



UJI TOKSISITAS SUB-KRONIK 28 HARI EKSTRAK METANOLIK DAUN BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI JANTUNG TIKUS WISTAR BETINA

M. Abdul Qodir Jailani¹, Nour Athiroh Abdoes Sjafoer^{2*}, Nurul Jadid Mubarakati³

^{1, 2, 3} Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Malang,
Indonesia

*) Koresponden Penulis : nur_athiroh_mlg@yahoo.co.id

ABSTRAK

Tolak ukur kerusakan fungsi jantung terletak pada LDH, CPK, CK-MB serta histopatologi organ jantung. Penelitian ini bertujuan mengetahui toksisitas subkronik 28 hari ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM) terhadap fungsi jantung tikus wistar betina dengan metode eksperimental. Dalam menganalisis data, digunakan uji ANOVA dengan aplikasi Jamovi 1.0 1.0. Sebanyak 20 ekor tikus wistar betina yang digunakan sebagai hewan uji. Kemudian dibedakan menjadi 4 perlakuan yaitu kontrol, perlakuan 1 dosis 250 mg/KgBB, perlakuan 2 dosis 500 mg/KgBB dan perlakuan 3 dosis 1000 mg/KgBB yang masing-masing berisi 5 tikus. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa EMBTBM positif mengandung flavonoid berupa quercetin dan rutin sehingga dapat menurunkan kadar LDH, CPK dan CK-MB pada tikus wistar betina, serta aman terhadap histopatologi organ jantung tikus wistar betina. Dosis optimum pada tikus wistar betina terletak pada kelompok perlakuan P1 yakni 250 mg/KgBB.

Kata kunci: Toksisitas, Ekstrak, Biokimia Klinis, Histopatologi, Fungsi Jantung.

ABSTRACT

Benchmark damage to heart function lies in LDH, CPK, CK-MB as well as histopathology of heart organs. This study aims to determine the 28-day subchronic toxicity of methanolic extracts of tea parasites and mango parasites (EMBTBM) on the heart function of female Wistar rats by experimental methods. In analyzing the data, the ANOVA test was used with the Jamovi application 1.0 1.0. A total of 20 female Wistar rats were used as test animals. Then divided into 4 treatments, namely control, treatment 1 dose 250 mg/KgBW, treatment 2 dose 500 mg/KgBW and treatment 3 dose 1000 mg/KgBW, each containing 5 mice. From the results of the study, it was found that EMBTBM positively contained flavonoids in the form of quercetin and rutin to reduce LDH, CPK, and CK-MB levels in female Wistar rats, and be safe against the histopathology of the heart organs of female Wistar rats. The optimum dose for female Wistar rats was in the P1 treatment group, namely 250 mg/KgBW.

Keywords: Toxicity, Extract, Clinical Biochemistry, Histopathology, Heart Function.

doi: 10.33474/e-jbst.v8i1.364

Diterima tanggal 18 Agustus 2020 – Diterbitkan Tanggal 9 Agustus 2022

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



Pendahuluan

Indonesia merupakan negara dengan tingkat keanekaragaman hayati tertinggi dengan total flora yang dimiliki sekitar 30.000 spesies yang menyumbang 80% jenis flora di dunia [26]. Hal tersebut tidak menutup kemungkinan jika terdapat tumbuhan parasit, dikatakan sebagai tumbuhan parasit apabila hidupnya bergantung pada tumbuhan lainnya [32]. Seperti famili Loranthaceae yakni benalu teh dan mangga yang menancapkan 40% akar terhadap inangnya, sehingga benalu teh dan mangga tergolong sebagai hemiparasit [31][32]. Perlu diketahui bahwa segala tumbuhan dapat dihindari oleh benalu yang menyebabkan terganggunya pertumbuhan inang bahkan berujung kematian [31].

Secara umum masyarakat beranggapan bahwa benalu adalah tumbuhan yang tidak memiliki manfaat bahkan merugikan, padahal dalam Al-Qur'an Surah Al-Imron ayat 191 dijelaskan jika Allah SWT tidak menciptakan segala sesuatu dengan sia-sia. Selaras dengan hasil penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa benalu teh memiliki senyawa metabolit sekunder berupa *flavonoid* juga secara invitro bisa mengurangi kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah dan secara invivo pada tikus hipertensi benalu teh mampu memperbaiki disfungsi endotel, stress oksidatif, meningkatkan kadar NO, menurunkan kadar MDA serta tekanan darah [2][3][4][5][6][7]. Disisi lain melalui uji toksisitas sub-kronik 28 hari benalu teh terbukti aman pada tikus wistar betina [20][24][10].

Dalam membuat sediaan herbal yang aman untuk manusia perlu adanya kombinasi bahan herbal dan beberapa tahapan uji seperti uji toksisitas 28 hari pada hewan coba agar menghasilkan dosis optimum [27] [13][18]. Oleh sebab itu diambillah benalu mangga sebagai kombinasi untuk dilakukan uji toksisitas sub-kronik 28 hari terhadap fungsi jantung tikus wistar betina karena satu famili dengan benalu teh serta memiliki kandungan senyawa yang sama [31][32][5].

