

**EFEK TABLET EKSTRAK KLOOROFIL KATUK (*Sauropus androgynus*  
(L.) Merr.) TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN KARDIOMIOSIT**

**Studi Eksperimental pada Tikus yang diberi Pakan Mengandung  
Aflatoksin B1**

**Skripsi**

**Untuk memenuhi Sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**Robby Artha Maulana**

**30102100181**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**SKRIPSI**

**EFEK TABLET EKSTRAK KLOROFIL KATUK (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)  
TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN KARDIOMIOSIT  
Studi Eksperimental pada Tikus yang diberi Pakan Mengandung  
Aflatoksin B1**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh  
**Robby Artha Maulana**

**30102100181**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal, 20 Januari 2025  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



Dr. Suparmi, S.Si., M.Si.

Anggota Tim Penguji I



Dr. dr. Hadi Sarosa, M.kes.

Pembimbing II



Rinawati SS, M.Hum.

Anggota Tim Penguji II



Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc.,  
Sp.GK(K).

Semarang, 20 Januari 2025



Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF.

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Robby Artha Maulana

NIM : 30102100181

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**"EFEK TABLET EKSTRAK KLOOROFIL KATUK (*Sauropus androgynus*  
(L.) Merr.) TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN KARDIOMIOSIT  
(Studi Eksperimental pada Tikus yang diberi Pakan Mengandung  
Aflatoxin B1)"**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 20 Januari 2025  
Yang menyatakan,



Robby Artha Maulana

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillahirrabbi lalamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“EFEK TABLET EKSTRAK KLOOROFIL KATUK (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN KARDIOMIOSIT (Studi Eksperimental pada Tikus yang diberi Pakan Mengandung Aflatoxin B1)”. Shalawat serta salam penulis haturkan pada junjungan Nabi Muhammad SAW yang senantiasa ikut membantu menegakkan sunnahnya.**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (FK UNISSULA) Semarang. Skripsi ini merupakan bagian dari penelitian dengan sumber pendanaan dari Dana Penelitian Internal FK UNISSULA dan LPPM UNISSULA yang diketuai oleh Dr. Suparmi, S.Si., M.Si., ERT. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. Suparmi, S.Si., M.Si., ERT dan Rinawati SS, M.Hum selaku dosen pembimbing I dan II yang telah berbesar hati membimbing dengan sabar, memberikan dukungan, serta meluangkan waktunya hingga skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa selalu melimpahkan rahmat-Nya dan kesehatan atas segala ketulusan yang diberikan.

3. Dr. dr. Hadi Sarosa, M.kes. dan Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc., Sp.GK(K) selaku dosen penguji I dan II yang telah berkenan memberikan pengarahannya dan bimbingan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Ayahanda dr. Berry Purnasembhada, Ibunda Puspitaningtyas, S.H., dan kakak saya Bobby Alifa Akbar, S.Ked serta keluarga yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam proses pengerjaan skripsi ini.
5. Teman teman bimbingan “Tim Sukses Bu Ami” yang telah membantu selesainya skripsi ini.
6. Grup Victory yang telah membantu secara moral selama pengerjaan skripsi ini.
7. Semua pihak yang telah banyak membantu dan mendukung selama penelitian serta penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat berterimakasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan penulis agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di masa depan serta bermanfaat bagi pembaca.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Semarang, 20 Januari 2025

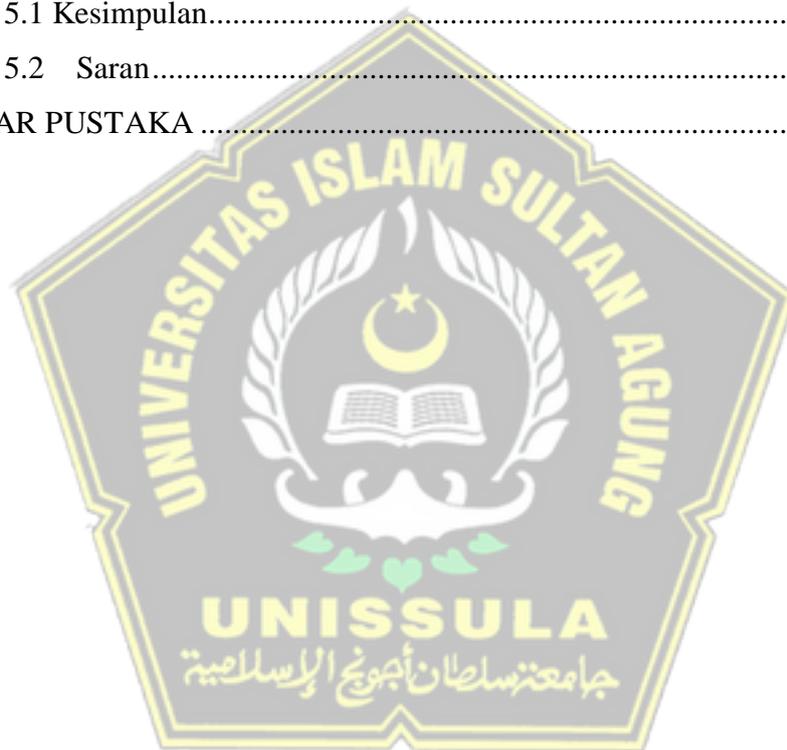
Robby Artha Maulana

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
SURAT PERNYATAAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR SINGKATAN .....	iv
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
INTISARI.....	ix
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
<b>1.3.1. Tujuan umum</b> .....	4
<b>1.3.2. Tujuan Khusus</b> .....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
<b>1.4.1. Manfaat teoritis</b> .....	5
<b>1.4.2. Manfaat praktis</b> .....	6
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Anatomi Jantung .....	7
<b>2.1.1. Histologi Jantung</b> .....	8
<b>2.1.2. Histopatologi Jantung</b> .....	9
<b>2.1.3. Kardiotoksisitas</b> .....	10
<b>2.1.4. Faktor – faktor yang mempengaruhi kondisi kardiomyosit</b>	

2.2. Tablet Ekstrak Klorofil Daun Katuk .....	14
<b>2.2.1. Tablet</b> .....	14
<b>2.2.2. Daun Katuk (<i>Sauropus androgynus</i> (L) Merr.)</b> .....	15
<b>2.2.3. Klorofil</b> .....	17
2.3. Aflatoxin B1 .....	18
2.5. Pengaruh klorofil terhadap histopalogi jantung yang diberi pakan AFB1 .....	20
2.6. Kerangka Teori.....	21
2.7. Kerangka Konsep .....	22
2.8. Hipotesis.....	22
<b>BAB III</b> .....	23
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	23
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	23
3.2. Variabel dan Definisi Operasional .....	23
<b>3.2.1. Variabel penelitian</b> .....	23
<b>3.2.2. Definisi Operasional</b> .....	23
3.3. Subyek Uji.....	24
<b>3.3.1. Kriteria inklusi :</b> .....	25
<b>3.3.2. Kriteria ekslusi :</b> .....	26
<b>3.3.3. Kriteria drop out :</b> .....	26
3.4. Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian.....	26
<b>3.4.1. Instrumen</b> .....	26
<b>3.4.2. Bahan Penelitian</b> .....	26
3.5. Cara Penelitian .....	27
<b>3.5.1. Persiapan Penelitian</b> .....	27
<b>3.5.2. Pelaksanaan Penelitian</b> .....	29
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian .....	31
<b>3.6.1. Tempat Penelitian</b> .....	31
<b>3.6.2. Waktu Penelitian</b> .....	31
3.7. Alur Penelitian.....	32
3.8. Analisis Data .....	33

BAB IV .....	34
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	34
<b>Gambar 4.1.1 Histopatologi Jantung tikus pewarnaan HE dengan mikroskop perbesaran 400×</b> .....	36
Tabel 4.1 Hasil Analisis Data.....	37
4.2 Pembahasan.....	39
BAB V.....	42
KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	44



## DAFTAR SINGKATAN



AfB1	: Aflatoksin B1
AFBO	: Aflatoksin B1-8, 9-Oksida
AFM1	: Aflatoksin M1
AFP1	: Aflatoksin P1
AFQ1	: Aflatoksin Q1
API	: Active Pharmaceutical Ingredients
ASI	: Air Susu Ibu
AV	: Atrioventricular
CAT	: Katalase
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
eNOS	: Endothelial Nitric Oxide Synthase
GSH	: Glutathione
GSH-Px	: Glutathione Peroxidase
GST	: Glutathione S-transferase
GR	: Glutathione reductase
H&E	: Hematoxylin and Eosin
HDL	: High Density Lipoprotein
LPPT	: Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu
MDA	: Malondialdehyde
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NFκB	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	: Nitric Oxide

Nrf 2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

PSPG : Pusat Studi Pangan dan Gizi

RNA : Ribonucleic Acid

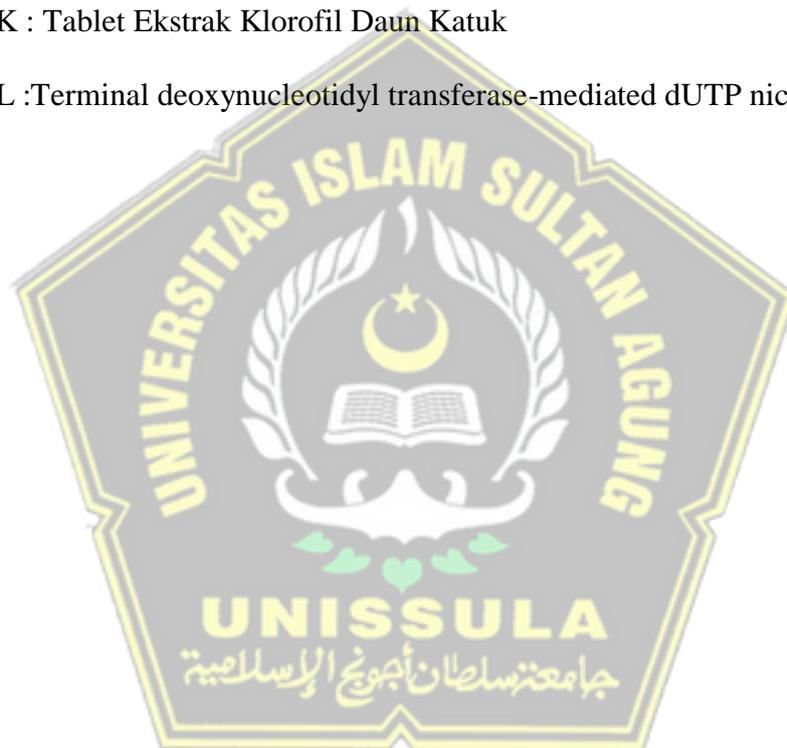
ROS : Reactive Oxygen Species

SA : Sinoatrial

SOD : Superoxide Dismutase

TEKDK : Tablet Ekstrak Klorofil Daun Katuk

TUNEL :Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling



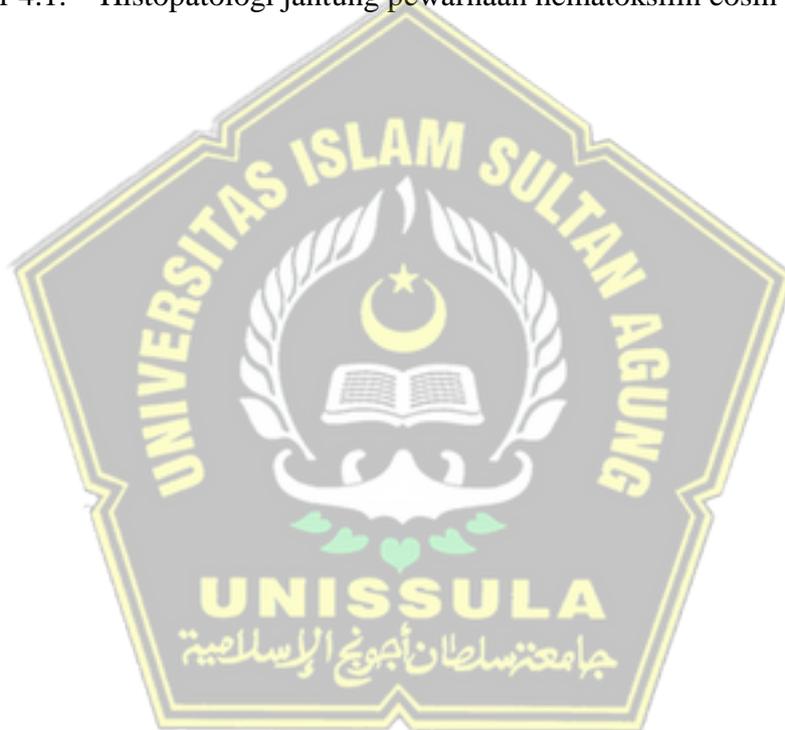
## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. hasil analisis data.....	38
Tabel 4.1.1. hasil uji mann whitney.....	39



