

**PENGARUH KARDIOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KUNYIT
HITAM (*Curcuma caesia* Roxb) PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI DOKSORUBISIN**

**CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF ETHANOL EXTRACT OF
BLACK TURMERIC (*Curcuma caesia* Roxb) ON
DOXORUBICIN INDUCED RATS**

NADYA PRATIWI



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH KADIOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KUNYIT
HITAM (*Curcuma caesia* Roxb) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI
DOKSORUBISIN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister
Program studi
Ilmu Biomedik/Farmakologi

Disusun dan diajukan oleh :

NADYA PRATIWI

P062201005

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2023

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : NADYA PRATIWI

NIM : P062201005

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Farmakologi

Dengan penuh kesadaran, saya yang bertanda tangan di bawah ini 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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Mei 2023

Yang menyatakan,



Nadya Pratiwi

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH KARDIOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KUNYIT HITAM
(*Curcuma caesia* Roxb) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI DOKSORUBISIN**

Disusun dan diajukan oleh

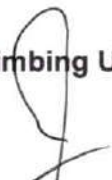
**NADYA PRATIWI
P062201005**

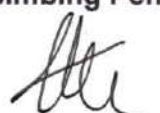
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt
NIP. 19560114 198601 2 001


dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA, DFM
NIP. 19770409 200212 1 002

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009



PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji hanya bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang senantiasa melimpahkan rahmat dan nikmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Farmakologi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu dengan rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor dan Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD,K-HOM., FINASIM. selaku ketua program studi Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin.
3. Prof. Dr. Elly Wahyuddin, DEA., Apt. selaku ketua Komisi Penasehat dan dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA.,DFM. selaku Sekretaris Komisi Penasehat yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis.
4. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK. sebagai penguji yang selalu meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.

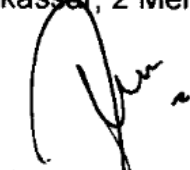
5. Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.Si., Apt. sebagai penguji yang meluangkan waktu dan pikiran beliau ditengah kesibukannya telah memberikan untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
6. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D. selaku penguji yang telah memberikan banyak masukan dan perbaikan tesis ini.
7. Guru-guru kami selama membina ilmu di program studi Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berupaya memberikan bimbingan dan pelajaran agar menjadikan penulis mempunyai ilmu pengetahuan mengenai biomedik khususnya bidang farmakologi menjadi lebih terarah dan berkualitas.
8. Sahabat-sahabatwati Magister S2 angkatan 2020 Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Farmakologi yang selalu memberikan bantuan, do'a dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan.
9. Secara khusus kepada Bambang Hermawan, SKM., M.PH yang selalu memberikan dukungan moril serta membantu penulis menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sedalam-dalamnya serta mempersembahkan tesis ini kepada kedua orang tuaku tercinta Ayahanda H. Jafar, S.Pd. dan Ibunda Hj. Halijah yang selalu menjadi motivator disetiap langkahku, tak henti-hentinya memanjatkan do'a, perhatian, dan kasih sayang yang diberikan selama ini sehingga tesis ini

dapat terselesaikan. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala membalas pengorbanannya. Aamiin Ya Rabbal Alamin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk perbaikan tesis ini. Penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik khususnya Konsentrasi Farmakologi di masa mendatang.

Makassar, 2 Mei 2023





Nadya Pratiwi

ABSTRAK

NADYA PRATIWI. *Pengaruh Kardioprotektif Ekstrak Etanol Kunyit Hitam (*Curcuma caesia* Roxb) pada Tikus yang Diinduksi Doksorubisin.* (Dibimbing oleh **Elly Wahyuddin** dan **Muhammad Husni Cangara**).

Doksorubisin merupakan senyawa antikanker yang dapat menyebabkan terjadinya kardiotoxikitas. Kunyit hitam memiliki kandungan fenolik yang bersifat sebagai antioksidan yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb) dalam mencegah kerusakan jaringan jantung tikus yang diinduksi doksorubisin. Penelitian eksperimental dengan desain *pre-post test control group* dilakukan pada hewan uji tikus wistar jantan, usia 10 minggu sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok: kelompok I adalah kelompok normal yang hanya diberikan makan dan minum, kelompok II diberikan Na-CMC sebagai kontrol negatif, kelompok III diberikan vitamin E sebagai kontrol positif, kelompok IV diberikan suspensi ekstrak kunyit hitam 100 mg/kg BB, kelompok V diberikan suspensi ekstrak kunyit hitam 300 mg/kg BB, kelompok VI diberikan suspensi ekstrak kunyit hitam 500 mg/kg BB diberikan selama 21 hari. Tikus diinduksi dengan dosis doksorubisin 5 mg/kg BB seminggu sekali selama 21 hari. Pada hari terakhir perlakuan, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 18 jam. Tikus dibius, kemudian diambil darahnya lalu ditambatkan ke papan bedah. Lalu diukur kembali menggunakan parameter CKMB dan LDH setelah induksi dan melakukan pengamatan histopatologi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok pemberian dosis 300 mg/kg BB mampu menurunkan kadar CKMB dan LDH lebih rendah dibanding yang lain akibat doksorubisin. Histopatologi jantung pada tikus yang diinduksi doksorubisin, terlihat pada kelompok normal tidak memiliki kelainan, pada kelompok kontrol negatif pada pengamatan inflamasi, perdarahan dan nekrosis terlihat tingkat kerusakan 25%-50%, kelompok kontrol positif, 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB dengan rata-rata kerusakan di bawah 25%. Dengan demikian, pemberian ekstrak etanol kunyit hitam memiliki efek kardioprotektif terhadap kerusakan jantung yang ditandai dengan penurunan kadar CKMB dan LDH serta perbaikan histopatologi jantung pada dosis 300 mg/kg BB.