Material dan Metode

Bahan dan Alat

Penelitian ini menggunakan benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (BI) *Dans*), benalu mangga (*Dendrophloe petandra* (L) *Miq*), metanol 90%, aquades, ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM), tikus wistar, susu pap (makanan hewan coba), air mineral refill (minuman hewan coba), sekam, ketamine (bius), formalin dan larutan PBS sebagai bahannya.

Alat yang digunakan adalah labu ukur, corong, pipet, mortar, blender, saringan, batang pengaduk, botol kaca, cawan petri, timbangan analitik, oven, botol 1 L, evaporator, alat sonde, kandang, tempat makan dan minum tikus, latex, masker, spuit injeksi 2 ml, papan parafin blok, botol organ, tabung *centrifuge*, lemari pendingin, mikroskop, camera, kertas label.

Metode

Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh izin dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dengan nomor: 369/EC/KEPK/06/2015. Metode yang digunakan adalah eksperimen dengan desain penelitian rancangan acak lengkap kemudian menggunakan *analysis of variance one way* melalui aplikasi Jamovi 1.0.1.0 dalam mengolah data. Hewan coba yang digunakan adalah tikus wistar betina sebanyak 20 ekor, lalu dibagi menjadi empat kelompok sesuai rumus frederer yaitu kontrol, perlakuan 1 (dosis 250 mg/kgBB), 2 (dosis 500 mg/kgBB) dan 3 (dosis 1000 mg/kgBB) yang masing-masing terdapat 5 ekor. Disusul dengan mengamati biokimia klinis berupa LDH, CPK dan CK-MB serta histopatologi organ jantung tikus wistar betina.

Cara Kerja

Simplisia: Dalam pembuatan simplisia dipilih daun benalu teh dan benalu mangga yang tidak berjamur kemudian diidentifikasi di Balai Materia Medica Batu dan diujikan kandungan senyawanya di Laboratorium Fitokimia BMM Batu. Setelah itu dilakukan pengeringan menggunakan oven dengan suhu 70°C sampai benar-benar kering, lalu diblender hingga menjadi serbuk simplisia [6][7][8][9].



Ekstraksi: Maserasi adalah cara yang digunakan dalam mengekstrak 100 gram serbuk simplisia daun benalu teh dan benalu mangga, dengan menggunakan pelarut metanol 95% sebanyak 1000 ml selama 1 jam pengocokan dalam botol 1 L sampai homogen [13]. Tujuan dilakukannya pengocokan agar metanol dapat mengikat senyawa aktif yang terkandung dalam daun benalu teh maupun benalu mangga [16]. Setelah itu dibiarkan agar terbentuk 2 lapisan yaitu natan dan supernatan dalam kurun waktu 1 hari atau 24 jam. Jika 2 lapisan tersebut terbentuk selanjutnya diambil lapisan atas yakni supernatan untuk dilakukan proses pemisahan metanol menggunakan evaporator hingga terbentuk pasta [19][17][6][7][8][9]. Perbandingan kombinasi daun BTBM adalah 3 untuk daun benalu teh dan 1 untuk daun benalu mangga.

Dosis: Sesuai dengan peraturan BPOM, dalam menggunakan dosis dilakukan pembedaan dari setiap kelompok perlakuan yakni rendah (250 mg/kgBB) untuk P1, sedang (500 mg/kgBB) untuk P2 dan tinggi (1000 mg/kgBB) untuk P3 [13]. Pemberian dosis EMBTBM juga melihat berat badan setiap tikus dengan rumus sebagai berikut:

- a. Perhitungan dalam menentukan mg EMBTBM yang akan dilarutkan pada pelarut

$$(\text{mg}) = \frac{\text{Berat badan}}{1000} \times \text{Dosis}$$

- b. Perhitungan volume pelarut

$$\text{Volume Pelarut (VP)} = \frac{\text{Gram ekstrak}}{\text{Rata - rata gram ekstrak}} \times \text{Volume sonde}$$

- c. Perhitungan volume sonde untuk masing-masing tikus

volume sondenya adalah 1 mL/100 gram berat badan. Jika menggunakan minyak nabati standartnya tidak melebihi 1 mL/100 gram berat badan, akan tetapi jika menggunakan pelarut aquadest (air murni) bisa sampai 2 mL/100 gram berat badan.

$$\text{Volume (V)} = \frac{\text{Berat badan tikus}}{100} \times 1$$

Pemeliharaan Hewan Coba: Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar betina berusia 3 bulan dengan berat badan sekitar 100-200 gram sebanyak 20 ekor. Dari total keseluruhan hewan coba dibagi menjadi 4 yaitu 5 ekor pada kelompok kontrol dan masing-masing 5 ekor pada kelompok P1, P2 serta P3. Tikus wistar betina diaklimatisasi terlebih dahulu agar bisa beradaptasi dengan lingkungan Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran UNISMA selama 1 minggu. Perawatan hewan coba baik makan dan minum dilakukan sesuai standar laboratorium dengan penimbangan berat badan dilakukan sekali seminggu sebagai acuan pemberian dosis.

Pemberian Sonde EMBTBM: EMBTBM diberikan melalui oral dengan cara disonde selama 28 hari yang setiap minggunya dilakukan 5 kali penyondean. Kegiatan ini dilakukan di Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran UNISMA dengan acuan berat badan pada setiap tikus sebagai takaran dosis [13].