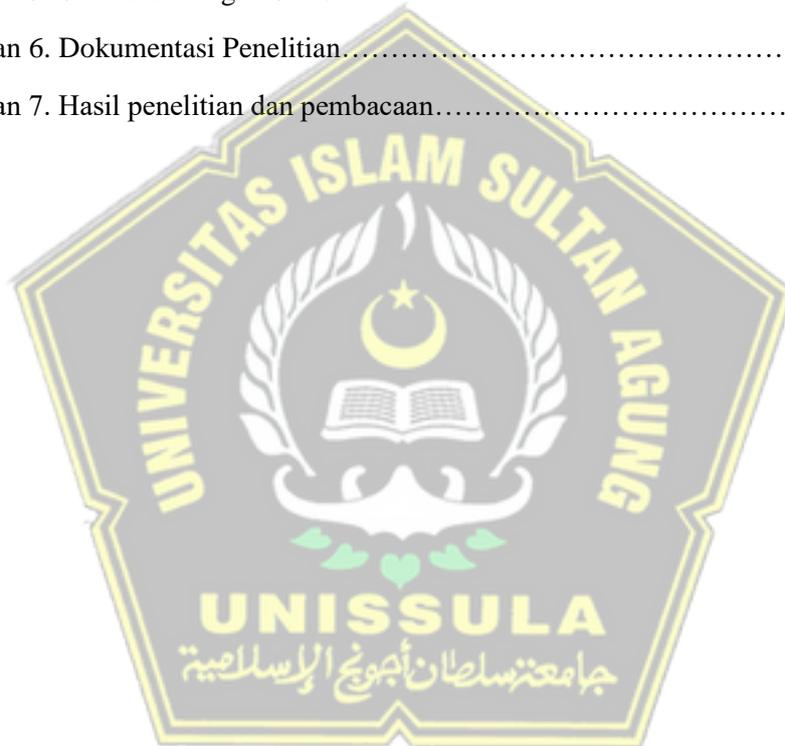
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Tanaman Katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> (L) Merr).....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>
Gambar 2.2. Struktur klorofil .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 2.3. Kerangka Teori.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 2.4. Kerangka Konsep .....	22
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	32
Gambar 4.1. Histopatologi jantung pewarnaan hematoxilin eosin (400×).....	36



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis data.....	50
Lampiran 2. Ethical Clearance.....	58
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Terapan PAU UGM.....	59
Lampiran 4. Surat Keterangan Bebas Peminjaman.....	60
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	61
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	62
Lampiran 7. Hasil penelitian dan pembacaan.....	63



## INTISARI

Kontaminasi makanan oleh aflatoksin B1 (AfB1) memicu peningkatan kerusakan derajat kardiomisoit melalui peningkatan stress oksidatif pada organ jantung. Oleh karena itu, diperlukan antioksidan untuk menetralkan radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) terhadap derajat kerusakan kardiomiosit tikus yang diberi pakan mengandung AfB1.

Penelitian ini menggunakan *post-test only control group design* menggunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley* sebanyak 48 ekor. Tikus dibagi menjadi 8 yaitu K1 (kontrol normal dengan pakan standart), K2 (AfB1 tanpa intervensi), K3 (AfB1 + TEKDK dosis 0,016 mg /200 g), K4 (AfB1 + TEKDK dosis 0,16 mg /200 g), K5 (AfB1 + TEKDK dosis 1,6 mg /200 g), K6 (AfB1 + TEKDK dosis 16 mg /200 g), K7 (AfB1 + diberi TEKDK dosis 160 mg /200 g), dan K8 (AfB1 + kapsul silymarin 46,9 mg /200 g). Pengamatan derajat kerusakan kardiomiosit menggunakan pewarnaan HE pada jantung dan diamati pada mikroskop dengan perbesaran 400×.

Derajat kerusakan kardiomiosit K1 sebesar  $0 \pm 0$ , K2 sebesar  $0 \pm 0$ , K3 sebesar  $0,3 \pm 0,40$ , K4 sebesar  $0,83 \pm 0,81$ , K5 sebesar  $0,67 \pm 0,51$ , K6 sebesar  $0,5 \pm 0,98$ , K7 sebesar  $0,63 \pm 0,81$  dan K8 sebesar  $16,7 \pm 0,4$ . Hasil uji Kruskal Wallis tidak menunjukkan minimal terdapat 1 pasang kelompok yang memiliki derajat kerusakan kardiomiosit secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Uji Post Hoc Mann Whitney menunjukkan pemberian TEKDK pada K3, K5, K6 dan K7 tidak berpengaruh signifikan ( $p > 0,05$ ) meningkatkan derajat kerusakan kardiomiosit dibandingkan dengan K2.

Pemberian tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) tidak berpengaruh terhadap derajat kerusakan kardiomiosit tikus yang diberi pakan mengandung AfB1.

**Kata Kunci:** Tablet Ekstrak Klorofil Daun Katuk (TEKDK), Aflatoxin B1, rerata derajat kerusakan kardiomisoit

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Aflatoksin B1 (Afb1) merupakan senyawa toksin yang dihasilkan dari metabolisme sekunder jamur *Aspergillus* khususnya *A. flavus* dan *A. parasiticus*. Zat ini banyak ditemukan pada makanan seperti sereal, sayur – sayuran hijau, dan kacang – kacang (Marchese *et al.*, 2018) yang disimpan pada kondisi lembab dimana jamur *A. flavus* dapat tumbuh dengan baik. Indonesia dengan negara yang beriklim tropis dengan temperatur yang lembab memungkinkan paparan AFB1 di Indonesia yang cukup tinggi. Kasus aflatoksikosis akibat paparan Afb1 di Indonesia dilaporkan pada tahun 1972, 1974, 1977 meskipun tidak ada korban jiwa (Broto, 2018). Paparan Afb1 dalam dosis yang berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama dilaporkan menyebabkan toksisitas akut, teratogenesis, mutagenesis, dan karsinogenik. Efek toksisitas Afb1 melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) (Rushing & Selim, 2019). Peningkatan ROS pada tubuh dapat menyebabkan berbagai efek di tubuh mulai dari hepar, ginjal, jantung, dan organ yang lain, jika terjadi di jantung maka akan menimbulkan kardiotoxikosis atau kerusakan sel otot jantung (kardiomiosit) (Ge *et al.*, 2017).

Kardiotoksisitas diawali dengan terjadinya inflamasi pada kardiomyosit akibat peningkatan stress oksidatif pada membran sel. AfB1 menginduksi marker dari lipid peroksidase yaitu *malondialdehyde* (MDA) dan menyebabkan terjadi penurunan *nitric oxide* (NO) di pembuluh darah, selain itu terjadinya peningkatan ROS juga menyebabkan penurunan kadar antioksidan yang ditandai dengan penurunan kadar glutathion (GSH), glutathion superoksidase (GSH-Px), glutathion S-transferase (GST), glutathion reduktase (GR), superoxide dismutase (SOD), dan katalase (CAT) (Altyar *et al.*, 2023). Paparan AfB1 dosis 1,5 mg/kg BB selama 3 hari dan 0,5 mg/kg BB selama 7 hari menyebabkan peningkatan kadar MDA dan penurunan kadar GSH pada jaringan jantung tikus. Hasil histopatologi jaringan jantung menunjukkan bahwa tikus yang diberi pakan AfB1 mengalami perdarahan yang intensif dan infiltrasi sel perivaskuler sehingga sel-sel jantung mengalami nekrosis. (Yilmaz *et al.*, 2018) melaporkan bahwa induksi AfB1 pada dosis 2.5 mg/kg 2 kali pada hari ke 12 dan 14 perlakuan menyebabkan peningkatan kadar MDA dan penurunan kadar GSH, GSH-Px, SOD, CAT yang menyebabkan kerusakan pada kardiomyosit. Oleh karena itu, untuk mencegah kerusakan kardiomyosit akibat paparan AfB1 melalui makanan maka diperlukan upaya kuratif dengan memanfaatkan sayuran hijau sebagai sumber antioksidan.

Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.) merupakan tanaman herbal yang mempunyai senyawa antioksidan yang berguna sebagai protektif terhadap organ yang mengalami inflamasi. Daun katuk mengandung berbagai senyawa yang bersifat antioksidan dan diantaranya alkaloid, flavonoid, polifenol, glikosida, triterpenoid, tannin, saponin, dan klorofil (Suparmi et al., 2016). Klorofil daun katuk dapat menurunkan kadar MDA pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dengan menggunakan dosis ekstrak 0,016 mg/kg (Suparmi et al., 2016). Kardiotoksisitas akibat pemberian AfB1 dapat diterapi dengan likopen (Yilmaz et al., 2018), morin (Altyar et al., 2023), Ekstrak air dan ethanol buah papaya (Mannaa et al., 2014) dan induksi (Yan et al., 2020). Penelitian tentang efek protektif klorofil daun katuk terhadap derajat kerusakan kardiomyosit akibat pemberian pakan yang mengandung AfB1 belum pernah diteliti sebelumnya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek klorofil daun katuk terhadap efek kardioprotektif terhadap derajat kerusakan kardiomyosit yang diberi pakan mengandung AfB1. Pemberian AfB1 diberikan melalui pakan yang dibuat mengandung AfB1 yang diberikan secara kronis selama 28 hari. Klorofil daun katuk dibuat dalam bentuk tablet dari penelitian untuk meningkatkan stabilitas dari klorofil sebagai *active pharmaceutical ingredients* (APIs) karena klorofil bersifat tidak stabil terhadap cahaya, oksigen, suhu, pH dan oksidasi reduksi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pemanfaatan daun katuk sebagai suplemen untuk perbaikan kerusakan jantung yang diberi pakan mengandung AfB1.

## 1.2. Perumusan masalah

Masalah yang dirumuskan dalam penelitian ini adalah: apakah tablet klorofil ekstrak daun katuk (*Sauropus andrygonus* (L) Merr. ) berpengaruh terhadap derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian tablet ekstrak klorofil daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.) terhadap derajat kerusakan kardiomiosit tikus yang diberi pakan mengandung AfB1

### 1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan standar
2. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1
3. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 0,016 mg/200g
4. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 0,16 mg/200g

5. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 1,6 mg/200 g
6. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 16 mg/200 g
7. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 160 mg/200 g
8. Untuk mengetahui rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus diberi pakan mengandung AfB1 selama 7 hari dan diberikan silymarin dosis 46,9 mg/200 g
9. Untuk mengetahui perbedaan rerata derajat kerusakan kardiomiosit tiap kelompok perlakuan

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat teoritis**

Memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian tablet ekstrak klorofil daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.) terhadap derajat kerusakan kardiomiosit yang diberi pakan AfB1.

#### 1.4.2. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan formulasi tablet ekstrak klorofil daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.) yang efektif untuk mencegah terjadinya kerusakan sel kardiomyosit jantung yang diberi pakan mengandung AfB1.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Anatomi Jantung**

Jantung merupakan organ yang mempunyai 4 bilik dan berfungsi untuk mendistribusikan aliran darah ke seluruh bagian tubuh, jantung menerima darah yang sudah terdeoksigenasi dari tubuh, lalu dialirkan ke paru – paru dan darah menjadi teroksigenasi lalu diedarkan ke seluruh tubuh.

Dinding jantung terdiri dari 3 lapisan yaitu : epikardium, myokardium dan endokardium 3 lapis dinding jantung tersebut jika dilihat dari perkembangan pada saat masa embrio maka setara dengan embrio dari perkembangan pembuluh darah yaitu : tunika adventitia, tunika media, dan tunika intima, pada bagian epikardium terdiri dari jaringan ikat fibrous elastis dan jaringan adiposa arteri koroner dan vena, pembuluh limfatik, dan saraf berjalan di bawah epikardium (Rodriguez & Tan, 2017). Lapisan endokardium terdiri dari jaringan ikat endotelium dan sub endotelium sementara pada perikardium terdiri dari sistem impuls konduksi.