Kata kunci : *Kunyit Hitam, Jantung, Doksorubisin.*

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

ABSTRACT

Nadya Pratiwi. *The Cardioprotective Effects of Black Turmeric (Curcuma caesia Roxb) Ethanol Extract in Doxorubicin Induced Rats.* (Advised by **Elly Wahyuddin** and **Muhammad Husni Cangara**)

Doxorubicin is an anticancer compound that can cause cardiotoxicity. Black turmeric contains phenolics, antioxidants that can inhibit the growth of cancer cells. This study aimed to test the effect of administering black turmeric ethanol extract (*Curcuma caesia* Roxb) in preventing doxorubicin induced rat heart tissue damage. Experimental research with a pre-post test control group design was conducted on male wistar rat test animals, aged ten weeks with as many as 24 heads divided into six groups: group I was a normal group that was only given food and drink, group II was given Na-CMC as a negative control, group III was given vitamin E as a positive control, group IV was given a suspension of black turmeric extract 100 mg/kg BW, group V was given a suspension of black turmeric extract of 300 mg/kg BW, and group VI was given a suspension of black turmeric extract of 500 mg/kg BW administered for 21 days. Rats were induced at a dose of doxorubicin 5 mg/kg BB once a week for 21 days. On the last day of treatment, the rats fast for 18 hours. The rat was anesthetized, then blood was drawn and tethered to a surgical board, then measured again using CKMB and LDH parameters after induction and histopathological observations. The results show that the dosing group of 300 mg/kg BW was able to lower CKMB and LDH levels than others due to doxorubicin. Cardiac histopathology in doxorubicin induced rats, seen in the normal group, had no abnormalities; in the negative control group, on observation of inflammation, bleeding, and necrosis was seen damage rates of 25%-50%; positive control group, 100 mg/kg BW, 300 mg/kg BW and 500 mg/kg BW with average damage below 25%. Thus, the administration of black turmeric ethanol extract has a cardioprotective effect against heart damage characterized by a decrease in CKMB and LDH levels and an improvement of cardiac histopathology at a dose of 300 mg/kg BB.

Keywords : *Black Turmeric, Heart, Doxorubicin*

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
KEASLIAN TESIS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Uraian kunyit hitam	4
1. Klasifikasi Tanaman	4
2. Morfologi Tanaman	5

3. Kandungan Kimia	5
4. Khasiat Tanaman	5
B. Uraian Jantung	
1. Anatomi	6
2. Fisiologi	7
3. Penyakit Jantung	8
4. Pemeriksaan Jantung	10
C. Kardiotoksisitas	12
D. Biomarker Kerusakan Jantung	14
E. Uraian Doxorubicin	15
1. Mekanisme Kerja	16
2. Farmakokinetik	16
3. Dosis	17
4. Efek Samping	17
F. Uraian Tikus	
1. Klasifikasi	18
2. Jenis	18
G. Ekstraksi	19
H. Analisis Data	20
I. Kerangka Teori	21
J. Kerangka Konsep	22

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	23
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	23
C. Alat dan Bahan	23
D. Pengambilan dan Pengolahan Sampel	24
E. Prosedur Penelitian	24
F. Hewan Uji	25
G. Analisis Kadar CKMB dan LDH	26
H. Pembuatan preparat Histopatologi	27

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	31
B. Pembahasan	40

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	47
B. Saran	47

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Pengaturan waktu tahap processing dan embedding	28
2. Tahap pewarnaan mayers hematoxylin eosin	29
3. Hasil pengukuran kadar CKMB	31
4. Hasil pengukuran kadar LDH	33
5. Hasil skor pemeriksaan histopatologi	35

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1. Tanaman Kunyit hitam	4
2. Struktur Doksorubisin	16
3. Grafik pengukuran kadar CKMB	32
4. Grafik pengukuran kadar LDH	34
5. Grafik histopatologi	36
6. Histopatologi sel jantung tikus	37

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Skema Kerja	51
2. Perhitungan	52
3. Dokumentasi Penelitian	54
4. Analisis Statistik Kadar CKMB dan LDH	55

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Di negara maju maupun berkembang, yang menjadi salah satu pemicu kematian adalah kanker. Tubuh biasanya diketahui terkena kanker ketika terlihat adanya benjolan di permukaan tubuh. Sedangkan kanker yang berada di dalam tubuh sulit terdeteksi kecuali sudah stadium lanjut (Sudewo, 2011). Salah satu agen kemoterapi umum berbagai jenis terapi kanker yang berasal dari golongan antibiotik antrasiklin adalah doksorubisin (Marques, dkk., 2018).