Pembedahan dan Pengambilan Sampel Darah serta Organ: ketika sudah 28 hari paparan toksik, tikus wistar betina dibedah untuk diambil sampel darah dan organ jantungnya di Laboratorium Pusat UNISMA. Pembedahan dilakukan secara vertikal dari abdomen ke arah *thorax* sampai terbuka keseluruhan bagian *abdomen*, alat yang digunakan sesuai kualifikasi laboratorium. Pengambilan sampel darah dilakukan menggunakan *spluit injection* sebanyak 5 ml. Organ jantung diambil kemudian dicuci menggunakan buffer KCL & PBS 25 Mm, lalu disimpan di botol organ yang berisi formalin.

Pemeriksaan Biokimia Klinis dan Histopatologi: Sampel darah dan organ jantung yang sudah diambil kemudian dikirim ke Bromo Klinik Malang untuk uji biokimia klinis (LDH, CPK, dan CK-MB) serta Laboratorium Histo PA Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan

preparat. Hasil dari Lab Histo PA FK UB kemudian diamati di bawah mikroskop Laboratorium Halal Center UNISMA perbesaran 4 X 10. Dalam pengamatan histopatologi organ jantung tikus wistar betina dilakukan dengan perhitungan sel yang mengalami piknosis, karioreksis dan kariolisis.

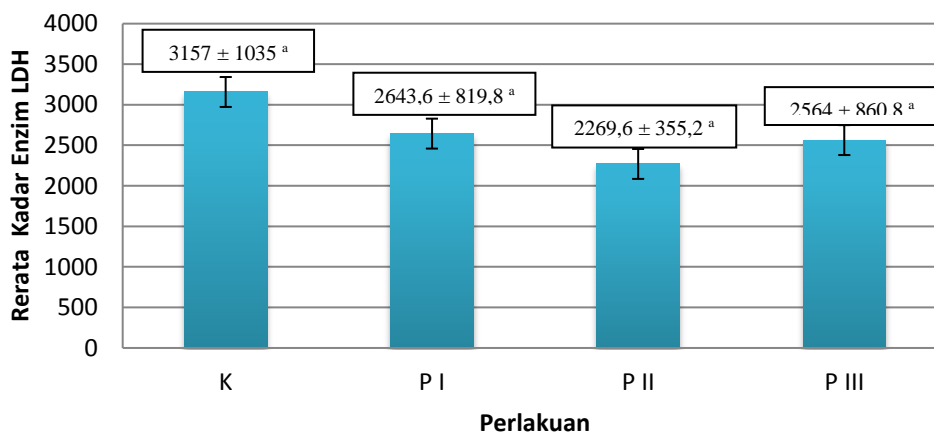
Analisis Data: Pada penelitian ini digunakan aplikasi jamovi 1.0.1.0 untuk menganalisis data yang diperoleh dari pengamatan biokimia klinis dan histopatologi. Perbedaan nilai rerata dianalisis melalui uji *one-way Analysis of Variance* lalu *test* Duncan untuk mengetahui perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan ($P > 0,05$). Uji ini dilakukan karena bisa membandingkan 2 atau lebih kelompok serta memiliki tingkat kepercayaan sebanyak 95%.

Hasil dan Diskusi

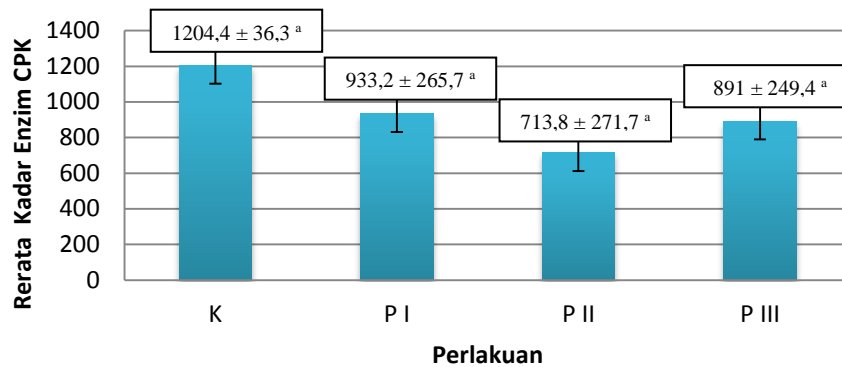
Hasil Penelitian

Pengamatan biokimia klinis berupa LDH, CPK dan CK-MB serta histopatologi organ jantung adalah salah satu cara untuk mengetahui toksisitas sub-kronik 28 hari terhadap fungsi jantung tikus wistar betina pada penelitian ini. Setelah dilakukan metode dan cara kerja sesuai prosedur, diperoleh hasil penelitian sebagai berikut.

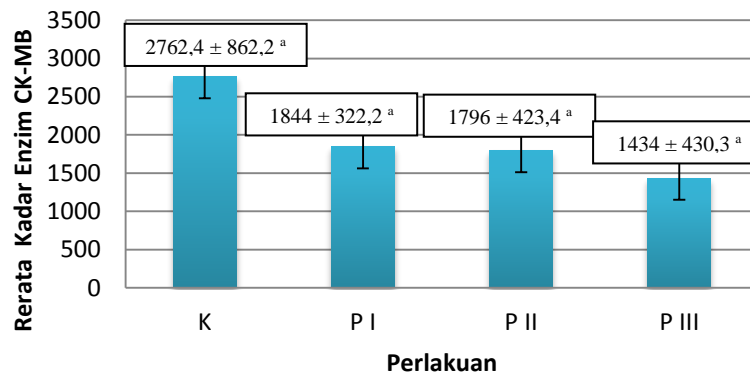
Pengujian Biokimia Klinis: Pada masing-masing kelompok pengujian biokimia klinis berupa enzim LDH, CPK dan CK-MB tikus wistar betina dengan paparan EMBTBM selama 28 hari setelah dianalisis terlihat perbedaan rerata serta standar deviasi seperti gambar di bawah.