Sistem impuls konduksi pada jantung mempunyai sel khusus yang digunakan untuk mengonduksi impuls listrik sepanjang jantung. Impuls listrik ini dipacu oleh nodus sinoatrial (SA) yang terletak di antara vena kava superior dan atrium kanan yang mana listrik diimpuls mulai dari atria sampai ke nodus atrioventricular (AV) yang terletak diantara septum interventricular dan interatrial, ketika serabut/impuls berjalan di ke arah inferior maka ia akan menembus dari fibrosa sentral untuk membentuk berkas His, serabut inilah

yang dinamakan serabut purkinje yang setelah membelah di septum interventrikular dan bercabang menjadi ventrikel – ventrikel

Katup jantung merupakan suatu gerbang atau pintu di jantung yang berfungsi untuk mencegah darah tidak kembali (*backflow*) dari ventrikel ke atrium atau dari atrium ke vena kava superior/inferior. Ada beberapa jenis katup di jantung yaitu : katup aorta memisahkan aorta dari ventrikel kiri, katup pulmo memisahkan arteri paru – paru dari ventrikel kanan atau katup pulmo biasa dikenal dengan katup semilunaris. 2 katup atrioventricular seperti katup trikuspid dan katup mitral. Katup trikuspid memisahkan antara atrium kanan dan ventrikel kanan, sementara katup mitral memisahkan atrium kiri dan ventrikel kiri, khusus untuk katup AV mempunyai tempat perlekatan yang unik yaitu perlekatannya pada ventrikel dengan bantuan chordae tendinae yang dimasukkan ke otot papiler ventrikel.

### **2.1.1. Histologi Jantung**

Secara histologi jantung tersusun dari kardiomiosit dan jaringan ikat, pericardium terbagi menjadi 2 bagian yaitu lapisan fibrous superficial dan lapisan serosa dalam. Lapisan fibrous tersusun dari jaringan ikat fibrous sementara untuk lapisan serosa terbagi menjadi 2 lapisan lagi yaitu lapisan luar yang tidak terpisahkan dari fibrous perikardium dan lapisan dalam yang di atasnya myokardium, keduanya sama sama terdiri dari lapisan sel mesothelial yang berkesinambungan dengan mikrovili menghadap rongga perikardial

Bagian dinding jantung kebanyakan tersusun dari miokardium yang mana miokardium tersusun dari sel sel kardiomyosit yang melapisi dan membentuk dari miokardium itu sendiri. Kardiomyosit pada miokardium meregang dan mengempis seperti sel myosit yang ada di otot rangka, tetapi secara histologi yang diamati di mikroskop bahwa kardiomyosit sendiri tidak sama dengan sel myosit di otot rangka, kardiomyosit mempunyai sel bercabang yang mengandung diskus interkalaris, mempunyai inti yang tunggal, dan kardiomyosit ini jika terkena suatu trauma, toksik, infeksi atau infark miokard maka sel kardiomyosit tersebut tidak dapat meregenerasi/memulihkan dirinya sendiri dan akan membentuk jaringan parut (Murphy & Lazzara, 2016).

### **2.1.2. Histopatologi Jantung**

Kerusakan kardiomyosit disebabkan oleh penyakit kardiomyopati, infark miokard, stenosis aorta, kemoterapi, kanker, dll. Kardiomyosit yang rusak menunjukkan perubahan pada myosit dan komponen interstitial miokardial meliputi dari ukuran, jumlah, dan bentuk, terutama di bagian sitoplasma dan nukleus. Perubahan ukuran sel kardiomyosit terdiri dari hipertrofi, atrofi, dan normal. Atrofi ditandai oleh myosit berbentuk panjang/lonjong disertai penipisan pada serat, serat yang bergelombang karena terdapat rongga kosong yang terisi oleh cairan interstitial (Mitrut *et al.*, 2018).

### 2.1.3. Kardiotoxicitas

Kardiotoxicitas merupakan suatu kejadian keracunan pada bagian jantung akibat paparan suatu radiasi atau patogen yang membuat terjadinya kerusakan jantung terutama bagian otot dinding jantung dan fungsi elektrik jantung pada bagian nodus SA ataupun nodus AV, kerusakan ini membuat jantung terjadi pelemahan terutama dalam melakukan fungsinya yang utama yaitu memompa darah ke seluruh tubuh dan paru – paru, penyebab dari terjadinya kardiotoxicitas pada jantung berasal dari pengobatan antikanker yaitu kemoterapi pada golongan obat antrasiklin selain dari paparan kemoterapi kardiotoxicitas juga dapat berasal dari suatu komplikasi penyakit yang mendasari yaitu anoreksia nervosa, efek samping dari paparan logam berat, penggunaan jangka panjang dosis tinggi obat stimulan seperti kokain yang dapat membuat terjadinya kardiotoxicitas dan pada akhirnya bisa membuat terjadinya gagal jantung (*heart failure*) (Huang *et al.*, 2022)

#### 2.1.4. Faktor – faktor yang mempengaruhi kondisi kardiomiosit

Kondisi kardiomiosit dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain:

a. Usia

Orang yang berusia lansia memiliki risiko lebih besar terkena suatu penyakit jantung, semakin tua umur kita elastisitas dan struktur lumen dari pembuluh darah terutama di arteri koronaria di dalam tubuh mengalami perubahan menjadi lebih sempit dan kaku sehingga meningkatkan terjadinya penempelan plak ateroma di arteri koroner sehingga menyebabkan aliran darah menuju ke otot jantung berkurang dan menyebabkan detak nadi berkurang yang akhirnya akan terjadi kerusakan dan gangguan fungsi jantung (AR & Indrawan, 2014)

b. Jenis kelamin

Aristoteles (2018) melaporkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena penyakit jantung daripada wanita. Wanita memiliki hormon estrogen yang memicu *High Density Lipoprotein* (HDL) sebagai kardioprotektif.

c. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik dapat membuat kita lebih rendah terjadinya penyakit kardiovaskular hal ini dikarenakan aktivitas fisik membuat terjadinya pelepasan NO di pembuluh darah sehingga pembuluh darah dapat elastis dan terjadi pelebaran yang membuat risiko

adanya penumpukan plak ateroma lebih rendah, sementara orang yang mempunyai aktivitas fisik yang rendah memiliki 2 kali risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Syahrul *et al.*, 2024)

d. Alkohol

Penggunaan alkohol berlebihan yang diukur tubuh jika  $>29$  mM kandungan alkohol dalam darah akan membuat terjadinya ketidakseimbangan system endotelial sehingga ekspresi dari *Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)* menurun dan produksi dari NO ikut turun juga mengakibatkan terjadinya peningkatan prostanoid vasokonstriktor turunan dari endotel dan terjadi respon yang lebih besar dari arteriol mesentrika ke fenilferin yang membuat terjadinya peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Tirapelli *et al.*, 2010)

e. Penggunaan obat anti kanker

Golongan antrasiklin seperti doxorubicin, doxorubicin sendiri berasal dari *Streptomyces spp.* Antrasiklin menghasilkan toksisitas jantung disertai dengan peningkatan kekacauan myofibrillar yang dimediasi oleh fungsi sinyal neuregulin  $1\beta$  yang mempunyai mekanisme kerja mengaktivasi jalur apoptosis mitokondria dan produksi ROS kejadian tersebut dapat merusak atau menghasilkan suatu peradangan pada perikardium dan kerusakan pada sel kardiomyosit (Albini *et al.*, 2010)

f. Penggunaan obat-obatan stimulan

Kokain dapat meningkatkan curah jantung dan keasaman dengan menginhibisi dari kanal sodium sehingga terjadilah aritmia disamping terjadinya inhibisi kanal sodium kokain menginhibisi dari kanal potasium yang mengakibatkan terjadinya perpanjangan interval QT, depolarisasi terlalu awal, dan ventrikuler takiaritmia, selanjutnya kokain juga dapat menyebabkan terjadinya akut myokardial infark (AMI) pada penggunaan dosis rendah dapat terjadi tekanan darah tinggi, peningkatan denyut nadi, vasokonstriksi pembuluh darah, trombosis, dan terjadi ketidakseimbangan kebutuhan antara kebutuhan oksigen myokardial dan suplai oksigen myokardial.

pada penggunaan kokain dengan dosis tinggi dapat menyebabkan blokade atau penutupan dari kanal sodium dan potasium transport dan uptake norepinefrin di myokardium oleh sel myokardiosit yang ditandai pada pemeriksaan elektrokardiogram ditemukan kondisi patologis berupa perpanjangan dari kompleks QRS dan interval QT dan penurunan kontraktibilitas ventrikel kiri, komplikasi jangka panjang atau kronis dari penggunaan kokain ini ada berupa penyakit seperti aterosklerosis, kardiomiopati, dan penyakit jantung koroner (PJK) (Kim & Park, 2019)

g. Aflatoksin B1

Kerusakan jantung yang diakibatkan oleh AfB1 menyebabkan disfungsi mitokondria, pembentukan ROS, dan apoptosis, jalur kematian sel kardiomiost jantung kemungkinan terlibat dalam jalur sinyal faktor-faktor yang berhubungan dengan faktor nuklir eritroid (Ge *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017).

## 2.2. Tablet Ekstrak Klorofil Daun Katuk

### 2.2.1. Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan obat padat yang berbentuk tabung pipih dengan cara kempa atau cetak. Beberapa metode dengan cara dikempa yaitu langsung, granulasi basah, granulasi kering, *fast melt granulation*, *foam granulation*. Metode kempa paling sering digunakan dalam pembuatan tablet salah satunya metode kempa langsung. Metode ini dilakukan dengan menggabungkan zat aktif eksipien sebelum terjadi proses tablet dikompresi. Metode ini mempunyai keuntungan yaitu: kesederhaan formula, pengurangan biaya, tenaga kerja, biaya energi dalam pembuatan, dan menghindari obat yang peka terhadap air (Sulaiman and Sulaiman, 2020). Di dalam tablet mengandung zat aktif dengan atau tidak menggunakan bahan tambahan tersebut. Beberapa zat tambahan berupa zat pengisi, zat pengemban, zat pembasah, zat pengikat, dan zat yang lain. Jenis tablet yang paling sering diproduksi yaitu tablet yang dikonsumsi dengan cara menelan langsung, dengan tujuan langsung ke saluran pencernaan. Tetapi tablet ini memiliki syarat dengan seluruh komponen bahanya harus mudah terlarut atau terdispersi dalam bentuk suspense halus (Parfati and Rani, 2018)

### 2.2.2. Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.)

Daun katuk merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah Asia Tenggara terutama tumbuh subur di Indonesia dan sudah dikenal sejak dahulu mempunyai khasiat dalam memperlancar Air Susu Ibu (ASI) pada ibu menyusui (Maulida Nusantari, 2015). Tanaman katuk memiliki banyak sebutan nama dari beberapa negara antara lain : Mani Cai ( Cina ), rau ngot ( Vietnam ), dan cekur manis ( Malaysia ) sedangkan sebutan daun katuk di Indoensia mengikuti dari daerah masing masing antara lain : Simami ( Minangkabau ), katukan atau babing ( Jawa ), sedangkan Madura dan Bali ( Kayu manis ) (Setia, 2021). Daun katuk dapat hidup di daerah dengan ketinggian 1200 mdpl. Daun katuk berbentuk majemuk, bulat dan meruncing atau lancip sebagaimana dilihat pada Gambar 2.1.



