



## **SKRIPSI**

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

**Disusun oleh:**

**M. ABDUL QODIR JAILANI**

**NPM 21601061071**



**JURUSAN BIOLOGI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

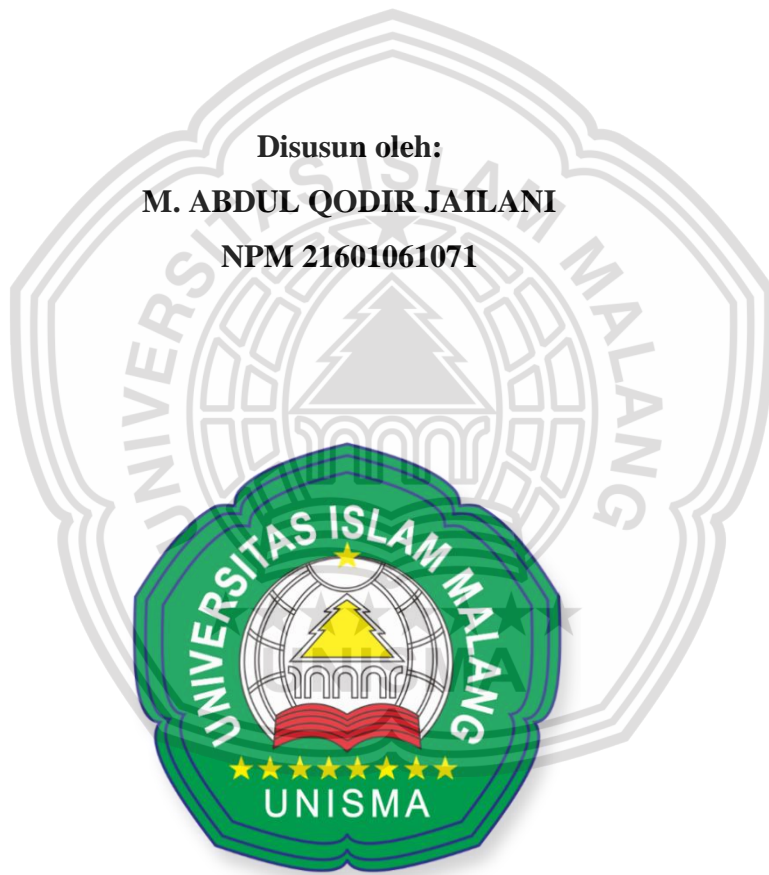
**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**TAHUN 2020**

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

**Diajukan Untuk Memenuhi Syarat Kelulusan Sarjana Strata 1  
(S1) Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan  
Alam Universitas Islam Malang**

**Disusun oleh:  
M. ABDUL QODIR JAILANI  
NPM 21601061071**



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
TAHUN 2020**

## ABSTRAK

### **M. Abdul Qodir Jailani (NPM.21601061071) Uji Toksisitas Sub-kronik 28 Hari Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu Teh Dan Bermalu Mangga Terhadap Fungsi Jantung Tikus Wistar Betina.**

Pembimbing (1): Dr. Nour Athiroh A.S., S.Si., M.Kes.

Pembimbing (2): Dr. Nurul Jadid Mubarakati., S.Si., M.Si.

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 one way yaitu SPSS dengan versi 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 quersetin dan rutin sehingga dapat menurunkan kadar LDH, CPK dan CK-MB pada tikus wistar betina, serta aman terhadap histopatologi organ jantung tikus wistar betina.