Wattanapitayakul telah melaporkan tentang resiko penggunaan doksorubisin, yaitu dapat menyebabkan efek samping pada jaringan normal terutama di jantung dan dapat menekan sistem imun. Jaringan pada organ jantung memiliki metabolik yang aktif tetapi memiliki kemampuan antioksidan yang rendah dibandingkan dengan organ lain dalam tubuh manusia. Oleh karena itu, yang menjadi penyebab kerusakan jantung adalah radikal bebas, salah satunya dari penggunaan doksorubisin.

Antioksidan terdiri dari antioksidan alami dan antioksidan sintetik. Antioksidan alami dihasilkan oleh tubuh, tetapi apabila terpapar radikal bebas dalam jumlah yang banyak, maka tubuh memerlukan antioksidan

yang berasal dari luar tubuh berupa buah maupun tanaman (Muhilal,1991).

Tanaman yang bisa dimanfaatkan adalah kunyit hitam. Kunyit hitam berasal dari India, Pakistan dan Turki, jenis ini telah dikategorikan sebagai jenis yang terancam punah, karena permintaan dan penggunaan yang semakin meningkat serta eksploitasi yang berlebihan. Kunyit hitam mengandung kurkuminoid, fenolat, flavanoid, minyak essensial, alkaloid, protein dan asam amino tertentu. Secara tradisional dapat digunakan untuk menyembuhkan berbagai penyakit seperti pengobatan luka, demam, muntah, gangguan haid, tumor, wasir (Chopra, dkk., 1958, Khare, 2007). Sesquiterpen dan monoterpen diisolasi dari ekstrak metanol rimpang kunyit hitam menunjukkan aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan penghambatan sel tumor (Conforti, dkk., 2008, Liu, dkk., 2013, Karmakar, dkk., 2013).

Dalam pengobatan herbal di Indonesia, kunyit hitam yang merupakan famili dari curcuma masih sangat langka dan kurang dikenal, hampir tidak tersentuh dan sangat susah untuk ditemukan karena merupakan varian baru dari kunyit, sehingga dilakukan penelitian untuk menguji efektivitas kardioprotektif ekstrak etanol kunyit hitam yang diinduksi doksorubisin pada tikus.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah ekstrak etanol kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb) efektif mencegah kerusakan pada jantung tikus yang diinduksi doksorubisin?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan penelitian umum

Untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak etanol kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb) dalam mencegah kerusakan jaringan jantung tikus yang diinduksi doksorubisin.

2. Tujuan Khusus

Untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb) dalam mencegah kerusakan jaringan jantung tikus yang diinduksi doksorubisin menggunakan parameter CKMB, LDH dan histopatologi.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat mengungkapkan potensi aktivitas kardioprotektif kunyit hitam (*Curcuma caesia* Roxb) dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya sehingga meningkatkan penggunaannya sebagai bahan obat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Kunyit Hitam

1. Klasifikasi Tanaman (Satyendra, dkk., 2013)

Dunia	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberacea
Marga	: <i>Curcuma</i>
Jenis	: <i>Curcuma caesia</i> Roxb



Gambar 1. Tanaman Kunyit Hitam (*Curcuma caesia* Roxb)

2. Morfologi Tanaman

Kunyit hitam memiliki bentuk rimpang yang mirip dengan kencur yaitu berbentuk bulat telur yang bergerombol, bentuk dan ukurannya bervariasi, diameter rimpang 2-3,5 cm. Rimpang dari kunyit hitam berwarna biru kehitaman, semakin tua rimpang akan semakin pekat warna yang dimilikinya dan memiliki aroma manis yang kuat dan khas. Permukaan rimpang berwarna coklat gelap, hitam kebiruan atau kekuning-kuningan dan tinggi tanaman 0,40-0,60 cm (Sudewo, 2011).

Kunyit hitam tumbuh dengan rimpang, akar utama memiliki akar anakan sebesar isi kurma, berwarna coklat kuning dan akar anakan ini bentuknya meruncing di bagian ujungnya, akar anakan ini bergerombol, bunganya berwarna kuning pucat dengan kelopak bunga 10-15 mm, tumpuk bergerigi tiga, bunga ini muncul pada bulan juni sampai agustus (Sudewo, 2011)

3. Kandungan Kimia

Kunyit hitam memiliki kandungan kimia kurkuminoid, *pinene*, *champor*, *linalool*, *caryophyllene*, *borneol*, *champene*, *menthol*, karbohidrat, protein, steroid, terpenoid, alkaloid, glikosida, tanin, fenol, minyak dan lemak (Sudewo, 2011)

4. Khasiat Tanaman

Kunyit hitam dalam pengobatan tradisional dapat mengobati berbagai macam penyakit seperti kista, kanker, asma, impotensi, epilepsi, dismenore, demam, luka bakar, acne, perawatan kulit, alergi dan fertilitas. Masyarakat India, selain meyakini dapat menyembuhkan penyakit, juga digunakan sebagai tanaman penangkal bencana dan membawa keberkahan (Sudewo, 2011).