**Gambar 2.1. Tanaman Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.)**

Taksonomi daun katuk menurut (Santoso, 2016) :

Divisi : Spermatophyta

Anak divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae  
 Bangsa : Graniales  
 Suku : Euphorbiaceae  
 Anak suku : Phyllanthoideae  
                   : Phyllanth  
 Marga : Sauropus  
 Jenis : *Sauropus androgynus* (L). Merr

Selain dikenal dengan tanaman sayuran terbesar di Asia tenggara daun katuk dikenal sebagai pengobatan alternative herbal yang mempunyai senyawa aktif seperti : karbohidrat, protein, glikosida, saponin, tannin, flavonoid, sterosis, dan alkaloid yang efektif dalam memperlancar proses laktasi, antioksidan, antiobesitas, dan antiinflamasi (Tiara & Muchtaridi, 2018)

Klorofil daun katuk dikenal mempunyai aktivitas antioksidan yang positif seperti senyawa alkaloid, flavonoid, polifenol, glikosida, triterpenoid, tannin, dan saponin (Suparmi *et al.*, 2016) kandungan seperti flavonoid terbukti dalam menurunkan radikal bebas dalam tubuh. Flavonoid sendiri merupakan suatu golongan dari fitokimia yang berguna untuk fungsi protektif yang banyak ditemukan pada buah dan sayuran. Flavonoid juga merupakan salah satu dari senyawa fenolik yang terkandung dalam pigmen tumbuh tumbuhan oleh karena itu kadar flavonoid dibutuhkan oleh tubuh sebagai fungsi

protektif atau antioksidan terhadap suatu kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas (Cikita *et al* , 2016)

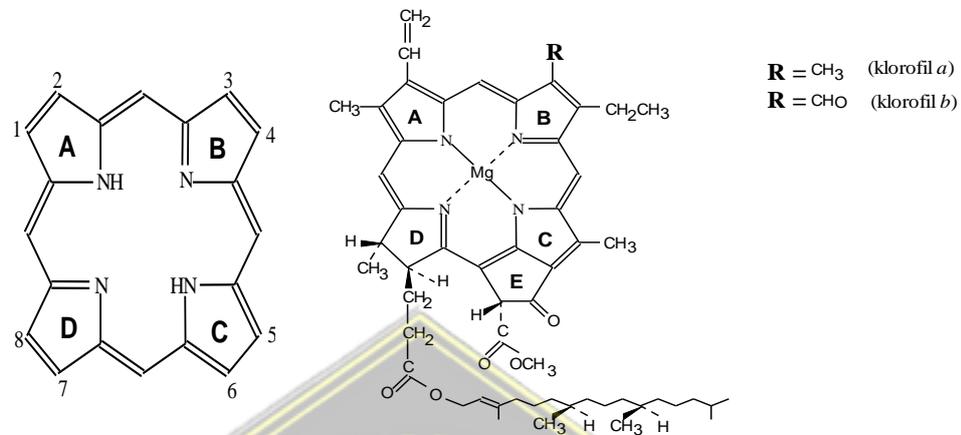
### **2.2.3. Klorofil**

#### **2.2.3.1. Definisi Klorofil**

Klorofil adalah pigmen yang memberikan zat hijau yang terkandung dalam tumbuhan, alga hijau dan bakteri fotosintetik, pigmen ini mempunyai kegunaan untuk fotosintesis tumbuhan dengan cara menyerap atau memanfaatkan cahaya matahari dan mengubahnya menjadi sebuah energi kimia (Tiara & Muchtaridi, 2018)

#### **2.2.3.2. Struktur Klorofil**

Klorofil sendiri tersusun dari 4 cincin pirol dengan Mg sebagai intinya, klorofil mempunyai sifat kimia berupa rantai fitil ( $C_{20}H_{39}O$ ) yang jika dikenakan air dengan pengaruh dari enzim klorofilase akan berubah menjadi fitol ( $C_{20}H_{39}OH$ ), fitol sendiri merupakan alkohol yang mempunyai kemampuan daya tarik tinggi terhadap oksigen ( $O_2$ ) dalam proses reduksi klorofil (Sonya *et al.*, 2023)



**Gambar 2.2 Struktur Kimia klorofil**

(a)

(b)

(a) porfirin dan (b) klorofil (Scheer, 2007)

### 2.3. Aflatoxin B1

Aflatoxin B1 merupakan hasil proses metabolisme sekunder dari jamur *Aspergillus flavus* dan beberapa dari kacang-kacangan dan AfB1 merupakan salah satu zat karsinogenik dan mempunyai daya yang kuat untuk menghasilkan toksisitas yang dapat merusak organ-organ terutama hati, jantung, ginjal dan sistem fisiologis tubuh yang lain (Altyar *et al.*, 2023). Aktivitas metabolik dari zat aflatoxin ini dapat menyebabkan terjadinya toksitas akut, teratogenisitas, mutagenisitas, dan karsinogenik yang akan mengubah atau berkembang ke arah terjadinya pembentukan ROS dan kanker pada organ di manusia dan hewan (Rushing & Selim, 2019).

Aflatoxin banyak ditemukan pada makanan seperti sereal, sayur – sayuran hijau, dan kacang – kacangan (Marchese *et al.*, 2018). Efek toksik AfB1 pada jantung telah dilaporkan Manna *et al* (2014), pada percobaannya dengan menginduksi AfB1 pada jantung tikus dan hasilnya terjadi peningkatan stress oksidatif pada jantung (kardiotoksisitas) (Ge *et al.*, 2017).

#### 2.4. Silymarin

Silymarin berasal dari tanaman *Silybum marianum* L. (*milk thistle*) dari famili *asteraceae*, tumbuhan *milk thistle* sudah dikenal ber abad - abad untuk menyembuhkan berbagai penyakit gastrointestinal seperti penyakit hepar dan penyakit kantung empedu selain itu *milk thistle* juga bisa digunakan obat untuk gigitan ular, sengatan serangga, keracunan jamur, dan intoksikasi alkohol karena efek hepatoprotektif dan antioksidannya (Kren & Walterová, 2005).

*Milk thistle* dapat ditemukan di Kashmir, Amerika Utara, Kanada, dan Meksiko. Tanaman silymarin ini mempunyai daun dan bunga yang besar berwarna keunguan yang mempunyai duri disekitarnya, bagian tumbuhan *milk thistle* yang dapat dijadikan bahan obat yaitu dari buah dan bijinya (DerMarderosian, 2001).

Penggunaan *milk thistle* pertama kali sebagai hepatoprotektif dan antioksidan, kandungan aktif dari *milk thistle* ini yaitu sari buahnya yaitu disebut silimarin yang merupakan merupakan salah satu komponen aktif dari silibin A, silibin B, isosilibin A, isosilibin B dan juga *flavonolignants* seperti silichristin,neosilihermin, silihermin dan silidianin kandungan

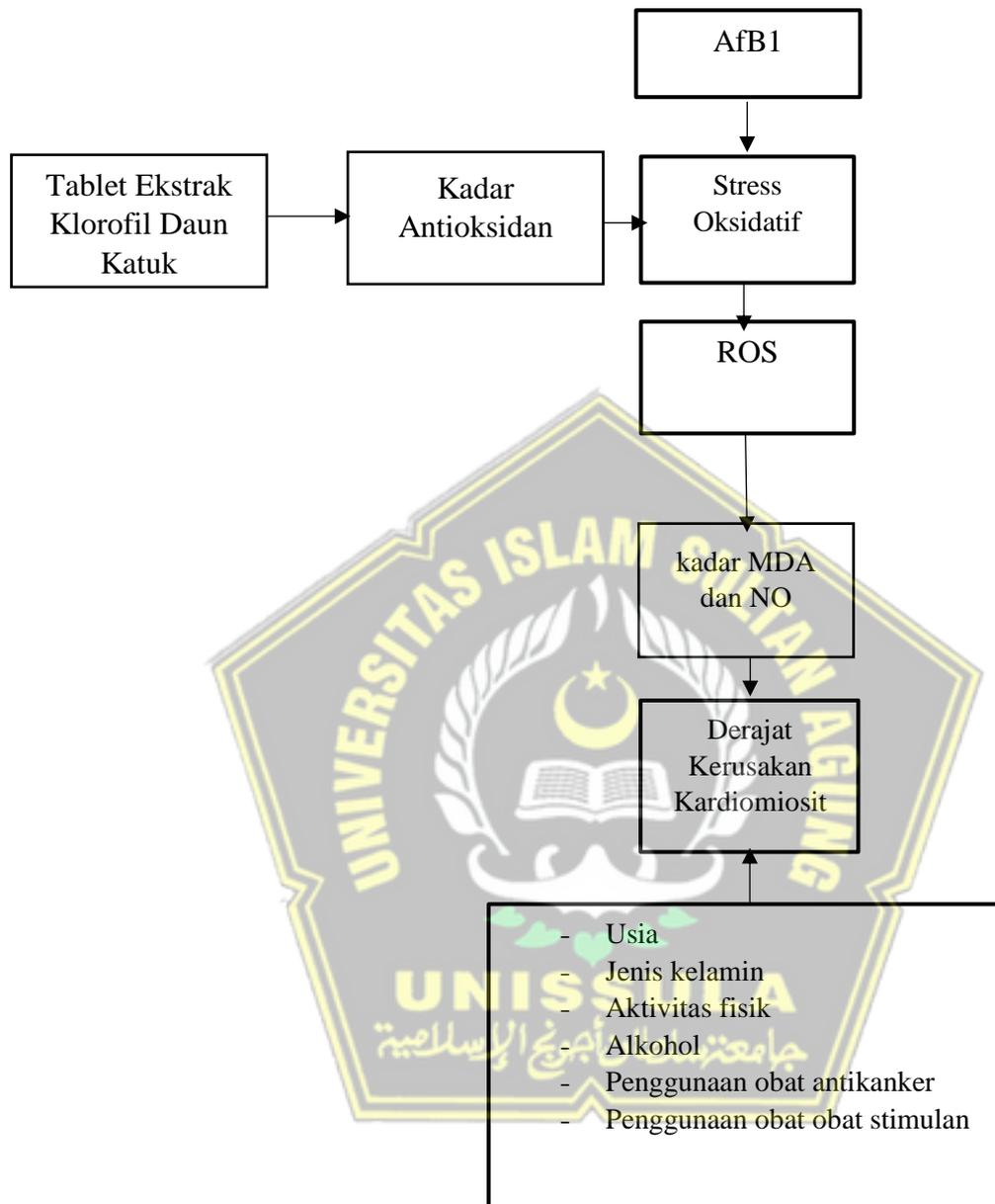
tersebut dapat di ekstrak dari buah maupun biji dari *milk thistle* (Bailey *et al.*, 2013; Basiglio *et al.*, 2009; DerMarderosian, 2001; Karimi *et al.*, 2005)

Silimarin sebagai antioksidan di jantung dengan cara mencegah pembentukan ROS oleh enzim seperti *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase lalu aktivasi oksidasi dari enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GSH Px sehingga akan menghambat dari lipid peroksidase dan menaikkan regulasi permeabilitas sel membran dan integritas sel yang mana hal tersebut dapat menaikkan stabilitas dari sel membran, peningkatan sintesis aktivitas ribosomal yang distimulasi oleh *Ribonucleic Acid* (RNA) *polymerase* dan regulasi sinyal dari aktivasi dari Nrf2 dan inhibisi dari NF-kb (Di Meo *et al.*, 2013; Sissung *et al.*, 2010; Surai, 2015; Taleb *et al.*, 2018; Turgut *et al.*, 2008)

### **2.5. Pengaruh klorofil terhadap histopatologi jantung yang diberi pakan AFB1**

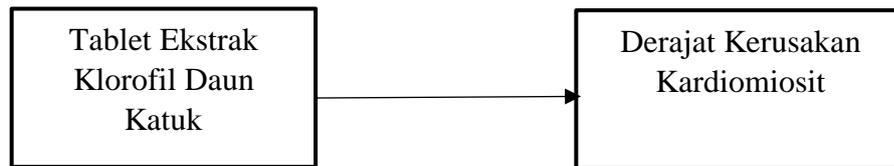
Salah satu peran klorofil pada daun katuk adalah sebagai antioksidan. Antioksidan sendiri merupakan senyawa yang mampu dalam menghambat dan menunda terjadinya proses reaksi oksidasi, antioksidan sendiri mampu melawan ROS pada dalam tubuh. Pemberian pakan yang mengandung Afb1 dapat meningkatkan kadar ROS dalam tubuh dan menyebabkan terjadinya kardioksisitas sehingga dapat menyebabkan kerusakan dalam tingkat selnya (Agustina, 2017)

## 2.6. Kerangka Teori



**Gambar 2.1.** Kerangka Teori

### 2.7. Kerangka Konsep



**Gambar 2.2.** Kerangka Konsep

### 2.8. Hipotesis

Tablet Klorofil Ekstrak Daun Katuk berpengaruh terhadap derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel penelitian**

###### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

Dosis tablet ekstrak daun katuk (*Sauropus androygnus* (L) Merr.)

###### **3.2.1.2. Variabel Tergantung**

Derajat kerusakan kardiomiosit

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Dosis Tablet klorofil daun katuk**

Tablet klorofil yang berasal dari ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus* L.Merr) diperoleh dari taman toga Perumahan Sembungharjo Kecamatan Genuk, Semarang, Jawa Tengah. Tablet Ekstrak Klorofil Daun Katuk (TEKDK) didapatkan dari Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Unissula dengan dosis 0,016 mg /200 g BB, 0,16 mg /200 g BB, dan 1,6 mg /200 g BB yang dicampur dengan Na-CMC.

Pemberian tablet diberikan secara per oral sekali dalam sehari dengan menggunakan metode sonde lambung. Skala : nominal.