**Kata Kunci: Toksisitas, Ekstrak, Fungsi Jantung**



## ABSTRACT

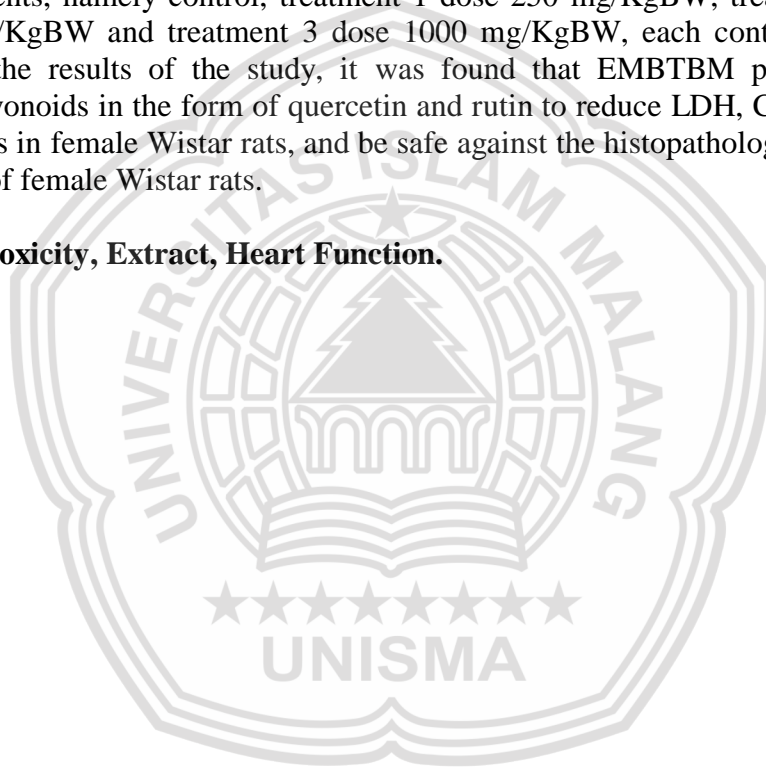
**M. Abdul Qodir Jailani (NPM.21601061071) 28-Day Sub-Chronic Toxicity Test Combination of Methanol Extract Tea Leaves and Mango Parasites on Heart Function of Female Wistar Mice.**

Pembimbing (1): Dr. Nour Athiroh A.S., S.Si., M.Kes.

Pembimbing (2): Dr. Nurul Jadid Mubarakati., S.Si., M.Si.

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, one way ANOVA test is used, namely SPSS with version 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.

**Keywords: Toxicity, Extract, Heart Function.**



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Sebagai makhluk hidup manusia memiliki kebutuhan yang harus dipenuhi dalam rangka mempertahankan existensinya sebagai makhluk hidup. Manusia memiliki tiga aspek kebutuhan untuk mempertahankan existensinya diantaranya adalah kebutuhan primer, sekunder dan tersier. Kebutuhan primer adalah kebutuhan pokok manusia yang menyangkut tentang sandang, papan dan pangan, serta kecukupan gizi dalam rangka menjaga kesehatan manusia itu sendiri.

Dewasa ini cara manusia tradisional (dahulu) dalam menjaga kesehatan mulai diminati kembali oleh manusia modern (baru) seperti menggunakan tanaman obat sebagai pengganti bahan kimia dalam obat-obatan. Menurut Choirul (2003) bahwa data WHO (World Healthy Organization) menunjukkan bahwa 80% manusia di dunia dalam menjaga kesehatannya, mendayagunakan tanaman sebagai obat. CITIES (Convention Of International Trade In Endangered Species Of Wild Fauna And Flora) juga menyebutkan bahwa dalam penggunaan bahan medis memanfaatkan kurang lebih 60.000 spesies tanaman di dunia, baik untuk obat-obatan tradisional maupun modern.

Salah satu negara dengan level keberagaman flora dan fauna tertinggi adalah indonesia, dibandingkan dengan negara-negara yang memiliki iklim subtropis atau sedang. Hal ini karena Indonesia mempunyai iklim tropis yang menjadi jalur khatulistiwa (Kusuma dan Hikmat, 2015). Menurut Rahardjo M (2006) sebanyak kurang lebih 25.000-30.000 spesies tanaman yang dimiliki Indonesian merupakan 90% dari jenis tanaman di Asia dan 80% dari jenis tanaman di dunia. Sehingga menjadikan Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati terbesar di dunia setelah Brazil yang berarada diposisi pertama. Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional 2014 (dalam Argus, 2016) menerangkan bahwa kekayaan indonesia terdiri atas tumbuhan tropis dan biota laut. Terdapat hanya sekitar 2.500 tanaman obat yang sudah dijadikan sebagai obat dari kurang lebih 7.000 macam tumbuhan yang berkhasiat untuk

obat-obatan, dengan total keseluruhan tumbuhan yang ada di Indonesia sebanyak sekitar 30.000 jenis.