B. Uraian Jantung

1. Anatomi jantung

-Lokasi

Fungsi jantung adalah memompa darah keseluruh tubuh untuk membawa oksigen dan bahan pokok yang dibutuhkan sel untuk kelangsungan hidupnya. Besar jantung diperkirakan sebesar genggam tangan seseorang yang terletak di sebelah kiri tubuh, superior pada permukaan diafragma, anterior kolumna vertebralis dan posterior dari sternum (Bonow, dkk., 2012, Fuster, dkk., 2011, Otto, dkk., 2014).

- Perikardium

Perikardium adalah selaput yang membungkus jantung yang terbagi atas dua yaitu bagian luar dan dalam. Bagian luar atau superfisial tersusun atas jaringan fibrous. Bagian dalam terdiri dari

dua lapis yaitu lapisan paritalis dan viseralis yang diisi oleh cairan perikard (Bonow, dkk., 2012, Fuster, dkk., 2011, Otto, dkk., 2014).

- Dinding

Secara umum, dinding jantung tersusun tiga lapisan sebagai berikut pertama endokardium adalah bagian terdalam dinding tersusun dari endotel yang memiliki permukaan halus dan bersentuhan langsung dengan darah. Kedua Miokardium adalah bagian utama penyusun dinding jantung tersusun dari otot jantung dengan struktur mirip otot lurik, tetapi berbeda dari sifat kerjanya yang involunter dan memiliki intercalated discs. Ketiga Epikardium adalah lapisan terluar atau bagian veseralis dari perikardium (Bonow, dkk., 2012, Fuster, dkk., 2011, Otto, dkk., 2014).

- Ruang

Jantung memiliki 4 ruang, terdiri dari 2 atrium dan 2 ventrikel. Atrium kiri dan ventrikel kiri membawa darah yang kaya akan oksigen, sedangkan atrium kanan dan ventrikel kanan membawa darah karbondioksida (Bonow *et al*, 2012, Fuster *et al*, 2011, Otto *et al*, 2014).

2. Fisiologi

Jantung berfungsi sebagai pompa yang melibatkan banyak struktur yang terkandung di dalamnya, meliputi sistem konduksi, potensial aksi dan katup.

- Siklus jantung

Sistole dan diastole berada pada siklus jantung. Diantara fase sistole dan diastole terdapat fase kontraksi dan relaksasi tanpa adanya perubahan pada volume yang biasa disebut fase isovolumic relaxation dan isovolumic contraction (Bonow, dkk., 2012, Fuster, dkk., 2011, Otto, dkk., 2014).

- Sistem konduksi

Sistem konduksi pada sinoatrial node sebagai generator tertinggi yang selalu menghasilkan impuls, selanjutnya akan disaring oleh atrioventricular node sehingga tidak semua impuls bisa masuk ke ventrikel (Bonow, dkk., 2012, Fuster, dkk., 2011, Otto, dkk., 2014).

- Potensial aksi

Sel dapat menghasilkan sistem konduksi yang memiliki sifat autoritmis. Dimana sel-sel menginisiasi potensial aksi dan berfungsi sebagai pacemaker. Adanya gerakan ion lain dapat mengakibatkan ketidakstabilan membran sel yang menghasilkan aktifitas potensial dari influk calcium (Bonow, dkk., 2012, Fuster, dkk., 2011, Otto, dkk., 2014).

3. Penyakit Jantung

Beberapa penyakit jantung yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung adalah sebagai berikut:

a. Infark Miokard Akut

Apabila terjadi kekurangan oksigen sekitar 1200 detik atau lebih, maka dapat menyebabkan kematian sel-sel yang berada pada miokardium, diakibatkan karena tidak dapat mengatasi tanggapan pada iskemia miokard (Corwin, 2009).

b. Angina pectoris

Angina pektoris adalah keadaan tidak nyaman pada bagian dada seperti merasakan sulit untuk bernapas, merasa ada tekanan pada dada, merasakan panas, tempat yang merasakan nyeri biasanya pada restrosternal merambat ke bagian leher atau rahang sampai ke bagian lengan sebelah kiri. Penyebab terjadinya karena sering marah, melakukan aktivitas berlebih, setelah makan atau berada dibawah suhu ruang (Djohan, 2014, Corwin, 2009).

c. Perikarditis

Perikarditis merupakan terjadinya peradangan katong perikardium karena terdapat cairan yang berada pada jantung. Perikarditis disebabkan oleh trauma jantung, salah satunya karena infark miokard, infeksi, atau neoplasma (Corwin, 2009)

d. Miokarditis

Penyebab terjadinya inflamasi pada jantung bukan karena arteri koroner disease dan infark miokard disebut miokarditis. Penyebabnya adalah infeksi pada miokardium sehingga otot pada

jantung melemah dan jantung mengalami kontraktilitas dengan banyak perdarahan sehingga terbentuk dilapisan endokardium, miokardium dan epikardium (Corwin, 2009).

e. Gagal Jantung

Keadaan sindrom klinik yang kompleks, dengan karakteristik ketidakmampuan jantung untuk memenuhi curah jantung yang dibutuhkan tubuh pada tingkat tekanan-akhir diastolik yang normal disebut gagal jantung. Secara umum, gagal jantung adalah suatu proses berkelanjutan yang didahului adanya kerusakan miokard dan disfungsi ventrikel yang asimtomatis sebelum terjadi gejala-gejala klinis gagal jantung (Muzakkir, dkk., 2021).