Gambar 5.1 Histogram Rerata Kadar LDH (*Lactate Dihydrogenase*)



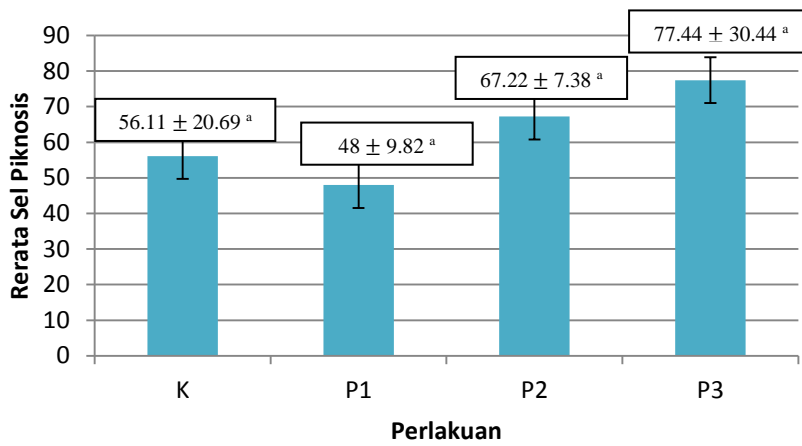
Gambar 5.2 Histogram Rerata Kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*)



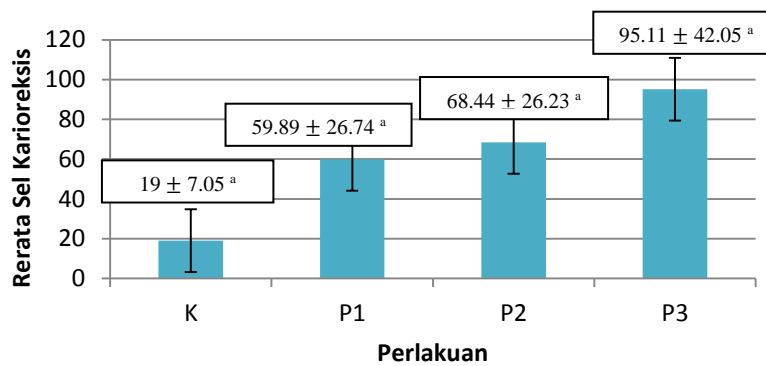
Gambar 3 Histogram Rerata Kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*)

Berdasarkan hasil uji ANOVA ($P > 0,05$), ^a) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K. K: Kontrol (Tidak diberi EMBTBM), P1: Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB), P2: Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB), P3: Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB).

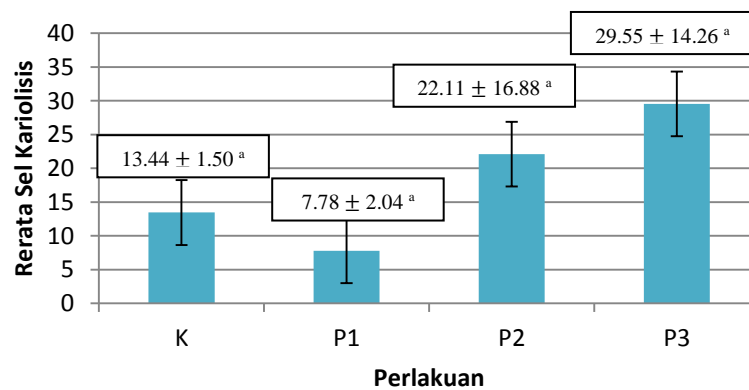
Pengujian Histopatologi: Nampak nilai rata-rata dan standar deviasi histopatologi sel jantung yang mengalami piknosis, karioreksis dan kariolisis dari setiap kelompok setelah pemberian secara oral 28 hari EMBTBM pada tikus wistar betina memiliki perbedaan sebagaimana gambar berikut.



Gambar 4 Histogram Rerata Sel Piknosis



Gambar 5 Histogram Rerata Sel Karioreksis



Gambar 6 Histogram Rerata Sel Kariolisis



Berdasarkan hasil uji ANOVA ($P > 0,05$),^{a)} secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K. K: Kontrol (Tidak diberi EMBTBM), P1: Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB), P2: Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB), P3: Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB).

Pembahasan

Pengujian Biokimia Klinis: Biokimia klinis yang diujikan dari sampel darah tikus wistar betina setelah pemberian EMBTBM selama 28 hari adalah enzim LDH, CPK, dan CK-MB. Dipilihnya enzim tersebut karena merupakan tolak ukur kerusakan yang terjadi pada organ jantung.