### 3.2.2.2. Derajat Kerusakan Kardiomiosit

Derajat kerusakan kardiomiosit pada penelitian ini dinilai dengan menggunakan pembacaan mikroskop perbesaran 400×. Derajat kerusakan kardiomiosit dinilai berdasarkan rerata jumlah skor kerusakan kardiomiosit hasil pembacaan ahli patologi anatomi. Skor 0 jika tidak ada kerusakan patologi spesifik, Skor 1 jika infiltrasi limfosit disekitar vaskular, dan skor 2 jika terlihat vakuolisasi dan penebalan pada tunika intima disertai infiltrasi limfosit di sekitar vaskular Skala : Rasio

### 3.3. Subyek Uji

Subjek uji pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* yang dipelihara dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Sampel yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi 8 kelompok dan besarnya didapat dari rumus Federer sebagai berikut:

$$(t - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$(8 - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$(7) (n-1) \geq 15$$

$$7n - 7 \geq 15$$

$$7n \geq 15 + 7$$

$$n \geq 22/7$$

$$n \geq 3,14 \approx 4$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah subyek tiap kelompok

Untuk menghindari *loss to sample* maka dilakukan koreksi dengan cadangan.

$$\begin{aligned} \text{Cadangan} &= 10\% \times n \\ &= 10\% \times 8 \\ &= 0,8 \approx 1 \end{aligned}$$

Dengan menggunakan rumus federer, maka diperoleh minimal 4 ekor dan minimal 1 ekor cadangan untuk menghindari kemungkinan *loss of sample*. Maka dari itu, jumlah hewan uji tiap kelompok adalah 6 ekor tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley*.

Penentuan sampel berdasarkan metode *simple random sampling* yaitu dengan memilih secara acak subjek uji yang didapat kemudian dimasukkan ke dalam kelompok kontrol atau kelompok perlakuan. Kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan sebagian berikut :

### 3.3.1. Kriteria inklusi :

- 1) Berat badan tikus  $\pm 200$  g
- 2) Tikus dalam keadaan sehat, gerak aktif
- 3) Tikus tidak ada luka atau cacat

### 3.3.2. Kriteria eksklusi :

- 1) Tikus yang mengalami kelainan anatomis atau kecacatan
- 2) Tikus yang sakit

### 3.3.3. Kriteria drop out :

Tikus mati selama penelitian

## 3.4. Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian

### 3.4.1. Instrumen

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan coba lengkap dengan tempat makan dan minumnya, timbangan digital, blender, *freeze dryer*, gunting bedah, sonde lambung, pinset, *tissue processor automatic*, mikroskop, *object glass*, tisu, *rotary microtome*, masker, *handscone*, ekstruder, *cabinet dryer*, dan beberapa alat gelas dan pipet.

### 3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan terdiri dari: 48 ekor tikus jantan galur *Sprague Dawley*, tablet ekstrak klorofil daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.), AfB1, tablet silymarin, pakan tikus, akuades, bahan pembuat preparat histologis (alkohol absolut, hematoxilin-eosin, xylolol), dan minyak imersi.

### 3.5. Cara Penelitian

#### 3.5.1. Persiapan Penelitian

Subjek uji tikus jantan galur *Sprague Dawley* disiapkan sebanyak 48 ekor, kandang, makanan dan minumannya serta alat dan bahan untuk menilai derajat kerusakan kardiomiosit.

##### 3.5.1.1. Proses Ekstraksi Klorofil Daun Katuk

Sebanyak 1 kg daun katuk diperoleh dari Taman Toga dipetik saat pagi hari untuk mendapatkan kadar puncak klorofil. Daun katuk yang dipetik adalah daun yang berwarna hijau. Daun yang sudah dipetik kemudian dibersihkan dan dihancurkan menggunakan blender dan ditambahkan sedikit air. Daun katuk yang sudah dihancurkan ditaruh ke dalam wadah untuk ditambahkan pelarut akuades dengan perbandingan 1 : 2. Kemudian dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi selama tiga hari dengan sekali pengadukan dan dilakukan penyaringan hingga didapatkan filtrat. Ekstrak yang dihasilkan diambil dan dimasukkan ke labu *freeze dryer* untuk dikeringkan dan dibekukan. Dilakukan pembekuan dan pengeringan ekstrak selama satu minggu hingga didapatkan serbuk ekstrak. Serbuk ekstrak yang dihasilkan kemudian akan dibuat menjadi tablet

### 3.5.1.2. Proses Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode kempa langsung dari campuran ekstrak klorofil daun katuk sebagai zat aktif dan eksipien yang sebelumnya dilakukan proses penimbangan dan pencampuran. Semua bahan yang sudah dicampurkan kemudian dikempa dengan mesin cetak tablet hingga didapatkan tablet. Selanjutnya dilakukan pengujian atau evaluasi tablet untuk mendapatkan hasil tablet yang optimal

### 3.5.1.3. *Ethical clearance*

*Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Bioetika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula), Semarang, Jawa Tengah pada tanggal 20 Januari 2024 dengan nomor 37/I/2024/Bioetik

### 3.5.1.4 *Repelleting*

- 1) Pakan standar dihaluskan dan diletakkan dalam wadah.
- 2) ditambahkan AfB1 sebanyak 10 mg/kg pakan dan dicampur menggunakan mixer.
- 3) Kemudian diberi air secukupnya sedikit demi sedikit
- 4) Selanjutnya, dicetak menggunakan ekstruder.
- 5) Setelah itu, pakan dikeringkan dengan cabinet dryer pada suhu 40°C selama 8 jam.

- 6) Tikus diberi pakan sebanyak 20 g per hari pada pagi hari selama 28 hari.

### 3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

#### 3.5.2.1. Aklimatisasi Tikus

Penelitian dilakukan pada 48 ekor tikus putih jantan galur *sparague-Dawley* yang telah disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Tikus akan diberikan pakan dan minum standar selama selama 7 hari pertama pada pagi hari.

#### 3.5.2.2. Pembagian kelompok

Tikus sebanyak 48 ekor yang sudah termasuk kriteria inklusi kemudian dirandomisasi atau diacak menjadi 8 kelompok, masing- masing kelompok terdiri dari 6 tikus. Adapun kelompok perlakuan yaitu:

1. Kontrol Sehat (K1) : kelompok tikus yang hanya diberi pakan standar
2. Kontrol Negatif (K2) : kelompok tikus yang diberi pakan yang mengandung AfB1
3. Perlakuan 1 (K3) : Kelompok tikus yang diberi pakan AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 0,016 mg/200 g
4. Perlakuan II (K4) : Kelompok tikus yang diberi pakan AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 0,16 mg/200 g

5. Perlakuan III (K5) : Kelompok tikus yang diberi pakan AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 1.6 mg/200 g
6. Perlakuan IV (K6) : Kelompok tikus yang diberi pakan AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 16 mg/200 g
7. Perlakuan V (K7) : Kelompok tikus yang diberi pakan AfB1 dan diberi tablet klorofil daun katuk dosis 160 mg/200 g
8. Kontrol Positif (K8) : Kelompok tikus yang diberi pakan AfB1 selama 7 hari dan diberikan silimarini dosis 46,9 mg/200 g

### 3.5.2.3. Pembuatan Preparat Histologi

Setelah tikus dalam seluruh kelompok mendapat perlakuan, tikus diterminasi dengan cara dislokasi servikal untuk diambil organ jantungnya. Jaringan jantung yang diambil dicuci dengan Natrium Clorida (NaCl) fisiologis. Fiksasi organ jantung menggunakan buffer formalin 10% selama 24 jam kemudian dicuci dengan air mengalir 3 kali. Setelah itu dilakukan pemotongan preparat menggunakan mikrotom dengan tebal 3-5 mm dan dimasukkan dalam *embedding cassette*. Selanjutnya jaringan dihidrasi menggunakan alkohol absolut sebanyak 3 kali selama 1 jam.

Setelah itu dilakukan clearing 30 menit menggunakan xylol. Kemudian masuk ke proses impregnating yaitu jaringan dimasukkan dalam paraffin cair selama 1 jam. selanjutnya dilakukan embedding yaitu memblok paraffin hingga jaringan dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 mikrometer. Selanjutnya jaringan diletakkan di atas *object glass* dan dilakukan proses sesuai dengan metode baku histologi dilakukan pengecatan dengan menggunakan hematoxilin eosin lalu dianalisis secara mikroskopik. Setiap tikus akan dibuat preparat organ jantung sebanyak 1 preparat difoto sebanyak lima lapang pandang dan satu lapang pandang diambil satu titik untuk diukur kemudian dirata-rata. Pembacaan di mikroskop dengan perbesaran 400× sehingga kardiomiosit yang akan diamati tampak dengan jelas, kemudian dinilai derajat kerusakan kardiomiosit yang terjadi.

### **3.6. Tempat dan Waktu Penelitian**

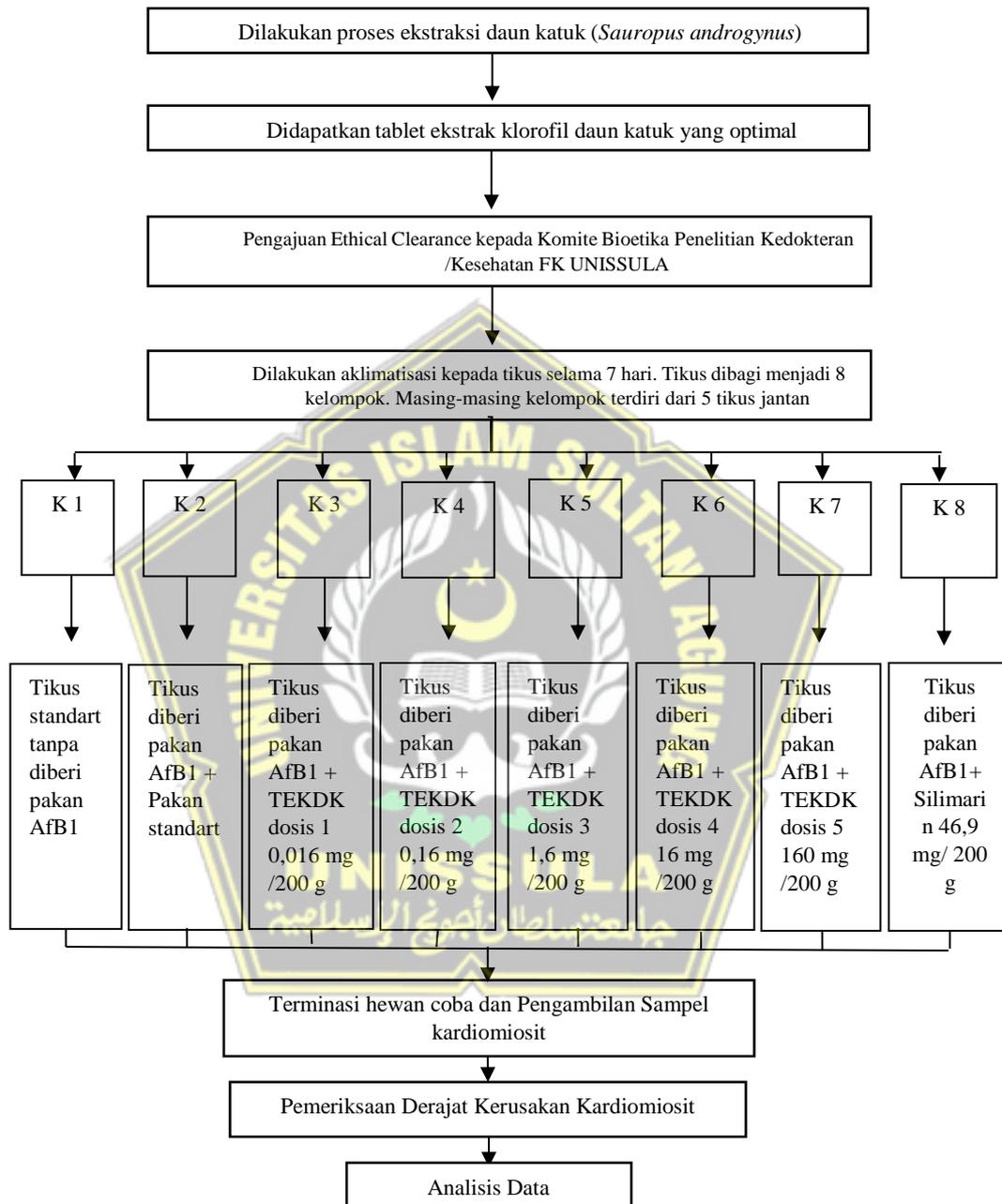
#### **3.6.1. Tempat Penelitian**

Perlakuan terhadap subjek uji dilakukan di Laboratorium Pusat Studi dan Pangan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