Diantara contoh tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat adalah benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*). Dilaporkan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan bahwa kedua tumbuhan diatas banyak memiliki manfaat bagi manusia dalam rangka menjaga kesehatan dan kebugarannya. Salah satunya adalah penelitian Athiroh (2000 dan 2009) telah terbukti bahwa benalu teh dapat menurunkan kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah secara *invitro*. Sedangkan secara *invivo* dengan menggunakan model tikus hipertensi paparan DOCA garam, benalu teh terbukti dapat menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel, kadar MDA dapat diturunkan serta kadar NO dapat dinaikkan oleh benalu teh pada tikus yang hipertensi (Athiroh *dkk*, 2000, 2013 dan 2014). Selaras dengan firman Allah SWT dalam Al Qur'an Surat Al-Imron (3): ayat 191

رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَاطِلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

yang artinya “Wahai pemelihara kami, engkau tidak menciptakan semua ini sia-sia. Maha Suci engkau, maka jagalah kami dari adzab neraka” (QS Al-Imron (3): 191). Jelas bahwa semua apa yang diciptakan oleh Allah SWT di alam semesta ini memiliki daya guna dan fungsi masi-masing baik yang dianggap sebagai parait (pengganggu) sekalipun, seperti halnya benalu teh *Scurrula atropurpurea* dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*).

Dari hasil analisis fitokimia Mensah, 2009 (dalam Athiroh & Permatasari, 2012) senyawa yang terkandung dalam benalu teh diantaranya adalah *flavonoid*, *quersetin* glikosida, *tanin*, *saponin*, inulin dan alkaloid. Benalu teh juga berpotensi sebagai obat herbal anti kanker (widyastuti, 2013). Melihat hasil penelitian dari kimia klinis (Imamah, 2017) tentang uji enzim LDH (*Lactate Dihydrogenase*), (Mabrur, 2017) tentang uji enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*) dan (A'yun, 2017) tentang uji enzim CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) terhadap toksisitas sub-kronik 28 hari benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) pada tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*) belumlah cukup untuk dijadikan sediaan fitofarmaka sebagai kandidat obat tradisional Indonesia. Karena dalam pembuatan

sediaan fitofarmaka perlu adanya kombinasi tumbuhan agar mendapatkan hasil sesuai harapan. Oleh sebab itu perlu adanya pengembangan penelitian mengenai analisis enzim LDH (*Lactate Dihydrogenase*), CPK (*Creatine Phosphokinase*), CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) dan Histopatologi Jantung (*Cor*) terhadap toksisitas sub-kronik 28 hari kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) pada tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*).

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap kimia klinis LDH (*Lactate Dihydrogenase*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*)?
2. Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap kimia klinis CPK (*Creatine Phosphokinase*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*)?
3. Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap kimia klinis CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*)?
4. Bagaimana pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap Histopatologi Jantung (*Cor*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*)?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap kimia klinis LDH (*Lactate Dihydrogenase*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*).

2. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap kimia klinis CPK (*Creatine Phosphokinase*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*).
3. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap kimia klinis CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*).
4. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*) dengan perbandingan tertentu terhadap Hisropatologi Jantung (*Cor*) tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*).

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat khusus:
  - a) Dimanfaatkan sebagai salah satu syarat kelulusan untuk mendapatkan gelar S1 Biologi.
2. Manfaat umum:
  - a) Bisa dimanfaatkan sebagai referensi untuk research atau penelitian yang sejenis, yang kemudian selanjutnya untuk dilanjutkan serta dikembangkan.
  - b) Bisa dimanfaatkan sebagai bahan bacaan perpustakaan di lingkungan Universitas Islam Malang serta fakultas matematika dan ilmu pengetahuan alam.

