan KH dan KHM terutama pada penyimpanan organ selama 4 dan 6 jam.

Kata kunci : Larutan Krebs Henseleit, Malondialdehid, Jantung, Adenosin, Lidokain

ABSTRACT

GENI KURNIA RANTE LEMBANG. The Effect Of Adenosine-Lidocaine (AL) Addition In Krebs Henseleit Solution On Lipid Peroxidation Activity Of Rat Heart During Organ Preservation. Supervised by Yulia Yusrini Djabir and M. Aryadi Arsyad.

To improve its functions, organ preservative solutions can be modified and added with certain compounds to reduce oxidative stress due to lipid peroxidation. This study was conducted to compare the lipid peroxidation activity of rat heart tissue preserved in standard Krebs Henseleit (KH) and Krebs Henseleit Modification (KHM) solutions, and to determine the effect of adenosine-lidocaine (AL) addition in Krebs Henseleit Modification (KHMAL) solution on lipid peroxidation activity of rat heart during organ preservation after 2, 4 and 6 hours of organ preservation. Rats (n=30) was divided into 10 groups: 1 control group (without preservation) and 9 treatment groups based on time (2, 4, and 6 hours) and the type of preservation solution (KH, KHM, or KHMAL) used. After the preservation process, the levels of MDA (Malondialdehyde) were measured using a visible spectrophotometer with wavelength in 532 nm. The results of the measurements in the 2-hour storage showed that the average MDA levels in all treatment groups did not have a significant difference ($p>0.05$) with the control group. While in the 4-hour storage, the average MDA levels in the KH solution group increased and was significantly different from the controls ($p<0.05$). After preservation for 6 hours, the average MDA levels of organs in KHM solution increased significantly compared to the control group ($p<0.05$). It was concluded that the addition of AL in the preservation solution (KHMAL) could protect the increase of MDA in rat heart organs better than KH and KHMAL after for 4 and 6 hours of preservation.

Key words : Krebs Henseleit solution, Malondialdehyde, Heart, Adenosine, Lidocaine.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Organ Jantung	4
II.1.2 Fungsi Jantung	5
II.1.3 Gagal Jantung	6
II.1.4 Transplantasi Organ Jantung	6
II.1.5. Preservasi Organ Jantung	7
II.2. Adenosin	9
II.2.1 Peran Adenosin dalam Tubuh	9
II.2.2 Potensi Adenosin dalam Proteksi Sel Jantung	10
II.3 Lidokain	11
II.3.2 Potensi Lidokain dalam Melindungi Jantung	11
II.4 Peroksidasi Lipid	12
II.5 Malondialdehid (MDA)	13
BAB III	16
III.1 Waktu dan Lokasi Penelitian	16
III.2 Alat dan Bahan	16

III.2.1 Alat	16
III.2.2 Bahan	16
III. 3 Metode Kerja	17
III.3.1 Pembuatan Larutan Krebs Henseleit	17
III.3.2 Prosedur Percobaan	17
III. 3.3 Analisis Statistik	18
BAB IV	19
BAB V	22
V.1. Kesimpulan	22
V.2. Saran	22
DAFTAR PUSTAKA	23
Lampiran	26

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komposisi dan Konsentrasi Masing-Masing Larutan	17
Tabel 2. Hasil pengukuran kadar malondialdehid organ	19

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Jantung (Clark, 2005)	4
Gambar 2. Struktur adenosin (Tan, 2015)	9
Gambar 3. Struktur Lidokain (Omer & Ali, 2017)	11
Gambar 4. Grafik rata-rata kadar MDA organ jantung	20
Gambar 5. Proses adaptasi hewan coba	36
Gambar 6. Proses pembuatan larutan preservasi	36
Gambar 7. Proses pembedahan dan pengambilan organ hewan coba	36
Gambar 8. Proses penimbangan organ jantung tikus	36
Gambar 9. Proses pengukuran kadar MDA jantung tikus	36