4. Pemeriksaan fungsi kardiovaskular

a. Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram merupakan pengukuran arus listrik di jantung. Pada pencatatan biasanya diperlihatkan skala waktu, sehingga kita dapat menentukan kecepatan denyut jantung dengan menghitung lama salah satu gelombang berlangsung (Corwin, 2009)

b. Uji Latih Jantung

Pada pemeriksaan ini pasien diminta untuk melakukan aktivitas seperti biasanya yaitu olahraga ringan bersepeda atau berjalan santai sehingga dapat diketahui penyebabnya dan

elektrokardiogramnya atau mengukur arus jantung, irama jantung yang menjadi penyebab terjadinya kekurangan oksigen (Corwin, 2009).

c. Ekokardiografi

Ekokardiografi memanfaatkan gelombang ultrasonografi yang dipasang ke dinding dada dan diperiksa menggunakan komputer. Hasilnya berupa cara menghitung ukuran serta adanya gerakan ruang jantung dan aliran darah yang melewati jantung. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang tinggi, serta memberi gambaran visual denyut jantung (Corwin, 2009).

d. Pengukuran Enzim

Ketika terjadi infark miokard maka sel yang berada pada otot jantung akan mati, dan intraselulernya akan terlepas. Protein atau enzim secara normal berada didalam sel jantung yang dapat diukur di dalam darah. Hal ini menjadi salah satu diagnosis yang akurat dan sering menjadi indikasi adanya kematian sel miokard. Karena kadar enzim yang berbeda mengalami peningkatan pada waktu yang berbeda setelah infark, waktu mulai terjadinya infark dapat ditentukan. Protein dilepaskan setelah cedera pada sel miokard, termasuk mioglobin, yang normalnya hanya ditemukan di sel skelet dan sel otot jantung, dan protein kontraktile jantung-spesifik, troponin T, C dan I. Enzim yang dilepaskan oleh sel jantung yang

mati termasuk *kreatinin kinase miokard* (CK-MB), *Lactic acid dehydrogenase* (LDH) dan *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT). Konsentrasi plasma masing-masing enzim dan protein tersebut berbeda-beda tergantung pada waktu terjadinya cedera luasnya kerusakan sel (Corwin, 2009).

C. Kardi toksisitas

Kardi toksisitas adalah keadaan toksisitas pada jantung, yang dapat menyebabkan terjadinya fungsi jantung tidak efektif pada saat memompa darah ke seluruh tubuh (Kerkela, dkk., 2006). Kardi toksisitas terjadi apabila obat kanker menjadi pilihan utama pengobatan (Brana, dkk., 2010).

Efek samping doksorubisin tergantung dari dosis kumulatif yang digunakan. Dosis kumulatif 110-130 mg/m² menyebabkan fungsi diastolic ventrikel kiri pada jantung mengalami masalah, untuk dosis kumulatif 500 mg/m² menyebabkan terjadinya kardi toksisitas yang ditandai dengan gejala *Congesti heart failure* (CHF) (Martha, dkk., 2007).

Kardi toksik terjadi pada saat proses terbentuknya radikal bebas yang dimetabolisme oleh obat kemoterapi, gangguan fungsi adrenergik, terbentuknya peroksidasi lipid, gangguan transportasi Ca²⁺ dalam *Sarcolemma*, dan terlepasnya TNF- α dan interleukin-2, serta sitokin dari

jaringan tumor. Penyebab utama kardiotoxicitas, kemungkinan besar karena radikal bebas (Brana, dkk., 2010).

Proses terjadinya kardiotoxicitas akibat penggunaan dokсорubisin yaitu dokсорubisin akan berikatan dengan zat besi dan membentuk *chelate* melalui ikatan oksigen. Pada proses ini terjadi reaksi reduksi oleh *flavin dependent reduktase* yang merubah bentuk quinone antrasiklin menjadi bentuk semiquinon. Jika terdeteksi oksigen, semiquinone akan memberikan elektron yang tidak berpasangan ke molekul oksigen sehingga terbentuklah superoxide anion O_2^- . Superoxide anion O_2^- melalui proses enzimatik oleh superoxide dismutase akan membentuk molekul oksigen dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Eliminasi H_2O_2 merupakan tahapan penting, karena H_2O_2 mampu memicu pembentukan radikal hidroksil, suatu oksidan yang sangat reaktif dan destruktif. H_2O_2 diinaktivasi oleh dua enzim, yaitu katalase dan glutathion peroksidase. Katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen, sedangkan glutathion peroksidase menggunakan glutathion untuk mereduksi H_2O_2 menjadi air dan glutathion teroksidasi (Siahaan, dkk., 2007).

Organ jantung sangat lebih sensitif terhadap toksisitas dibanding organ yang lain, karena jumlah enzim katalase yang terdapat di jantung sedikit sehingga proses inaktivasi hidrogen peroksida lebih banyak bergantung pada glutathion peroksidase untuk menetralkan efek

antrasiklin dan radikal bebas yang terbentuk. Mitokondria atau retikulum sarkoplasma menjadi titik kerusakan yang sangat besar. Apabila terjadi kerusakan pada organel sel berdampak pada kerusakan dan disfungsi miokardium (Siahaan, dkk., 2007).