#### 1.5 Batasan Penelitian

1. Tanaman

Dalam penelitian ini, menggunakan tanaman yang memiliki senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid (Quersetin dan Rutin). Dipilihlah ekstrak metanolik (90%) kombinasi rasio 3:1 daun benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*), karena mudah serta terjangkau daya temunya. Mengingat kota Malang



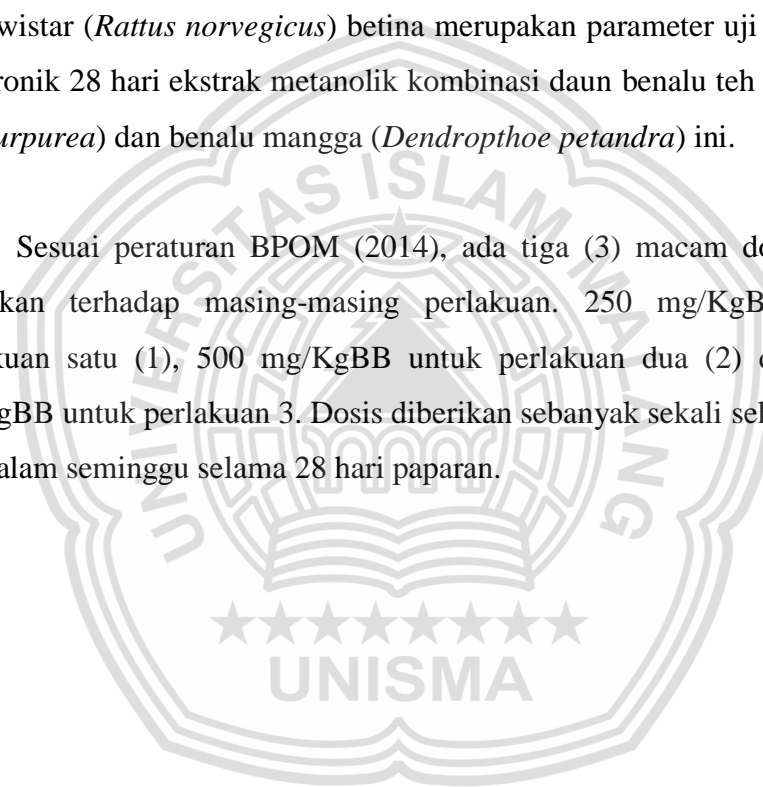
dekat dengan kota Pasuruan yang memiliki kebun teh dan mangga yang sangat luas. Harapannya agar kombinasi tersebut dapat mendayagunakan tanaman sekitar sebagai sediaan fitofarmaka kandidat obat herbal anti hipertensi tradisional Indonesia.

## 2. Parameter uji

Pada suatu penelitian diperlukan adanya parameter uji sebagai tolak ukur berhasil atau tidaknya kegiatan penelitian tersebut. kimia klinis LDH (*Lactate Dihydrogenase*), CPK (*Creatine Phosphokinase*), CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) dan Hisropatologi Jantung (*Cor*) tikus wistar (*Rattus norvegicus*) betina merupakan parameter uji toksisitas sub kronik 28 hari ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*) ini.

## 3. Dosis

Sesuai peraturan BPOM (2014), ada tiga (3) macam dosis yang diberikan terhadap masing-masing perlakuan. 250 mg/KgBB untuk perlakuan satu (1), 500 mg/KgBB untuk perlakuan dua (2) dan 1000 mg/KgBB untuk perlakuan 3. Dosis diberikan sebanyak sekali sehari dan 5 kali dalam seminggu selama 28 hari paparan.