DAFTAR LAMPIRAN

1. Penentuan Kurva Baku	26
2. Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)	27
3. Hasil Analisis Statistik	30
4. Kurva Standar	31
5. Perhitungan Kadar MDA	34
6. Dokumentasi Penelitian	28
7. Persetujuan Etik	37

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Jantung merupakan organ vital yang memiliki peran penting dalam proses aliran darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi seluruh jaringan tubuh (Weinhaus & Roberts, 2005). Kondisi patofisiologis dimana jantung mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya untuk memompakan cukup darah ke jaringan tubuh secara normal disebut dengan gagal jantung (Malik *et al.*, 2022).

Dari sekian banyak terapi, transplantasi jantung merupakan pilihan definitif bagi pasien gagal jantung stadium akhir (Zhu *et al.*, 2021). Transplantasi jantung diharapkan dapat mengarah pada peningkatan kualitas hidup dan kelangsungan hidup jangka panjang secara signifikan (Schmidt *et al.*, 2021). Dalam melakukan transplantasi, jantung dipindahkan dari tubuh donor ke tubuh resipien. Salah satu komponen penting dalam pelaksanaan transplantasi organ adalah larutan preservasi yang fungsinya untuk menjaga viabilitas organ selama operasi dijalankan (Jahania *et al.*, 1999).

Larutan Krebs Henseleit merupakan salah satu larutan buffer fisiologis yang paling umum digunakan selama bertahun-tahun dan merupakan larutan perfusi terbaik dalam mengisolasi jantung mamalia (Minasian *et al.*, 2013). Hal ini dikarenakan komposisi larutan Krebs Henseleit yang meniru kandungan ionik darah mamalia. Fungsi preservatif larutan Krebs Henseleit

termodifikasi lebih baik daripada larutan Krebs Henseleit standar (Arsyad 2018).

Adenosin merupakan nukleosida yang mengatur dan memodulasi berbagai jenis sel. Sebagian besar efek adenosin adalah membantu melindungi sel dan jaringan selama kondisi stres seperti iskemia dan anoksia (Borowiec *et al.*, 2006). Senyawa lain yang dapat ditambahkan adalah lidokain yang memiliki fungsi sebagai penghambat kanal natrium. Kurangnya natrium yang masuk ke dalam sel meminimalkan terjadinya depolarisasi sel sehingga penggunaan ATP (adenosin trifosfat) sebagai sumber energi dapat dihemat (Liu & Wood, 2011). Hal ini dapat menguntungkan organ yang sedang berada dalam kondisi minim suplai oksigen dan ATP (Petrenko *et al.*, 2019).

Potensi kerusakan sel organ dapat diketahui melalui pengukuran malondialdehid (MDA) yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid (Ayala *et al.*, 2014). Peningkatan aktivitas peroksidasi lipid menunjukkan telah terjadi peningkatan stres oksidatif akibat meningkatnya produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*). Hal ini menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen, yang dikenal dengan istilah stres oksidatif, sehingga dapat menimbulkan potensi kerusakan sel (McCord, 2000).

Hingga saat ini belum terdapat penelitian yang menginvestigasi apakah jantung yang dipreservasi dalam larutan Krebs Henseleit dapat mengurangi produksi ROS dalam jaringan yang ditandai dengan peningkatan aktivitas

peroksidasi lipid. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh efek penambahan adenosin-lidokain (AL) dalam larutan Krebs Henseleit termodifikasi terhadap aktivitas peroksidasi lipid selama preservasi organ jantung tikus.

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah apakah penambahan adenosin-lidokain (AL) dalam larutan Krebs Henseleit termodifikasi (KHM) dapat menurunkan aktivitas peroksidasi lipid jantung tikus selama proses preservasi organ?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek penambahan adenosin-lidokain (AL) dalam larutan Krebs Henseleit termodifikasi (KHM) terhadap aktivitas peroksidasi lipid jantung tikus setelah proses preservasi organ.