#### **3.6.2. Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari sampai Maret 2024

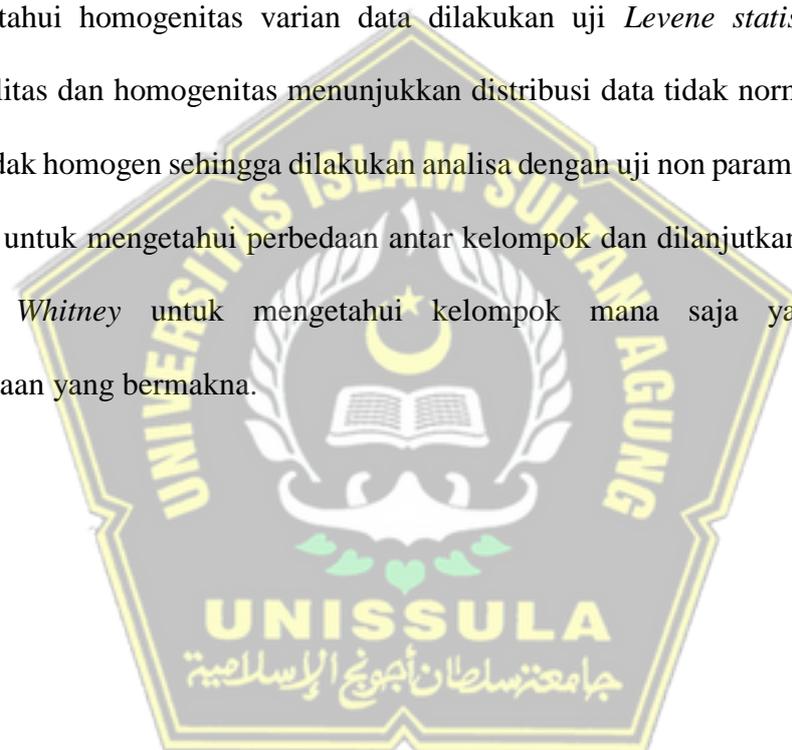
### 3.7. Alur Penelitian



**Gambar 3.1.** Alur Penelitian

### 3.8. Analisis Data

Data rerata jumlah derajat kerusakan kardiomiosit tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 diolah menggunakan analisis statistik dengan program IBM SPSS versi 25. Sampel berjumlah lebih dari 30 sehingga untuk mengetahui normalitas distribusi data dilakukan uji *Kolmogorov Smirnov* dan untuk mengetahui homogenitas varian data dilakukan uji *Levene statistic*. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan distribusi data tidak normal dan varian data tidak homogen sehingga dilakukan analisa dengan uji non parametrik *KrusKall Wallis* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok dan dilanjutkan uji *Post Hoc Mann Whitney* untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan yang bermakna.



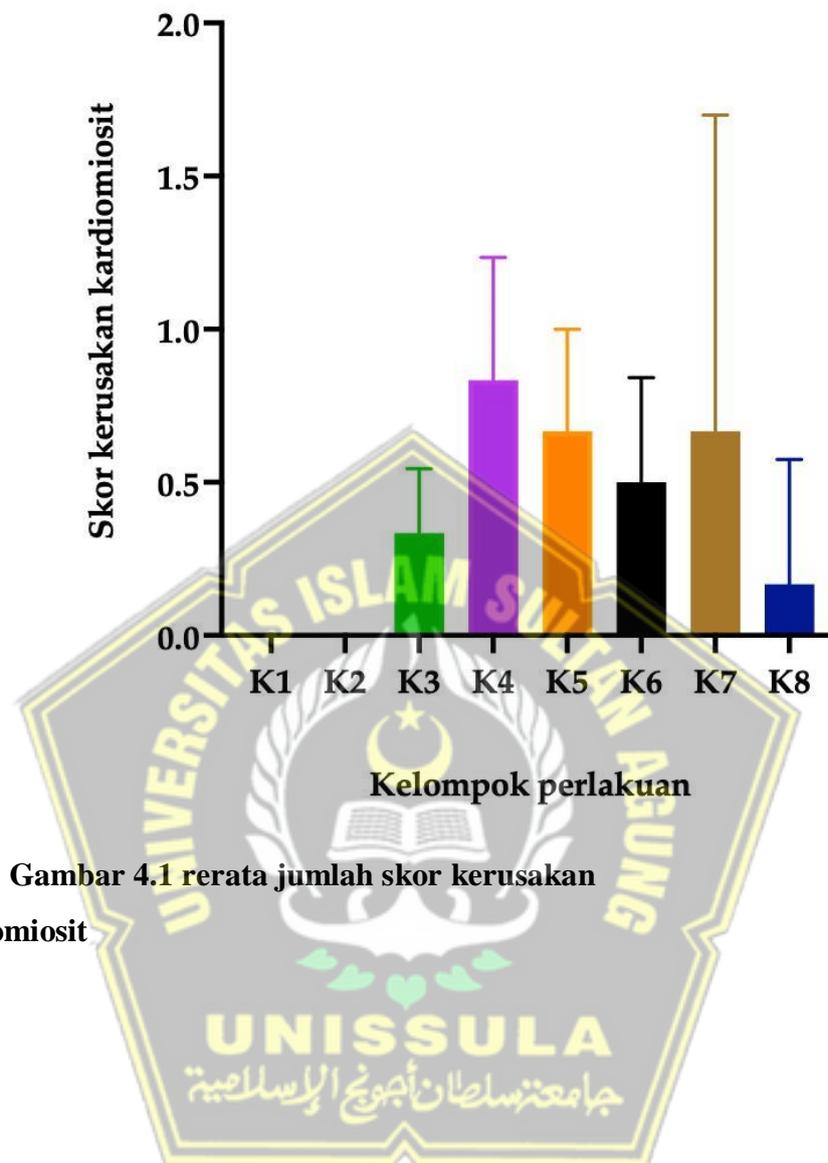
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

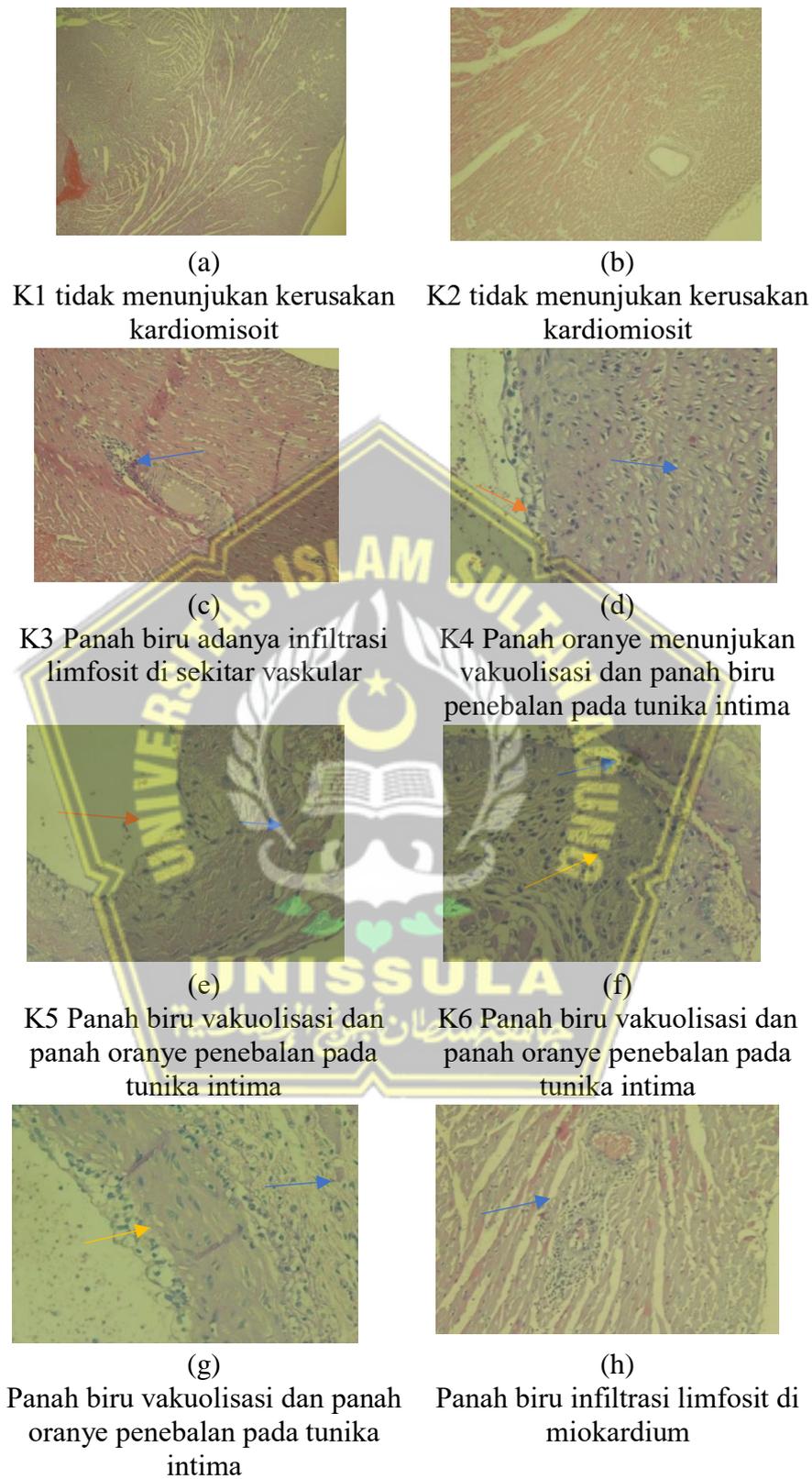
#### 4.1 Hasil Penelitian

Induksi aflatoksin B1 (Afb1) tidak menyebabkan penurunan rerata derajat kerusakan kardiomiosit histopatologi jantung yang ditandai dengan kerusakan pada kardiomiosit. Hasil pengamatan histopatologi jantung dengan pewarnaan hematoxylin & eosin (HE) pada mikroskop perbesaran 400× menunjukkan terdapat infiltrasi limfosit disekitar vaskular dan vakuolisasi dan penebalan pada tunika intima pada berbagai kelompok perlakuan (Gambar 4.1 dan gambar 4.1.1 )

Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada kelompok yang diberi pakan mengandung Afb1 (K2)  $0 \pm 0$  sama dengan kelompok tikus normal sebesar  $0 \pm 0$  (K1). Tabel 4.1 menunjukkan bahwa pemberian tablet klorofil daun katuk (TEKDK) dosis 0,016 mg /200 g (K3); 0,16 mg /200 g (K4); 1,6 mg /200 g (K5); ; 16 mg /200 g (K6), 160 mg /200 g (K7) tidak berpengaruh meningkatkan rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung Afb1 (K2). Efek rerata kerusakan kardiomiosit pada kelompok tikus yang diberikan Afb1+TEKDK dosis 160 mg /200 g (K7) lebih tinggi daripada uji kelompok yang diberi kapsul Silymarin 46,9 mg / 200 g (K8).



Gambar 4.1 rerata jumlah skor kerusakan kardiomiosit



**Gambar 4.1.1 Histopatologi Jantung tikus pewarnaan HE dengan mikroskop perbesaran 400×**

Analisis hasil dilakukan dengan mengidentifikasi distribusi data dan homogenitas varian data terlebih dahulu. Hasil uji normalitas distribusi data dengan *Kolmogorov Smirnov test* menunjukkan bahwa distribusi data kelima kelompok menyebar secara tidak normal dengan  $p < 0,05$ . Hasil uji homogenitas dengan *Levene test* didapatkan  $p = < 0,01$  ( $p < 0,05$ ) menunjukkan bahwa varian data tidak homogen. Analisis data dilakukan dengan uji non parametrik *Kruskall Wallis*. Hasil analisis data dapat dilihat pada tabel 4.1.1 dibawah.