D. Biomarker Kerusakan Jantung

Biomarker kerusakan jantung adalah senyawa yang dilepaskan ke dalam darah pada saat jantung mengalami kerusakan sehingga terdeteksi di dalam darah. Biomarker kerusakan jantung yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi penyakit infark miokardium adalah *creatine kinase-MB* (CK-MB), laktat dehidrogenase (LDH), *serum aspartat aminotransferase* (AST), *Cardiac troponin T* (cTnT) dan I (cTnI) (Wells, dkk., 2008).

- CKMB

Creatine Kinase adalah suatu enzim yang berada pada otot jantung maupun otot rangka. Enzim ini memiliki 3 isoenzim yaitu MM, MB, dan BB. Creatine Kinase-MM berada pada otot rangka, Creatine Kinase-MB berada pada otot jantung, Creatine Kinase-BB pada otak dan otot polos termasuk jaringan pembuluh darah dan rahim. CK-MB (*Creatine Kinase- Myocardial Band*) adalah salah satu biomarker untuk kardiotoksik. Peningkatan kadar total CK-MB, aspartate aminotransferase (AST), dan Lactate dehydrogenase (LDH) adalah

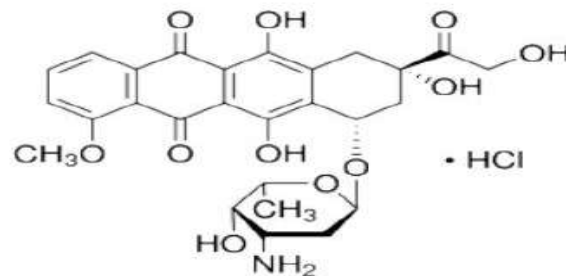
salah satu gejala *infark miokard*. CK-MB terdeteksi dalam serum 4-9 jam setelah onset nyeri dada (Mythili, dkk.,2015).

- **LDH**

Lactate dehydrogenase adalah salah satu biomarker infark miokard. LDH banyak terdapat di jantung, hati, ginjal, otot, otak dan paru-paru. Konsentrasi CK-MB dapat menjadi negatif sekitar tiga hari setelah infark miokard. Oleh karena itu, pengukuran LDH dapat menjadi faktor yang memperkuat diagnosis infark miokard. Peningkatan kadar total CK-MB, aspartate aminotransferase (AST), dan lactate dehydrogenase (LDH) mengisyaratkan telah terjadi gejala infark miokard (Mythili, dkk.,2015). LDH didapatkan pada semua sel yang bermetabolisme dan jika sel rusak maka ditemukan peningkatan kadar LDH dalam serum (Gewirtz, 1999).

E. Uraian Doksorubisin

Doksorubisin digunakan sebagai salah satu agen kemoterapi umum untuk berbagai jenis terapi kanker, yang berasal dari golongan antibiotik antrasiklin yang memiliki cincin tetrasiklin dari hasil isolasi dari *Streptomyces peucetius* (Hoskins, 2005).



Gambar 2. Struktur Dokсорubisin (British Pharmacopeia, 2001)

1. Mekanisme Kerja

Dokсорubisin bekerja dengan cara interkalasi kedalam DNA dan gangguan perbaikan DNA yang dimediasi topoisomerase II, juga dapat membentuk radikal bebas sehingga mengalami kerusakan pada membran sel, DNA dan protein. Metabolit menjadi tidak stabil terjadi karena dokсорubisin teroksidasi menjadi semiquinone dan kembali menjadi dokсорubisin dalam proses yang akan melepaskan oksigen reaktif yang dapat menyebabkan terjadinya lipid peroksidasi dan kerusakan membran, kerusakan DNA, stress oksidatif, dan memicu jalur apoptosis kematian sel (Thorn, dkk., 2012).

2. Farmakokinetik

Pemberian dokсорubisin secara intravena dengan cara diinjeksikan. Saat diinjeksikan, maka dokсорubisin akan dibersihkan terlebih dahulu di darah selanjutnya disalurkan ke jaringan termasuk jantung, ginjal, hati, paru-paru dan limpa. Proses bermetabolisme yang cepat dihati. Di empedu membutuhkan waktu 1 minggu untuk

dieksresikan (40-50% dosis), sedangkan di urine hanya membutuhkan waktu 5 hari untuk dieksresikan (5% dosis) (Sweetman, 2009).

3. Dosis

Doksorubisin dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Apabila diberikan secara tunggal maka dosis yang digunakan yaitu 6075 mg/m² (1,2-2,4 mg/kg) setiap 21 hari sekali, atau pemberian dosis 20-25 mg/m² selama 3 hari dalam jangka 21 hari sekali dan 20 mg/m² perminggu, sehingga tingkat kerusakan jantung lebih sedikit. Sedangkan untuk pemberian kombinasi dapat diberikan antara doksorubisin dan NaCl dalam jangka waktu diatas 3 menit. Dan kombinasi antineoplastic dan doksorubisin dengan dosis 30-60 mg/m² per 21 hari. Pengurangan dosis dapat dilakukan untuk seseorang yang mengalami kelainan seperti pada hati atau yang telah melakukan radioterapi dibagian dada (Sweetman, 2009).