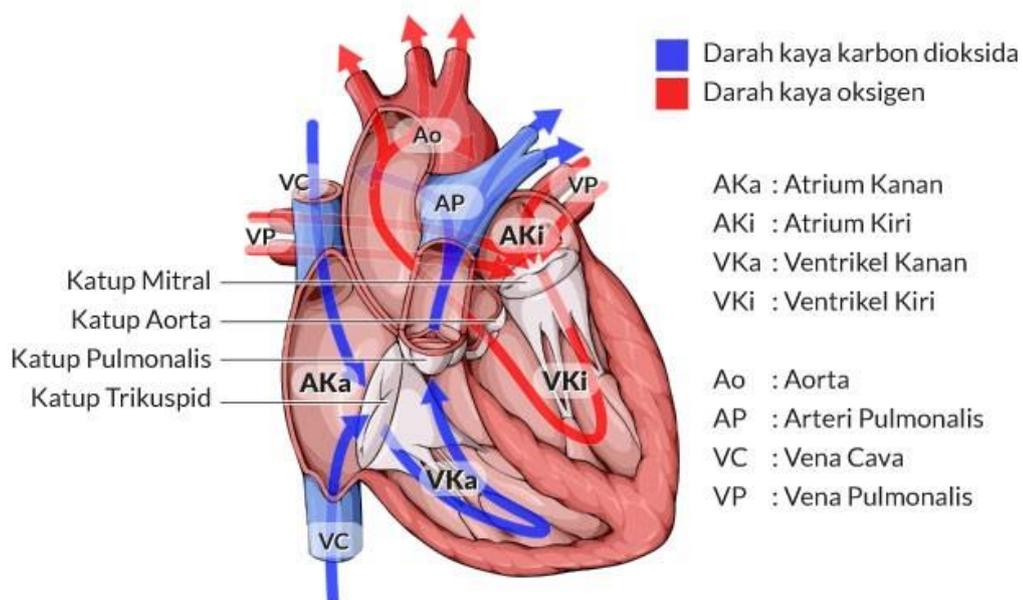
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Organ Jantung

II.1.1 Anatomi Organ Jantung

Jantung merupakan organ berotot dalam rongga dada yang berbentuk seperti kerucut. Ruang jantung terdiri atas serambi (atrium) yang berdinding tipis dan bilik (ventrikel) yang berdinding tebal (Muttaqin, 2009).



Gambar 1. Anatomi Jantung (Clark, 2005)

Atrium terdiri atas atrium kanan dan atrium kiri. Atrium kanan berfungsi sebagai tempat penampungan darah dari seluruh tubuh yang kurang oksigen sedangkan atrium kiri berfungsi untuk menerima darah yang kaya akan oksigen dari paru-paru melalui vena pulmonalis. Ventrikel juga terdiri dari ventrikel kanan dan ventrikel kiri, dimana ventrikel kanan bertugas

menerima darah dari atrium kanan dan memompa darah tersebut ke paru-paru melalui arteri pulmonalis, sedangkan ventrikel kiri akan menerima darah dari atrium kiri kemudian memompa darah tersebut ke seluruh tubuh (Weinhaus & Roberts, 2005).

Ruang dalam organ jantung dihubungkan oleh katup-katup, yaitu (Weinhaus & Roberts, 2005) :

a) Katup Atrioventrikuler (Katup Koch)

Katup atrioventrikuler berada di antara atrium dan ventrikel, terdiri atas katup trikuspidalis (katup atrioventrikuler kanan) dan katup bikuspid (katup atrioventrikuler kiri atau katup mitral).

b) Katup Semilunar

Katup semilunar mencegah aliran balik darah dari pembuluh darah besar ke dalam ventrikel. Katup ini terdiri atas katup pulmonal yang terletak pada arteri pulmonalis dan fungsinya untuk memisahkan pembuluh ini dari ventrikel kanan dan katup aorta yang terletak antara ventrikel kiri dan aorta.