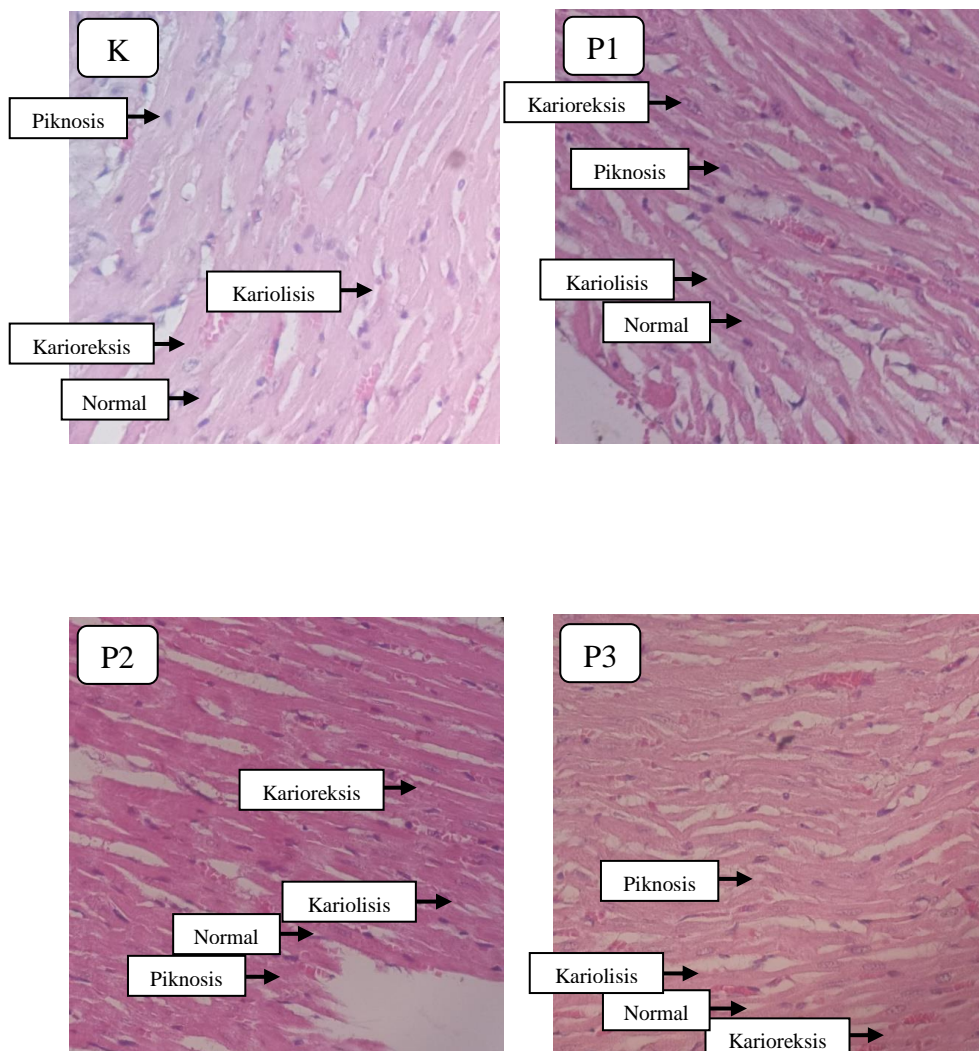
Enzim LDH atau *Lactat Dihydrogenase* merupakan enzim yang keberadaannya dapat dijadikan patokan terjadinya kerusakan sel jantung [11][21]. Pada penelitian uji toksisitas sub-kronik 28 hari EMBTBM ini, setelah dianalisa menggunakan uji statistik *Analysis of Variance* dihasilkan histogram (Gambar 1). Dari gambar tersebut terlihat jelas perbedaan disetiap kelompok kontrol dan perlakuan dengan nilai rerata tertinggi dimenangkan oleh kelompok kontrol, sedangkan pada kelompok P2 dosis 500 mg/kgBB mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi terendah dari seluruh kelompok sebesar $2269,6 \pm 355,2$. Uji statistik melihat bahwa nilai rerata pada masing-masing kelompok perlakuan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol, yang berarti bahwa EMBTBM tidak bersifat toksik terhadap enzim LDH ($P > 0,05$). Enzim LDH dapat menjadi radikal hidroksil yang mengakibatkan kerusakan sel [33]. Apabila radikal bebas tidak bisa ditangani oleh antioksidan dalam tubuh, maka berujung pada peningkatan Ca^{2+} yang disusul dengan terjadinya peningkatan tekanan darah [15][22][5]. EMBTBM setelah pengujian di Lab Fitokimia BMM Batu terbukti memiliki kandungan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan eksogen untuk mendonorkan ion hidrogennya kepada oksidan agar stabil [29][1]. Oleh sebab itu EMBTBM dapat menurunkan kadar LDH tikus wistar betina sesudah 28 pemaparan.