**Tabel 4.1 Hasil Analisis Data Rerata Derajat Kerusakan Kardiomiosit**

Kelompok	Rerata derajat kerusakan kardiomiosit $\pm$ SD	P Value		
		<i>Kolmogorov Smirnov</i>	<i>Levene</i>	<i>Kruskall Wallis</i>
K1	0 $\pm$ 0	0		
K2	0 $\pm$ 0	0		
K3	0,3 $\pm$ 0,40	0,02		
K4	0,83 $\pm$ 0,81	0,094	<0,01	0,014
K5	0,67 $\pm$ 0,51	0,117		
K6	0,5 $\pm$ 0,98	0,04		
K7	0,63 $\pm$ 0,81	0,02		
K8	0,167 $\pm$ 0,40	<0,01		

Berdasarkan hasil non parametrik uji *kruskal wallis* didapatkan hasil  $p = 0,014$  ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar dosis TEKDK dengan rerata kerusakan kardiomiosit di miokardium pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1, oleh karena itu, hipotesis penelitian ini dapat diterima.

**Tabel 4.1.1 Hasil Uji Mann Whitney Perbedaan Antar Kelompok Kerusakan Kardiomiosit**

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
<b>K1</b>		1,000	0,317	0,007*	0,138	0,058	0,317	0,317
<b>K2</b>	<b>1,000</b>		0,317	0,007*	0,138	0,058	0,317	0,317
<b>K3</b>	<b>0,317</b>	0,317		0,019	0,523	0,180	0,902	1,000
<b>K4</b>	<b>0,007</b>	0,007*	0,019*		0,041*	0,348	0,055	0,019*
<b>K5</b>	<b>0,138</b>	0,138	0,523	0,041*		0,367	0,673	0,523
<b>K6</b>	<b>0,058</b>	0,058	0,180	0,348	0,367		0,290	0,180
<b>K7</b>	<b>0,317</b>	0,317	0,902	0,055	0,637	0,290		0,902
<b>K8</b>	<b>0,317</b>	0,317	1,000	0,019*	0,523	0,180	0,902	

\* menunjukkan perbedaan

Hasil uji *post hoc* Mann Whitney (Tabel 4.1.2) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rerata jumlah kerusakan derajat kardiomiosit yang bermakna ( $p > 0,05$ ) antara K1 dengan K2, K3, K5, K6, K7, dan K8. Rerata jumlah kerusakan derajat kardiomiosit K4 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok 5 (K5). Sedangkan pada perbandingan antar kelompok lain yaitu K3 dan K7 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

## 4.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek tablet ekstrak klorofil daun katuk (TEKDK) terhadap derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1. Hasil pengamatan histopatologi jantung menunjukkan bahwa pemberian AfB1 melalui pakan tidak menyebabkan peningkatan kerusakan kardiomiosit, dimana rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada K2 sama dengan K1 yaitu normal semua. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan Ge et al. (2017) bahwa induksi AfB1 dapat menyebabkan kerusakan kardiomiosit. AfB1 meningkatkan ROS yang ditandai dengan peningkatan kenaikan kadar MDA dan NO. Selain itu, AfB1 menyebabkan penurunan kadar GSH, GSH-Px, GST, GR, SOD, dan CAT.

Pada penelitian ini tikus kelompok kontrol tidak mengalami kerusakan kardiomiosit. Hal ini dimungkinkan karena organ target toksisitas AfB1 bukan di jantung karena untuk mencapai kardiotoxikitas membutuhkan waktu yang lebih lama yaitu 90 hari. AfB1 dimetabolisme di hepar melalui enzim sitokrom-P450 ke dalam tiga bentuk yaitu aflatoxin B1-8, 9-oksida (AFBO) yang merupakan suatu perantara reaktif yang mengikat DNA sel hati dengan komponen AfB1 sehingga dapat menyebabkan mutasi sel hepatosit, lalu bentuk kedua yaitu aflatoxin Q1 (AFQ1) dan aflatoxin M1 (AFM1) yang merupakan hasil hidroksilasi dari AfB1 oleh enzim sitokrom-P450 dan bentuk ketiga yaitu aflatoxin P1 (AFP1) yang merupakan zat dengan efek toksik lebih rendah daripada AfB1 dan AFQ1 (Hamid *et al.*, 2013).

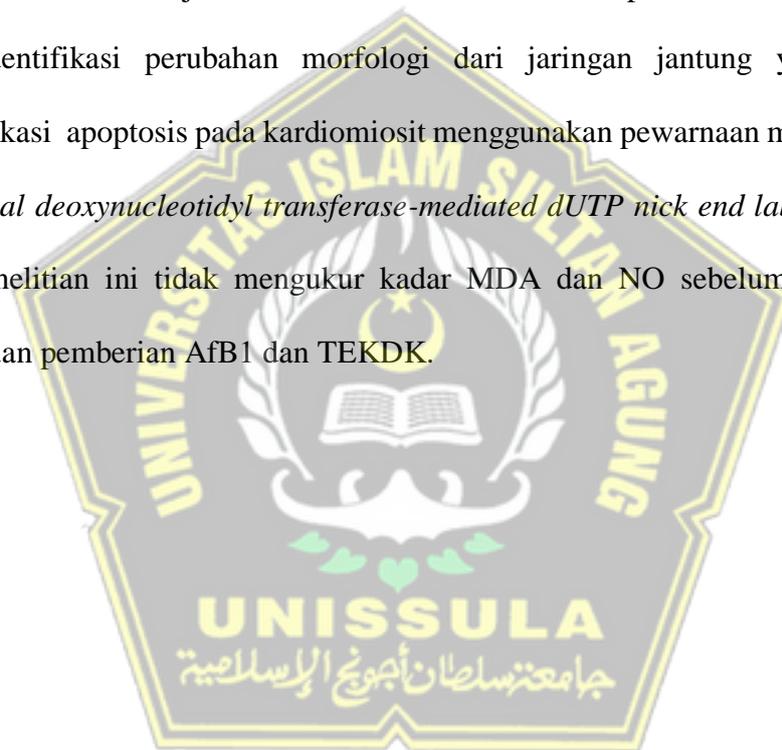
Pemberian TEKDK dosis 0,16/200g (K4) menyebabkan rerata jumlah kerusakan kardiomiosit tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini dimungkinkan terjadi efek samping dari TEDK pada organ jantung menurut laporan Breimer, (1990) efek samping klorofil menyebabkan peningkatan dari stress oksidatif yang dipicu oleh aktivitas pro oksidasi yang menyebabkan kerusakan DNA sehingga terjadi kardiotosisitas. Pada hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Hsu, C.Y. *et al.* (2005) bahwa klorofil tidak menyebabkan kerusakan pada tingkat kardiomiosit melainkan menaikkan kadar hidroksil peroksidase sehingga terjadi kenaikan ROS dan kadar MDA dan juga NO.

Pemberian TEKDK dosis 0,016/200g (K3) menunjukkan rerata jumlah kerusakan kardiomiosit paling sedikit dan dibandingkan dengan dosis TEKDK yang lainnya. Akan tetapi, efek kerusakan kardiomiosit TEKDK dosis 0,016/200g (K3) sama dengan efek silymarin 46,9 mg/ 200 g. Hal ini dapat dikarenakan dosis yang diberikan pada kelompok tersebut merupakan dosis terendah. Hasil penelitian ini berlawanan dengan hipotesis yang diajukan dimana klorofil dapat mencegah kerusakan kardiomiosit akibat paparan AfB1 dengan cara menghambat lipid peroksidase sehingga tidak terjadi akumulasi dari ROS selain itu, klorofil sendiri dapat meningkatkan kadar antioksidan seperti GSH dalam tubuh sehingga inflamasi pada tubuh dapat berkurang.

Pemberian TEKDK pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 selama 28 hari tidak menimbulkan kardiotosisitas. Hal ini disebabkan karena kardiomiosit dapat melakukan regenerasi sel dengan cepat karena kardiomiosit merupakan salah

satu sel punca dalam tubuh. Regenerasi sel pada tikus lebih cepat dibandingkan dengan manusia karena pada hewan mekanisme regenerasi kardiomyosit melalui sel punca. Regenerasi sel kardiomyosit pada manusia bersifat irreversibel karena tidak bisa meregenerasi lewat sel punca (Beltrami *et al.*, 2003; Senyo *et al.*, 2013)

Keterbatasan penelitian adalah efektifitas pewarnaan HE. Untuk mengidentifikasi derajat kerusakan kardiomyosit karena pewarnaan HE hanya bisa mengidentifikasi perubahan morfologi dari jaringan jantung yang diambil. Identifikasi apoptosis pada kardiomyosit menggunakan pewarnaan metode *TUNEL* (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling*). Selain itu, penelitian ini tidak mengukur kadar MDA dan NO sebelum dan sesudah perlakuan pemberian AFB1 dan TEKDK.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

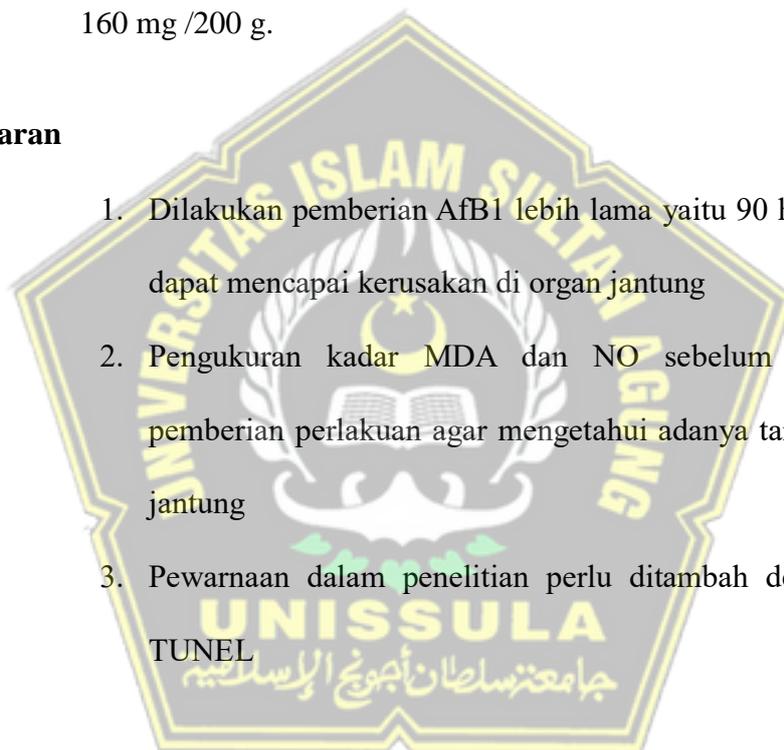
#### 5.1 Kesimpulan

- 5.1.1.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus normal adalah  $0 \pm 0$
- 5.1.2.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 adalah  $0 \pm 0$
- 5.1.3.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) dosis (1)  $0,016 \text{ mg} / 200 \text{ g}$  adalah  $0,3 \pm 0,4$
- 5.1.4.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) dosis (2)  $0,16 \text{ mg} / 200 \text{ g}$  adalah  $0,83 \pm 0,81$
- 5.1.5.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) dosis  $1,6 \text{ mg} / 200 \text{ g}$  adalah  $0,67 \pm 0,51$
- 5.1.6.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) dosis  $16 \text{ mg} / 200 \text{ g}$  adalah  $0,5 \pm 0,98$
- 5.1.7.** Rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus yang diberi pakan mengandung AfB1 dan diberi tablet ekstrak klorofil katuk (TEKDK) dosis  $160 \text{ mg} / 200 \text{ g}$  adalah  $0,167 \pm 0,81$
- 5.1.8.** rerata derajat kerusakan kardiomiosit pada tikus diberi pakan mengandung AfB1 selama 7 hari dan diberikan silymarin dosis  $46,9 \text{ mg} / 200 \text{ g}$  adalah  $0,167 \pm 0,40$

**5.1.9.** Tidak terdapat perbedaan rerata jumlah derajat kerusakan kardiomiosit yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang mendapat TEKDK dengan dosis 0.016 mg/200 g; 0,16 mg/200 g; 1,6 mg/200 g; 16 mg/200 g; 160 mg/200 g serta tidak terdapat perbedaan rerata derajat kerusakan kardiomiosit yang signifikan antara K3 dan K7 dengan dosis 0,016 mg /200 g dan 160 mg /200 g.