II.1.2 Fungsi Jantung

Jantung merupakan organ vital yang memiliki peran penting dalam proses aliran darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi seluruh jaringan tubuh. Jantung berfungsi untuk mengumpulkan darah yang kurang oksigen dari tubuh dan memompanya ke paru-paru, serta mengambil kembali darah yang kaya akan oksigen dari paru-paru dan memompanya lagi ke seluruh tubuh. Jantung berkaitan erat dengan sistem kardiovaskular

untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrien maupun hormon dalam tubuh (Weinhaus & Roberts, 2005).

II.1.3 Gagal Jantung

Kondisi patofisiologis dimana jantung mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya untuk memompakan cukup darah ke jaringan tubuh secara normal disebut dengan gagal jantung (Malik *et al.*, 2022). Gagal jantung telah menjadi penyakit global, dan menurut data *Global Public Health Burden of Heart Failure* pada tahun 2017, diperkirakan setidaknya 26 juta jiwa hidup dengan penyakit gagal jantung dan prevalensinya terus meningkat (Savarese & Lund, 2017).

II.1.4 Transplantasi Organ Jantung

Salah satu cara penyembuhan dan pemulihan kesehatan yaitu dengan cara transplantasi (pencangkokan) organ dan atau jaringan. Pengertian transplantasi ialah pemindahan atau pencangkokan organ atau jaringan tubuh dari seorang individu ke tempat lain pada individu itu atau ke tubuh individu lain. Dalam proses tindakan transplantasi ada pihak yang menerima (resipien) organ dan atau jaringan tubuh dan ada pihak yang memberi (donor) organ dan atau jaringan tubuh. Transplantasi merupakan cara atau upaya medis untuk menggantikan organ atau jaringan yang rusak, atau tidak berfungsi dengan baik (Fathurrahman, 1995). Transplantasi jantung merupakan pilihan definitif bagi pasien gagal jantung stadium akhir (Zhu *et al.*, 2021) yang diharapkan dapat mengarah pada

peningkatan kualitas hidup dan kelangsungan hidup jangka panjang secara signifikan bagi pasien (Schmidt *et al.*, 2021).

Secara hukum, dalam Undang-Undang Tentang Kesehatan No. 36 Tahun 2009, negara Indonesia memperbolehkan seseorang untuk melakukan transplantasi organ dengan tujuan penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan sesuai ketentuan yang berlaku dan bukan untuk tujuan komersil. Pengiriman spesimen atau bagian organ tubuh dilakukan dalam rangka penyelenggaraan penelitian dan pengembangan kesehatan, pelayanan kesehatan, pendidikan serta kepentingan lainnya. Kepentingan lainnya adalah surveilans, investigasi Kejadian Luar Biasa (KLB), baku mutu keselamatan dan keamanan laboratorium kesehatan sebagai penentu diagnosis penyakit infeksi, upaya koleksi mikroorganisme, koleksi materi, dan data genetik dari pasien dan agen penyebab penyakit.

II.1.5. Preservasi Organ Jantung

Dalam pelaksanaan transplantasi organ, salah satu komponen penting yang diperlukan adalah larutan preservasi yang fungsinya untuk menjaga viabilitas organ selama operasi dijalankan (Jahania *et al.*, 1999). Larutan preservasi diharapkan dapat mempertahankan kondisi organ yang berada di luar tubuh manusia selama transport dari tubuh donor ke resipien yang membutuhkan waktu dikarenakan proses operasi maupun jarak pengambilan organ yang jauh (Petrenko *et al.*, 2019).