4. Efek samping

Penggunaan doksorubisin dapat menyebabkan pembentukan kardiomiopati, gagal jantung kongestif, nefrotoksik dan hepatotoksik (Economopoulou, dkk., 2015, Ghazali, dkk., 2012). Penggunaan doksorubisin juga menimbulkan efek samping pada jaringan normal, terutama di jantung dan menyebabkan penekanan sistem kekebalan tubuh. Jaringan pada organ jantung yang memiliki metabolisme aktif. Jantung memiliki kemampuan antioksidan yang rendah dibanding

organ lain, sehingga lebih sensitif mengalami kerusakan akibat radikal bebas, salah satunya adalah doksorubisin (Marques, dkk., 2018). Gambaran biologisnya ditunjukkan secara umum dan efek dari penggunaan doksorubisin adalah apoptosis atau nekrosis (Ewer, 2010).

F. Uraian Tikus Putih

1. Klasifikasi Tikus Putih

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Genus : Rattus

Spesies : *Rattus norvegicus* (Adiyati, 2011)

2. Jenis

Tikus putih mempunyai ekor panjang. Telinga tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata berwarna merah. Memiliki berat 200-240 gram, usia dua bulan. Tikus dapat bertahan selama 4-5 tahun, untuk tikus jantan (267-500 gram) dan betina (225-325 gram) (Sirois, 2005). Ada beberapa keuntungan menggunakan tikus putih sebagai hewan uji yaitu cepat berkembang biak, ukuran besar dibandingkan mencit,

lebih mudah untuk dipelihara meskipun jumlah banyak dan tempramennya yang baik (Sharp, dkk., 2012). Tikus putih memiliki beberapa galur yaitu:

a. Galur wistar

Ciri-cirinya: ekor lebih pendek dan bentuk kepalanya besar

b. Galur sprague Dawley

Ciri-cirinya: berwarna putih, ekor panjang, bentuk kepalanya kecil

c. Galur Long Evans

Ciri-cirinya: memiliki ukuran tubuh yang lebih kecil, ada kombinasi warna hitam pada daerah kepala dan sekitarnya (Adiyanti, 2011).

G. Ekstraksi

Pemilihan metode yang digunakan pada proses ekstraksi sangat penting harus melihat dari beberapa hal seperti sifat yang dimiliki tanaman tersebut. Proses ekstraksi sangat dibutuhkan dalam suatu penelitian fitokimia karena melakukan penelitian mulai dari pertama sampai selesai. Ekstraksi adalah proses penyarian atau pemisahan suatu senyawa dari simplisia dengan menggunakan pelarut yang cocok (Hanani, 2015).

Tujuan dilakukannya ekstraksi yaitu untuk memisahkan senyawa dari simplisia. Untuk melakukan proses ekstraksi, dapat dilakukan tergantung dari apa yang diinginkan karena setiap proses ekstraksi

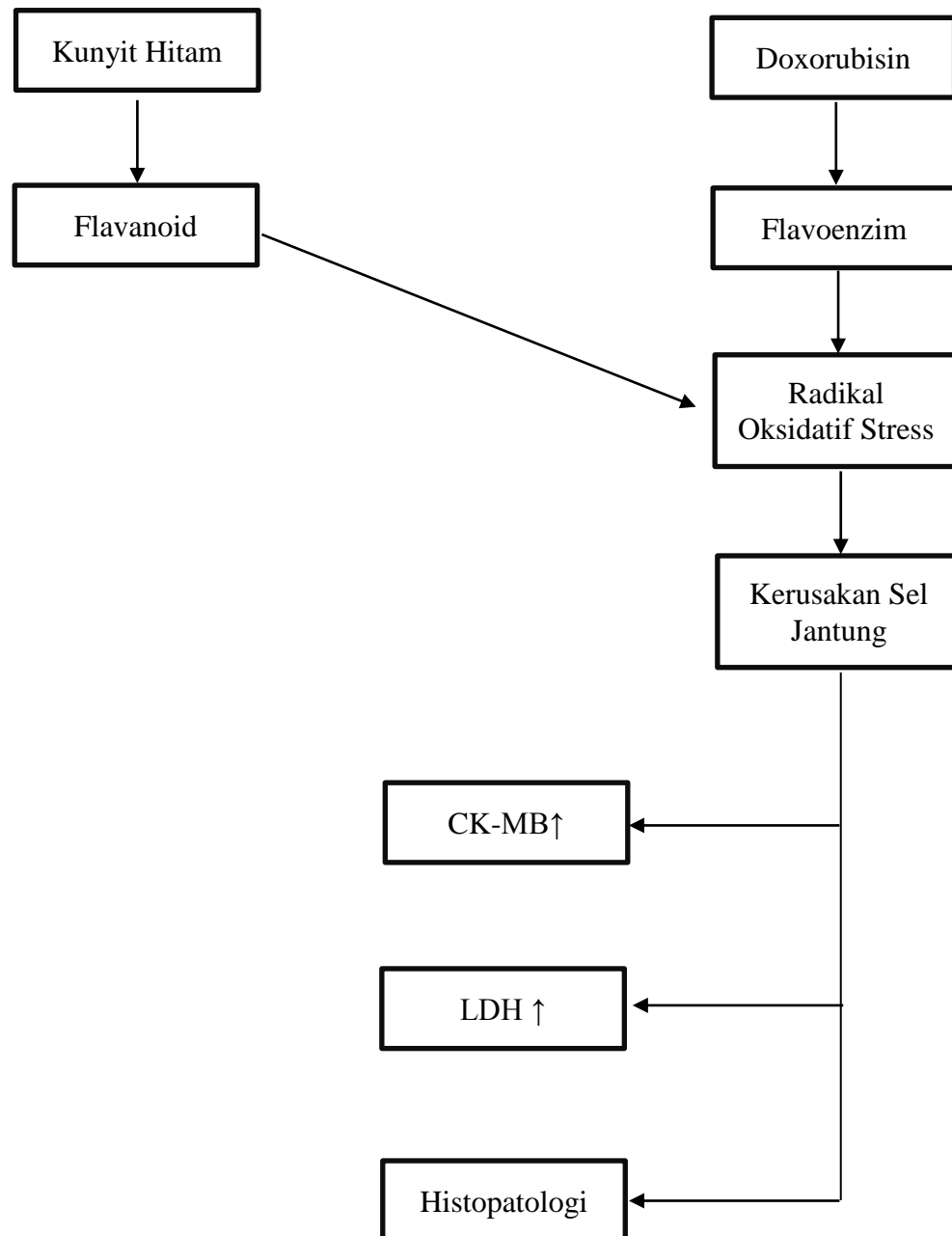
memiliki keuntungan atau kekurangan tersendiri. Hal-hal yang harus diperhatikan yaitu senyawa, suhu dan tekanan. Pelarut yang paling sering digunakan adalah alkohol (Hanani, 2015).