Enzim *Creatine Phosphokinase* atau CPK dapat digunakan untuk penanda sel jaringan otot yang rusak [14][28]. EMBTBM bisa merangsang otot polos dan NO pada endotel tersintesis melalui proses vasodilatasi sehingga kontraksi otot gagal terjadi, dengan kata lain dapat menghambat kerja CPK untuk mengaktifkan kontraksi otot [34]. Hasil pengukuran CPK di Bromo Klinik Malang ditunjukkan pada gambar 2 di atas. Terlihat nilai rerata kadar CPK pada kelompok perlakuan terjadi penurunan dibanding kelompok kontrol, dengan nilai rerata dan standar deviasi terendah diperoleh kelompok P2 sebanyak $713,8 \pm 271,7$ dosis 500 mg/kgBB. Nilai rerata yang diperoleh dari percobaan tersebut di uji statistik sesuai prosedur metode dan cara kerja di atas. Setelah itu dihasilkan bahwa nilai signifikan kelompok perlakuan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol yaitu $P > 0,05$, maka EMBTBM tidak bersifat toksik dan dapat menurunkan kadar CPK tikus wistar betina.

Enzim yang terfokus sebagai penanda kerusakan sel otot jantung adalah *Creatine Kinase Myocardium Band* atau CK-MB dengan sitosol sebagai tempat mekanismenya [30]. Pada gambar 3 di atas nampak nilai rerata dan standar deviasi pada masing-masing kelompok berbeda serta terjadi penurunan secara *continue* pada kelompok perlakuan. Nilai rerata dan standar deviasi terkecil terjadi pada kelompok P3 yakni $1434 \pm 430,3$ yang berbeda jauh dengan kelompok kontrol yaitu $2762,4 \pm 862,2$. Uji statistik menunjukkan bahwa nilai signifikan kelompok kontrol tidak berbeda nyata dengan kelompok perlakuan atau *P Value* lebih dari 0,05. Maka pemberian EMBTBM dapat menurunkan serta tidak bersifat toksik terhadap enzim CK-MB tikus wistar betina selama paparan 28 hari. CK-MB merupakan isoenzim yang termasuk *Creatine Kinase* sehingga mempunyai kinerja yang sama dalam proses pembentukannya [23]. Konsentrasi CK-MB berbanding lurus dengan tingginya kerusakan sel otot jantung.

Dosis yang optimum dalam uji toksisitas sub-kronik 28 hari EMBTBM terhadap biokimia klinis tikus wistar betina ini adalah dosis 250 mg/kgBB. Karena apabila pada dosis rendah saja sudah menghasilkan perubahan yang baik, maka tidak perlu dilakukan penambahan dosis lagi supaya menghindari kepekatan. Semakin pekat takaran suatu dosis maka semakin tinggi pula tingkat ketoksikannya [13].

Pengujian Histopatologi: Tolak ukur kerusakan organ jantung dapat juga dilihat melalui pengamatan histopatologinya. Organ jantung tikus wistar betina yang terkena paparan EMBTBM selama 28 hari dilakukan pembuatan preparat di Laboratorium Histo PA FK UB, kemudian diamati perubahan sel yang terjadi dibawah mikroskop cahaya elektrik binokuler perbesaran 400X pada Laboratorium Halal Center UNISMA. Setelah dilakukan pengamatan diperoleh hasil penelitian sebagaimana gambar 4, 5 dan 6 di atas. Sel yang diamati dari histopatologi adalah sel yang mengalami nekrosis seperti piknosis atau kromatin yang mengalami kondensasi dan penyusutan sel, karioreksis yaitu perubahan inti sel dari menyusut menjadi fragmen serta hilangnya kromatin disebabkan oleh degradasi sehingga DNA menghilang atau bisa disebut kariolisis [25]. Berikut gambar sel jantung yang mengalami piknosis, karioreksis dan kariolisis.



Gambar 7 Histopatologi Organ Jantung (*Cor*)

K: Kontrol (Tidak diberi EMBTBM), P1: Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB), P2: Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB), P3: Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB).

Sel jantung tikus wistar betina setelah dilakukan percobaan yang mengalami piknosis terlihat jelas pada histogram gambar 4 di atas. Pada masing-masing kelompok perlakuan memiliki nilai rerata dan standar deviasi berbeda dengan nilai terkecil pada kelompok P1 dosis 250 mg/kgBB yaitu $48 \pm 9,82$. Pada kelompok P1 mengalami penurunan dibanding kelompok kontrol dan terjadi kenaikan nilai



rerata pada dosis sedang serta tinggi. Ini membuktikan bahwa semakin tinggi takaran dosis maka semakin pekat sediaan herbal yang membuat kerusakan pada sel [13]. Senyawa flavonoid yang terkandung di EMBTBM terbukti dapat menurunkan sel yang mengalami piknosis pada organ jantung tikus wistar betina serta aman dengan dosis rendah yaitu 250 mg/kgBB. EMBTBM terbukti aman terhadap sel jantung karena nilai rerata kelompok perlakuan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol ($P>0,05$).