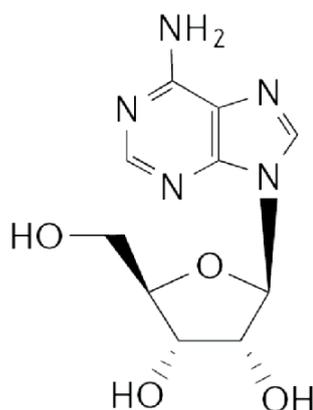
Salah satu larutan preservasi yang paling umum digunakan adalah larutan Krebs Henseleit. Larutan Krebs Henseleit awalnya dikembangkan

pada 1930-an oleh Hans Krebs dan Kurt Henseleit. Larutan Krebs Henseleit mengandung natrium, kalium, klorida, kalsium, magnesium sulfat, bikarbonat, fosfat, dan glukosa. Kandungan larutan Krebs Henseleit tersebut meniru kandungan ionik darah mamalia. Larutan Krebs Henseleit dipakai sebagai larutan superior terbaik dalam mengisolasi jantung mamalia selama bertahun-tahun (Malik *et al*, 2022).

Larutan Krebs Henseleit standar (KH) kemudian dimodifikasi agar fungsinya sebagai larutan preservasi lebih optimal. Pada larutan Krebs Henseleit termodifikasi (KHM), kadar kalsium diturunkan sedangkan kadar magnesium ditingkatkan. Perubahan komposisi ini didasarkan pada penelitian Brown *et al.*, pada tahun 1991, bahwa untuk mengurangi cedera reperfusi dari pemuatan Ca^{2+} di dalam sel jantung, kadar kalsium yang optimal sebagai perfusi dalam larutan Krebs Henseleit adalah 0,015 hingga 0,3 mM. Penelitian Fukuhiro *et al.*, (2000) lebih lanjut menunjukkan bahwa adanya peningkatan respons jantung yang lebih baik pada larutan Krebs Henseleit termodifikasi (KHM) dibandingkan dengan larutan Krebs Henseleit standar (KH). Konsentrasi kalsium dan magnesium ini juga diteliti oleh Rudd dan Dobson (2011), dimana menurunkan kadar kalsium dan menaikkan kadar magnesium bermanfaat mengurangi mobilisasi kalsium intraseluler (yang memerlukan ATP lebih banyak) sehingga pemulihan jantung lebih baik. Selain itu, diketahui juga bahwa komposisi ini meningkatkan fungsi endotel dan menjaga integritas vaskular organ (Tiruppathi *et al.*, 2002).

Dalam meningkatkan fungsinya, penggunaan larutan preservasi dapat ditambahkan dengan senyawa-senyawa tertentu (Darbur *et al.*, 2008). Senyawa yang dipilih dalam penelitian ini adalah adenosin dan lidokain.

II.2. Adenosin



Gambar 2. Struktur adenosin (Tan, 2015)

Adenosin merupakan nukleosida yang meregulasi berbagai jenis sel. Adenosin terdiri dari basa purin adenin yang terikat pada molekul gula ribosa (ribofuranosa). Adenosin memiliki rumus molekul yaitu $C_{10}H_{13}N_5O_4$ (Tan, 2015).

II.2.1 Peran Adenosin dalam Tubuh

Di dalam tubuh, adenosin berperan dalam transfer energi seluler dengan membentuk molekul seperti adenosin trifosfat (ATP) dan adenosin difosfat (ADP). Adenosin juga berfungsi sebagai neuromodulator, pengendalian pelepasan neurotransmitter dan rangsangan saraf. Adenosin berperan dalam memberi sinyal berbagai jalur dan fungsi dalam tubuh dengan membentuk molekul sinyal seperti *cyclic adenosine*

monophosphate (cAMP) (Paul T, 1997). Fungsi lainnya adalah memodulasi peradangan, memiliki sifat antitrombotik, dan merupakan mediator kunci untuk tidur. Adenosin merupakan suatu neuromodulator pada sistem saraf pusat, yang memiliki reseptor spesifik. Ketika adenosin berikatan dengan reseptornya, aktivitas sel neuron akan melambat dan menyebabkan timbulnya rasa kantuk (Williams, 2007).