Proses ekstraksi yang digunakan yaitu maserasi. Perendaman simplisia menggunakan pelarut pada suhu ruang disebut maserasi. Saat proses maserasi berlangsung harus dilakukan pengadukan dan mengganti pelarut sesuai waktu yang ditentukan pada suhu ruang (Hanani, 2015).

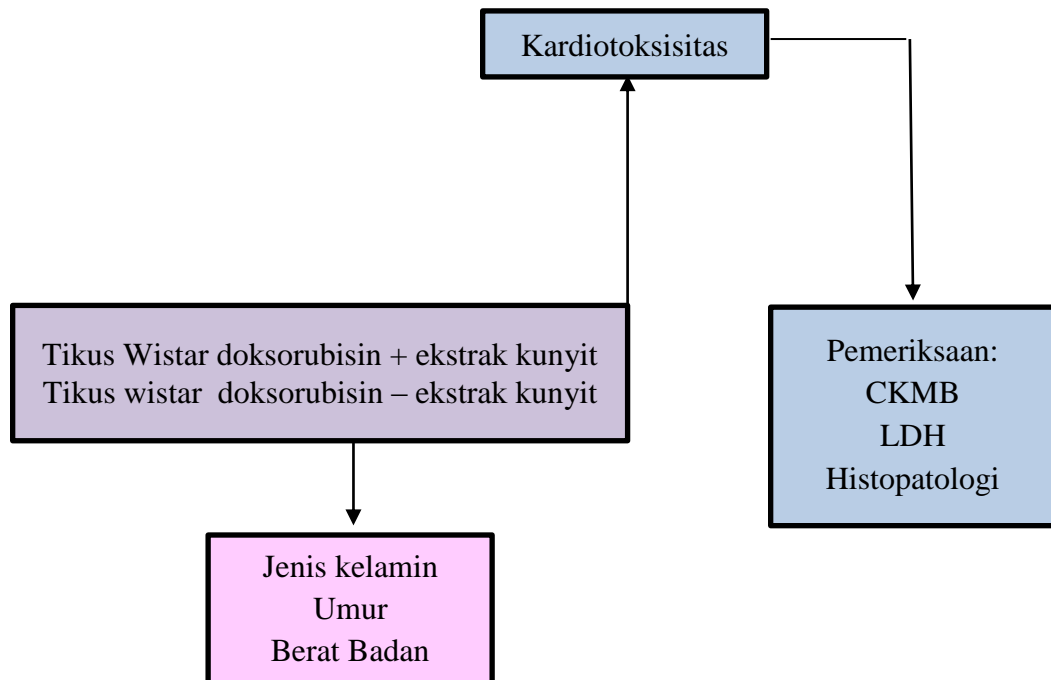
H. Analisis Data

Data dari hasil penelitian yang diperoleh diolah menggunakan SPSS. Data tersebut digunakan untuk menentukan homogenitas dan normalitas. Data dianalisis menggunakan *one way* Anova untuk menentukan perbedaan rata-rata antar perlakuan. Apabila terdapat perbedaan pada hasil yang didapatkan, maka proses lanjutannya adalah uji *Post Hoc Tukey* yaitu agar dapat mengetahui variabel yang memiliki perbedaan. Untuk mengetahui data tersebut signifikan maka dilakukan signifikansi $p < 0,05$.

I. Kerangka Teori



F. Kerangka Konsep



Keterangan

Variabel bebas/
Antara

Variabel tergantung

Variabel Kendali