## 5.2 Saran

1. Dilakukan pemberian AfB1 lebih lama yaitu 90 hari agar AfB1 dapat mencapai kerusakan di organ jantung
2. Pengukuran kadar MDA dan NO sebelum dan sesudah pemberian perlakuan agar mengetahui adanya tanda kerusakan jantung
3. Pewarnaan dalam penelitian perlu ditambah dengan metode TUNEL



## DAFTAR PUSTAKA

- Agustina. (2017). Uji Aktivitas Senyawa Antioksidan Dari Ekstrak Daun Tiin ( *Ficus Carica* Linn ) Dengan Pelarut Air ., *Klorofil*, 1(1), 38–47.
- Albini, A., Pennesi, G., Donatelli, F., Cammarota, R., De Flora, S., & Noonan, D. M. (2010). Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(1), 14–25. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
- Altyar, A. E., Kensara, O. A., Sayed, A. A., Aleya, L., Almutairi, M. H., Zaazouee, M. S., Elshanbary, A. A., El-Demerdash, F. M., & Abdel-Daim, M. M. (2023a). Acute aflatoxin B1-induced hepatic and cardiac oxidative damage in rats: Ameliorative effects of morin. *Heliyon*, 9(11), e21837. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21837>
- AR, D., & Indrawan, B. (2014). Hubungan Usia dan Merokok pada Penderita Penyakit Jantung Koroner di Poli Penyakit Dalam RS MHPalembang Periode Tahun 2012. *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 5(1), 16. <https://doi.org/10.32502/sm.v5i1.1420>
- Aristoteles. (2018). Korelasi Umur Dan Jenis Kelamin Dengan Penyakit Hipertensi. *Indonesia Jurnal Perawat*, 3(1), 9–16.
- Bailey, J., Oliveri, A., & Levin, E. (2013). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.11.011>. Silymarin
- Basiglio, C. L., Sánchez Pozzi, E. J., Mottino, A. D., & Roma, M. G. (2009). Differential effects of silymarin and its active component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis. *Chemico-Biological Interactions*, 179(2–3), 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.12.008>
- Beltrami, A. P., Barlucchi, L., Torella, D., Baker, M., Limana, F., Chimenti, S., Kasahara, H., Rota, M., Musso, E., Urbanek, K., Leri, A., Kajstura, J., Nadal-Ginard, B., & Anversa, P. (2003). Adult Cardiac Stem Cells Are Multipotent and Support Myocardial Regeneration we have documented the existence of cycling ventricular myocytes in the normal and pathologic adult mammalian heart of several species, including humans (Kajstura et al., 1998; Beltrami et al., 2001; Quaini et al. In *Cell* (Vol. 114).
- Breimer, L.H. (1990) 'Molecular mechanisms of oxygen radical carcinogenesis and mutagenesis: The role of dna base damage', *Molecular Carcinogenesis*, 3(4), pp. 188–197. Available at: <https://doi.org/10.1002/mc.2940030405>.
- Broto, W. (2018). Status Cemaran Dan Upaya Pengendalian Aflatoksin Pada Komoditas Serealia Dan Aneka Kacang. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pertanian*, 37(2), 81. <https://doi.org/10.21082/jp3.v37n2.2018.p81-90>

- DerMarderosian, A. (2001a). *The Review of Natural Product : The Most Complete Source of Natural Product Information* (A. DerMarderaison & J. A. Beutler, Eds.; 2nd ed.). Facts and Comparisons, 2001.
- Di Meo, F., Lemaire, V., Cornil, J., Lazzaroni, R., Duroux, J. L., Olivier, Y., & Trouillas, P. (2013). Free radical scavenging by natural polyphenols: Atom versus electron transfer. *Journal of Physical Chemistry A*, 117(10), 2082–2092. <https://doi.org/10.1021/jp3116319>
- Ge, J., Yu, H., Li, J., Lian, Z., Zhang, H., Fang, H., & Qian, L. (2017a). Assessment of aflatoxin B1 myocardial toxicity in rats: mitochondrial damage and cellular apoptosis in cardiomyocytes induced by aflatoxin B1. *Journal of International Medical Research*, 45(3), 1015–1023. <https://doi.org/10.1177/0300060517706579>
- Hamid, A.S. et al. (2013) ‘Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention (Review)’, *Oncology Letters*, 5(4), pp. 1087–1092. Available at: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1169>.
- Hsu, C.Y. et al. (2005) ‘Effects of chlorophyll-related compounds on hydrogen peroxide induced DNA damage within human lymphocytes’, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(7), pp. 2746–2750. Available at: <https://doi.org/10.1021/jf048520r>.
- Huang, W., Xu, R., Zhou, B., Lin, C., Guo, Y., Xu, H., & Guo, X. (2022). Clinical Manifestations, Monitoring, and Prognosis: A Review of Cardiotoxicity After Antitumor Strategy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.912329>
- Indah Cikita, Ika Herawati Hasibuan, & Rosdanelli Hasibuan. (2016). Pemanfaatan Flavonoid Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.) Sebagai Antioksidan Pada Minyak Kelapa. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 5(1), 45–51. <https://doi.org/10.32734/jtk.v5i1.1524>
- Karimi, G., Ramezani, M., & Tahoonian, Z. (2005). Cisplatin nephrotoxicity and protection by milk thistle extract in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2(3), 383–386. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh103>
- Kim, S. T., & Park, T. (2019). Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 3, pp. 1–22). <https://doi.org/10.3390/ijms20030584>
- Kren, V., & Walterová, D. (2005). Silybin and silymarin--new effects and applications. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 149(1), 29–41. <https://doi.org/10.5507/bp.2005.002>
- Li, R. J., He, K. L., Li, X., Wang, L. L., Liu, C. L., & He, Y. Y. (2015). Salubrinal protects cardiomyocytes against apoptosis in a rat myocardial infarction model via suppressing the dephosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ . *Molecular Medicine Reports*, 12(1), 1043–1049. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3508>

- Mannaa, F. A., Abdel-Wahhab, K. G., & Abdel-Wahhab, M. A. (2014). Prevention of cardiotoxicity of aflatoxin B1 via dietary supplementation of papaya fruit extracts in rats. *Cytotechnology*, 66(2), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9579-x>
- Marchese, S., Polo, A., Ariano, A., Velotto, S., Costantini, S., & Severino, L. (2018a). Aflatoxin B1 and M1: Biological properties and their involvement in cancer development. *Toxins*, 10(6), 1–19. <https://doi.org/10.3390/toxins10060214>
- Maulida Nusantari. (2015). *Potensi Ekstrak Katuk (Sauropus androgynus (L.) Merr.) Terhadap Aktivitas Mikrobisida Sel Neutrofil yang Dipapar Streptococcus mutans*. 3(3), 69–70.
- Mitrut, R., Stepan, A. E., & Pirici, D. (2018). Histopathological Aspects of the Myocardium in Dilated Cardiomyopathy. *Current Health Sciences Journal*, 44(3), 243–249. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.03.07>
- Murphy, C., & Lazzara, R. (2016). Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 46(1), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0137-2>
- Nio Song, A., & Banyo, Y. (2011). Konsentrasi Klorofil Daun Sebagai Indikator Kekurangan Air Pada Tanaman. *Jurnal Ilmiah Sains*, 15(1), 166. <https://doi.org/10.35799/jis.11.2.2011.202>
- Parfati, N. and Rani, K.C. (2018) Buku Ajar Sediaan Tablet Orodispersibel, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Rodriguez, E. R., & Tan, C. D. (2017). Structure and Anatomy of the Human Pericardium. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 59(4), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.12.010>
- Rushing, B. R., & Selim, M. I. (2019a). Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology*, 124, 81–100. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.047>
- Santoso. (2016). *KATUK, TUMBUHAN MULTI KHASIAT* Badan Penerbit Fakultas Pertanian ( BPPF ) Unib (Issue June).
- Scheer, H. (2007) ‘An Overview of Chlorophylls and Bacteriochlorophylls: Biochemistry, Biophysics, Functions and Applications’, in B. Grimm et al. (eds) *Chlorophylls and Bacteriochlorophylls*. Dordrecht: Springer Netherlands, pp. 1–26. Available at: [https://doi.org/10.1007/1-4020-4516-6\\_1](https://doi.org/10.1007/1-4020-4516-6_1).
- Senyo, S. E., Steinhauer, M. L., Pizzimenti, C. L., Yang, V. K., Cai, L., Wang, M., Wu, T. Di, Guerquin-Kern, J. L., Lechene, C. P., & Lee, R. T. (2013). Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature*, 493(7432), 433–436. <https://doi.org/10.1038/nature11682>
- Setia, S. (2021). *Pemanfaatan Daun Katuk (Sauropus Androgynus (L.) Merr.) Sebagai Pemurnian Minyak Jelantah*. 1–92.

- Sissung, T. M., Baum, C. E., Kirkland, C. T., Gao, R., Gardner, E. R., & Figg, W. D. (2010). Pharmacogenetics of membrane transporters: An update on current approaches. *Molecular Biotechnology*, *44*(2), 152–167. <https://doi.org/10.1007/s12033-009-9220-6>
- Sonya, P., Robika, R., & Ropalia, R. (2023). Perbandingan Struktur Anatomi dan Kadar Klorofil antara Daun Terinfeksi dan Tidak Terinfeksi Penyakit Kuning pada Tanaman Lada. *Agrikultura*, *34*(1), 58. <https://doi.org/10.24198/agrikultura.v34i1.42182>
- Suhery Noviana, W., Fernando, A., & Giovanni, B. (2016). *Perbandingan Metode Granulasi Basah dan Kempa Langsung Terhadap Sifat Fisik dan Waktu Hancur Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Piroksikam. 09*. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2016.2.2.65>
- Sulaiman, T.N.S. and Sulaiman, S. (2020) 'Review: Eksipien Untuk Pembuatan Tablet Dengan Metode Kempa Langsung', *Journal of Pharmaceutical And Sciences*, *3*(2), pp. 64–76. Available at: <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v3i2.44>.
- Suparmi, S., Fasitasari, M., Martosupono, M., & Mangimbulude, J. C. (2016). Comparisons of Curative Effects of Chlorophyll from *Sauropus androgynus* (L) Merr Leaf Extract and Cu-Chlorophyllin on Sodium Nitrate-Induced Oxidative Stress in Rats. *Journal of Toxicology*, *2016*(L). <https://doi.org/10.1155/2016/8515089>
- Surai, P. F. (2015). Silymarin as a natural antioxidant: An overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants*, *4*(1), 204–247. <https://doi.org/10.3390/antiox4010204>
- Syahrul, F., Adi, A. C., Anisah, M., & Dewi, R. C. (2024). *Measurement Of Self-Reported Physical Activity With Cardiovascular Risk In Rural Adults In Indonesia*. *9*(1), 122–135. <https://doi.org/10.30604/jika.v9i1.2495>
- Syukri, Y. (2018). Teknologi sediaan obat dalam solida. In *Angewandte Chemie International Edition*, *6*(11), 951–952. (Vol. 13).
- Taleb, A., Ahmad, K. A., Ihsan, A. U., Qu, J., Lin, N., Hezam, K., Koju, N., Hui, L., & Qilong, D. (2018). Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *102*(January), 689–698. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.140>
- Tiara, M. S., & Muchtaridi, M. (2018a). Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr). *Farmaka*, *16*(2), 398–405.
- Tirapelli, C. R., Leone, A. F. C., Yogi, A., Tostes, R. C., Lanchote, V. L., Uyemura, S. A., Resstel, L. B. M., Corrêa, F. M. A., Padovan, C. M., de Oliveira, A. M., & Coelho, E. B. (2010). Ethanol consumption increases blood pressure and alters the responsiveness of the mesenteric vasculature in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *60*(3), 331–341. <https://doi.org/10.1211/jpp.60.3.0008>

- Turgut, F., Bayrak, O., Catal, F., Bayrak, R., Atmaca, A. F., Koc, A., Akbas, A., Akcay, A., & Unal, D. (2008). Antioxidant and protective effects of silymarin on ischemia and reperfusion injury in the kidney tissues of rats. *International Urology and Nephrology*, *40*(2), 453–460. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9365-4>
- Wang, W. J., Xu, Z. L., Yu, C., & Xu, X. H. (2017). Effects of aflatoxin B1 on mitochondrial respiration, ROS generation and apoptosis in broiler cardiomyocytes. *Animal Science Journal*, *88*(10), 1561–1568. <https://doi.org/10.1111/asj.12796>
- Yan, H., Ge, J., Gao, H., Pan, Y., Hao, Y., & Li, J. (2020). Melatonin attenuates AFB1-induced cardiotoxicity via the NLRP3 signalling pathway. *Journal of International Medical Research*, *48*(10). <https://doi.org/10.1177/0300060520952656>
- Yilmaz, S., Kaya, E., Karaca, A., & Karatas, O. (2018). Aflatoxin B1 induced renal and cardiac damage in rats: Protective effect of lycopene. *Research in Veterinary Science*, *119*, 268–275. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2018.07.007>