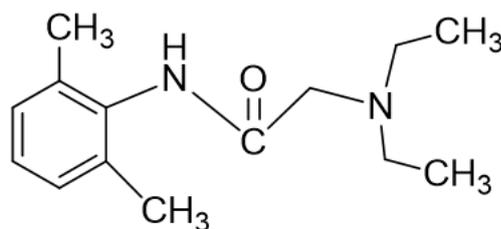
II.2.2 Potensi Adenosin dalam Proteksi Sel Jantung

Di jantung adenosin menyebabkan pelebaran pembuluh darah koroner yang meningkatkan sirkulasi darah ke jantung. Adenosin juga meningkatkan diameter pembuluh darah di organ perifer. Tindakan antiplatelet mencegah agregasi dan koagulasi trombosit. Sebagian besar efek adenosin adalah membantu melindungi sel dan jaringan selama kondisi stres seperti iskemia dan anoksia. Selain itu, adenosin juga diketahui mempengaruhi aktivitas kelistrikan jantung sehingga bisa membantu mengembalikan keteraturan irama jantung (Arsyad, 2018).

Adenosin adalah nukleosida alami yang memperlambat konduksi melalui nodus AV dengan membuka kanal kalium yang sensitif terhadap asetilkolin dan memblokir masuknya kalsium di atrium dan jaringan nodal. Adenosin dapat membuat mengembalikan keteraturan irama denyut jantung, memiliki sifat vasodilatasi koroner, anti-iskemik, memodulasi peradangan dan memiliki sifat antitrombotik. Selain itu, adenosin diketahui dapat membantu mengatur suplai dan permintaan oksigen pada jantung dan banyak jaringan dan organ lainnya (Arsyad, 2018).

Adenosin memiliki respon protektif yang dapat berupa peningkatan aliran darah (vasodilatasi), *ischemic preconditioning* (pada jantung, otak, atau kelenjar adrenal), menekan respon inflamasi (aktivasi dan infiltrasi sel inflamatori, produksi sitokin dan radikal bebas) (Wilson & Mustafa, 2009). Adenosin yang di produksi pada kondisi hipoksia, iskemik, dan jaringan yang mengalami peradangan, berfungsi untuk mengurangi cedera jaringan dan meningkatkan perbaikan jaringan tersebut (Sachdeva & Gupta, 2013)

II.3 Lidokain



Gambar 3. Struktur Lidokain (Omer & Ali, 2017)

Lidokain adalah agen anestesi lokal amida yang awalnya dikembangkan pada tahun 1943 sebagai bagian dari pencarian bahan kimia untuk anestesi tanpa efek toksik dan aditif. Lidokain memiliki rumus molekul $C_{14}H_{22}N_2O$ (Hartawan *dkk.*, 2012). Lidokain juga bisa digunakan untuk mengatasi aritmia jenis tertentu, sehingga termasuk juga dalam golongan obat antiaritmia (Liu & Lv, 2014).

II.3.2 Potensi Lidokain dalam Melindungi Jantung

Lidokain telah menjadi salah satu obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan aritmia ventrikel, terutama yang berhubungan dengan infark miokard akut. Lidokain telah terbukti menghentikan takikardia ventrikel, dan telah diberikan untuk menekan beberapa ekstrasistol

ventrikel. Lidokain bersifat analgesik dan antiinflamasi ketika bekerja pada saluran kalium dan kalsium. Lidokain mengurangi kerusakan sel yang disebabkan oleh sitokin melalui kanal kalium yang difasilitasi adenosin trifosfat mitokondria (ATP). Penghambatan saluran kalsium dalam ujung saraf presinaptik mempengaruhi penyebaran impuls nyeri secara signifikan. Lidokain menekan aktivitas listrik jaringan aritmogenik yang terdepolarisasi, sehingga lidokain sangat efektif untuk menekan aritmia yang berhubungan dengan depolarisasi. Lidokain juga diketahui memiliki efek perlindungan miokard yang sangat baik dari kardioplegia hiperkalemia dan memberi efek tambahan yang bermanfaat selama kardioplegia kalium (Kyo *et al.*, 1983). Lidokain yang diberikan secara intravena telah sangat efektif dalam menghentikan prematur ventrikel denyut dan takikardia ventrikel yang terjadi selama dan setelah operasi jantung, setelah infark miokard akut, dan pada intoksikasi digitalis (Collinsworth *et al.*, 1974).