Sel karioreksis organ jantung tikus wistar betina sesudah percobaan nampak terjadi kenaikan nilai rerata pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol. Pada dosis 1000 mg/kgBB yang merupakan dosis tertinggi mendapatkan nilai rerata dan standar deviasi tertinggi sebesar $95,11 \pm 42,05$. Walau terjadi kenaikan nilai rerata pada kelompok perlakuan tetap dianggap aman karena nilai signifikannya tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol yaitu $P>0,05$. Maka terbukti bahwa EMBTBM aman terhadap sel jantung tikus wistar betina setelah 28 hari paparan. Sedangkan sel organ jantung yang mengalami kariolisis dapat dilihat melalui histogram gambar 6. Pada dosis 250 mg/kgBB mengalami penurunan daripada kelompok kontrol, dengan kata lain EMBTBM dapat menurunkan sel kariolisis organ jantung tikus wistar betina. Akan tetapi pada kelompok P2 dan P3 terjadi kenaikan dibanding P1. Maka takaran dosis EMBTBM yang tidak tepat dapat menambah jumlah sel kariolisis pada jantung, karena nilai toksik berbanding lurus dengan tingginya konsentrasi dosis [13]. Agar dapat mengetahui toksik atau tidaknya EMBTBM sehingga menyebabkan kariolisis, maka diujilah nilai rerata menggunakan *one-way Analysis of Variance* dan *Test Duncan*. Kemudian diperoleh hasil bahwa nilai signifikan kelompok perlakuan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol atau $P>0,05$ yang berarti EMBTBM aman terhadap sel jantung tikus wistar betina.

Pada pengamatan histopatologi ini didapatkan dosis EMBTBM yang efisien pada tikus wistar betina pada kelompok P1 yaitu 250 mg/kgBB. Penetapan dosis optimum ini didasarkan pada peraturan pemerintah yang mengatakan jika pada dosis rendah sudah menghasilkan perubahan yang baik, maka dosis tersebut dapat dijadikan sebagai patokan dosis yang efisien. Karena semakin tinggi dosis semakin tinggi pula kekepatannya sehingga bisa merusak sel [13].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian uji toksisitas sub-kronik 28 hari EMBTBM terhadap fungsi jantung tikus wistar betina, dapat ditarik kesimpulan bahwa EMBTBM tidak bersifat toksik serta dapat menurunkan kadar biokimia klinis berupa LDH, CPK dan CK-MB. Pada pengamatan histopatologi organ jantung terbukti aman untuk tikus wistar betina karena $P>0,05$ atau tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Sedangkan dosis optimum EMBTBM pada tikus wistar betina terdapat pada kelompok perlakuan P1 yaitu 250 mg/kgBB.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan banyak terima kasih kepada Direktorat Riset Dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset, Teknologi Dan Pendidikan Tinggi dengan nomor: B/666/E3.E3/RA.00/2019 tentang pemberitahuan penerimaan proposal penelitian tahun 2020-2022 pada tanggal 18 Juli 2019. Judul “Kombonasi Herbal Benalu Sebagai Sediaan Produk Fitofarmaka Suatu Kandidat Alternatif Obat Anti Hipertensi Alami Tradisional Indonesia” Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi (PTUPT) atas nama Dr. Nour Athiroh A.S., S.Si., M.Kes.



Daftar Pustaka

- [1] Argus, Athiroh, N., dan Santoso, H. 2016. Papapran 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* (BI.) Dans. Terhadap Kadar SGPT tikus Betina. *E-Jurnal Ilmiah BIOSAINTROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*. Vol. 2, No: 1, Hal: 53-58.
- [2] Athiroh, N., Widodo, M.A., & Widjajanto, E. 2000. *Efek Scurrula oortiana (Benalu Teh) Dan Macrosolen javanus (Benalu Jambu Mawar) Terhadap Kontraktibilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus Terpisah Dengan Atau Tanpa Endotel*. [Tesis]. Universitas Brawijaya, Malang.
- [3] Athiroh, N. 2009a. Kontraktibilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus Terpisah dengan atau Tanpa Endotel Setelah Pemberian Ekstrak *Scurulla Oortiana* (Benalu Teh). *Jurnal Berkala Hayati*. No.3D. ISSN: 0852-6834.
- [4] Athiroh, N. 2009b. *Pemaparan Scurulla Oortiana (Benalu Teh) dan Macrosolen Javanus (Benalu Jambu Mawar) Setelah Stimulasi Listrik Terhadap Kontraksi Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus*. Prosiding Bioteknologi. Seminar Nasional Biologi XX dan Kongres PBI XIV. Malang: 58-63. ISBN 978-602-95471-0-8.
- [5] Athiroh, N., & Permatasari, N. 2012. Mechanism of Tea Mistletoe Action on Blood Vessels. *Medical Journal Brawijaya*. 27(1):1-4.
- [6] Athiroh, N., & Sulistyowati, E. 2013. *Scurrula atropurpurea* Increases Nitric Oxide and Decreases Malondialdehyde in Hypertensive Rats. *Journal Universal Medicine*. 32 (1): 44-50.
- [7] Athiroh, N., Permatasari, N., Sargowo, D., & Widodo, M.A. 2014. Antioxidative and Blood Pressure-Lowering Effects From *Scurrula atropurpurea* on DOCA-salt Hypertensive Rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*. 6(1): 32-36 Issn-1995-0756. **Index Scopus**. www.journal.elsevier.com
- [8] Athiroh, N., Permatasari, D. Sargowo and M.A. Widodo, 2014. Effect of *Scurrula atropurpurea* on Nitric Oxide, Endothelial Damage, and Endothelial Progenitor Cells of DOCA-salt Hypertensive Rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 17:622-625. **Index Scopus**. <http://ijbms.mums.ac.ir/>
- [9] Athiroh, N., & Sulistyowati, E. 2015. Evaluation of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (BI.) Dans Sub-Chronic Exposure on Wistar Rat Liver. *Advances in Environmental Biology*, 9(23): 245-250.
- [10] A'yun, D. Q., Athiroh, N., & Zayadi, H. (2019). Kadar Creatine Kinase Myocardial Band Pada Tikus Wistar Betina Yang Dipapar Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* Subkronik 28 Hari. *BIOSAINTROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 4(2), 7-12.
- [11] Bakrun, K. 2011. *Suplementasi Jus Tomat Ranti (Lycopersicium Pimpinellifolium Mill.) Menurunkan Kadar Lactate Dehydrogenase (LDH) Serum Wistar dengan Aktivitas Fisik Maksimal*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang.
- [12] BPOM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan pertama. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Halaman 3-5, 10-11.
- [13] BPOM. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.
- [14] Brewster. Lizzy, M, Md. Gideon, M, Md. Navin, R. Bindraban, Md. Richard, P. Koopmans, Md, Phd. Josep, F. Clark, Phd. Gert, A. Van, M, Md, Phd. 2006. *Cratine Kinase Activity is Associated with Blood Pressure*. Hypertension. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584490. (<http://www.circulationaha.org>)
- [15] Chen, Jiezhong., Raymond and Kenneth. 2006. Roles of Rifampicin in Drug-Drug Interactions: Underlying Moleculer Mechanisms Involving the Nuclear Pregnane X Receptor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial*, 5:3 P1-11.
- [16] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta, 17, 31-32.
- [17] Departemen Kesehatan RI. 2008. *Profil kesehatan Indonesia 2007*. Depkes RI Jakarta. Jakarta.