II.4 Peroksidasi Lipid

Peroksidasi lipid umumnya terjadi pada membran sel PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*). Peningkatan aktivitas peroksidasi lipid menunjukkan telah terjadi peningkatan stres oksidatif akibat meningkatnya produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*). Hal ini menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan endogen, yang dikenal dengan istilah stres oksidatif, sehingga dapat menimbulkan potensi kerusakan sel (McCord, 2000).

II.5 Malondialdehid (MDA)

Produk akhir peroksidasi lipid menghasilkan senyawa dialdehid yang disebut Malondialdehid (MDA). Potensi kerusakan sel organ dapat diketahui melalui pengukuran malondialdehid (MDA) (Ayala *et al.*, 2014). MDA merupakan komponen pengukuran terhadap lipid peroksidasi yang bersifat stabil dan akurat, dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif pada sejumlah penyakit. Keunggulan pengukuran MDA dibandingkan produk peroksidasi lipid yang lain adalah metode yang lebih murah dengan bahan yang lebih mudah didapat (Janero, 1990). Pengukuran kadar MDA dapat dilakukan dengan metode uji *Thiobarbituric Acid-Reactive Substance* (TBARS) menggunakan spektrofotometri (Kurnia *et al.*, 2011). Salah satu penyebab kerusakan sel, dalam larutan preservasi adalah terbentuknya ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang hasil akhirnya membentuk Malondialdehid (MDA), senyawa inilah yang nantinya akan diukur untuk melihat kondisi organ (Li *et al.*, 2019).

II.6 Stress oksidatif

Stres oksidatif adalah keadaan saat terjadi ketidakseimbangan jumlah oksidan (radikal bebas) dengan jumlah antioksidan dalam tubuh sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan beruntun yang dimulai dari sel hingga tingkatan yang lebih tinggi. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel (Halliwell & Gutteridge, 2007). Radikal bebas adalah suatu gugus molekul atom atau ion yang mempunyai satu elektron yang tidak berpasangan dan merupakan molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif

sehingga memiliki kecenderungan untuk menangkap elektron dari molekul lain (Rimbach *et al.*, 1999). Beberapa radikal bebas dalam tubuh merupakan derivat nitrogen yang disebut *reactive nitrogen species* (RNS) dan derivat oksigen yang disebut *reactive oxygen species* (ROS). ROS bisa terdapat dalam bentuk superoksida ($*O_2$), radikal hidroksil ($*OH$), asam hipoklorit (HOCl), oksida nitrit (NO^*) dan radikal peroksil (ROO^*). ROS dapat merusak sel dengan merusak membran lipid melalui serangkaian reaksi kimia yang disebut peroksidasi lipid. Hal ini terjadi karena membran sel mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang dikenal sebagai *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) dalam jumlah tinggi. Peroksidasi membran lipid akan menyebabkan perubahan pada sel, seperti peningkatan permeabilitas membran maupun gangguan fungsi mitokondria (Halliwell & Gutteridge, 2007).

II.7 Tikus

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Maley & Komasa, 2003):

Kingdom : Animalia
Divisi : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus*

Tikus wistar merupakan model dalam penelitian biomedik yang paling populer digunakan (Johnson, 2012). Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian karena perkembangbiakannya cepat, memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan mencit, mudah dipelihara dalam jumlah banyak dan bertemperamen baik (Sharp *et al.*, 2012).