- [18] Fadli, Muhammad. 2015. *Uji Toksisitas Etanol Daun Sambung Nyawa (Gynura procombis (Lour) Merr.) Terhadap Gambaran Histologi Lambung pada Tikus Galur Sprague Dawley*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Lampung.
- [19] Hui YH. 2006. *Handbook of Food Science, Technology and Engineering*. Volume 3. Taylor & Francis Group. Boca Raton. Hal: 102-11. ISBN 1-5744-551-0.
- [20] Khoiriyah, S. I., Athiroh, N., & Zayadi, H. (2019). Kajian Subkronik 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* terhadap Kadar Laktat Dihidrogenase Tikus Betina. *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 4(2), 13-19.
- [21] Krizdiana, Usiq. 2013. *Efek Buah Kawista (Limonia acidissima L.) Terhadap Kadar Lactate Dehydrogenase (LDH) Serum Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang.
- [22] Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Edisi 7; ali Bahasa, Brahm U, Pendt ;editor Bahasa Indonesia, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari . Edisi 7. EGC. Jakarta.
- [23] Ladesman, R. 2012. *Pola Biomarker Keratin Kinase dan CK-MB Pada Pasien Infark Miokard Akut di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Palembang.
- [24] Maburr, M., & Athiroh, N. (2019). Kajian Subkronik 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* terhadap Kadar Creatine Phosphokinase Tikus Betina. *BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 4(2), 20-25.
- [25] Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL (2003). "Necrosis: a specific form of programmed cell death?". *Exp. Cell Res.* 283 (1): 1–16. doi:10.1016/S0014-4827(02)00027-7. PMID 12565815
- [26] Rahardjo, M., Darwati, I., & Shusena, A. Produksi dan Mutu Simplisia Purwoceng Berdasarkan Lingkungan Tumbuh dan Umur Tanaman. *Jurnal Bahan Alam Indonesia 2006*; 5 (1): 310-16.
- [27] Sari, Permata Wulan. 2010. *Uji Toksisitas Akut Campuran Etanol Daun Sirih (Piper betle L.) dan Ekstrak Kering Gambir (Uncaria gambir R.) Terhadap Mencit Putih Jantan*. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- [28] Saryono. 2014. *Peran Enzim Kreatin Kinase Sebagai Marker dalam Penyembuhan Luka*. Prosiding Konferensi Nasional II PPNI. Jawa Tengah. Purwokerto.
- [29] Sayuti, K., Yenrina, R. 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Andalas University Press. ISBN: 978-602-8821-97-1.
- [30] Schlattner. U., Malgorzata. T., and Thoe., W. 2006. *Mitochondrial Creatine Kinase in Human Health and Disease*. Diakses di www.sciencedirec.com pada tanggal 5 April 2020 pukul 06:00 WIB.
- [31] Sunaryo., Rachman., & Erlin. 2006. *Kerusakan Morfologi Tumbuhan Koleksi Kebun Raya Purwodadi Oleh Benalu*. Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi. LIPI Bogor.
- [32] Tjitrosoepomo, Gembong. 2010. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- [33] Timo, M., Buetler, Alexandra Krauskopf, and Urst. Ruegg. 2004. Role of Superoxide as a Signaling Molecule. *Physiology* Published 1 June 2004 Vol. 19, No. 3, 120-123 DOI:10.1152/nips.01514.2003.
- [34] Yi Ma, Zhao Yicwn, Walker K, Robin and Berkowitz A Gerald. Molecular Steps in The Immune Signaling Pathway Evoked by Plant Elicitor Peptides: Ca²⁺ Dependent Protein Kinase, Nitric Oxide, and Reactive Oxygen, Species Are Downstream from The Early Ca²⁺ Signal. 2013. *Plant Physiologi*. 163: 1459-1471.