## BAB VI PENUTUP

### 6.1 Kesimpulan

Berpatokan pada hasil penelitian uji toksisitas sub-kronik 28 hari kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi jantung (*Cor*) tikus wistar betina bisa ditarik kesimpulan bahwa:

1. Pemberian kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB paparan 28 hari terhadap tikus wistar betina terbukti dapat menurunkan kadar LDH (*Lactate Dehydrogenase*), serta dosis yang optimum bagi tikus adalah 250 mg/KgBB.
2. Pemberian kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB paparan 28 hari terhadap tikus wistar betina terbukti dapat menurunkan kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*), serta dosis yang optimum bagi tikus adalah 250 mg/KgBB.
3. Pemberian kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB paparan 28 hari terhadap tikus wistar betina terbukti dapat menurunkan kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*), serta dosis yang optimum bagi tikus adalah 250 mg/KgBB.
4. Pemberian kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB paparan 28 hari terhadap tikus wistar betina terbukti aman pada histopatologi organ jantung (*Cor*), serta dosis yang optimum bagi tikus adalah 250 mg/KgBB.

### 6.2 Saran

Dari hasil penelitian uji toksisitas sub-kronik 28 hari kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi jantung (*Cor*) tikus wistar betina ini, peneliti menyarankan untuk dikembangkan lagi diantaranya:



1. Dilakukan tes toksisitas sub-kronik 90 hari kombinasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga terhadap biokimia klinis, hematologi, histologi serta teratogenitas tikus wistar betina maupun jantan.
2. Dilakukan tes toksisitas kronik dan akut dari kombinasi tersebut.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ajeng, G.A. 2013. *Toksisitas Sub-Kronik Infusa Daun Annona muricata L. Terhadap Kadar SGOT Darah dan Histologi Jantung Tikus*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Argus, Athiroh, N., dan Santoso, H. 2016. Paparan 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea (BI.) Dans*. Terhadap Kadar SGPT tikus Betina. *E-Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*. Vol. 2, No: 1, Hal: 53-58.
- Arifin, A. 2010. *Gambaran Faktor Resiko Pasien Penyakit Jantung Coroner yang Menjalani Operasi BYPASS di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita Periode Januari-September Tahun 2009*. Skripsi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Athiroh, N., Widodo, M.A., & Widjajanto, E. 2000. *Efek Scurrula oortiana (Benalu Teh) Dan Macrosolen javanus (Benalu Jambu Mawar) Terhadap Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus Terpisah Dengan Atau Tanpa Endotel*. [Tesis]. Universitas Brawijaya. Malang.
- Athiroh, N. 2009a. Kontraktilitas 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.
- 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.
- Athiroh, N., & Permatasari, N. 2012. Mechanism of Tea Mistletoe Action on Blood Vessels. *Medical Journal Brawijaya*. 27(1):1-4.

- Athiroh, N., & Sulistyowati, E. 2013. *Scurrula atropurpurea* Increases Nitric Oxide and Decreases Malondialdehyde in Hypertensive Rats. *Journal Universal Medicine*. 32 (1): 44-50.
- 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](http://www.journal.elsevier.com)
- 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/>
- Athiroh, N and Sulistyowati. 2013. *Scurrula atropurpurea* Increases Nitric Oxide and Decreases Malondialdehyde in Hypertensive Rat. *Univ Med*. 33:44-50.
- Athiroh, N., & Sulistyowati, E. 2015. Evaluation of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans Sub-Chronic Exposure on Wistar Rat Liver. *Advances in Environmental Biology*, 9(23): 245-250.
- 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. *BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 4(2), 7-12.
- Bakrun, K. 2011. *Suplementasi Jus Tomat Ranti (Lycopersicon Pimpinellifolium Mill.) Menurunkan Kadar Lactate Dehydrogenase (LDH) Serum Wistar dengan Aktivitas Fisik Maksimal*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang.
- Boom, Cindy Elfira. *Panduan Klinis Perioperatif Kardiovaskular Anestesia*. 2013. Aksara Bermakna. Anestesi Dan Perawatan Intensif RS. Pusat Jantung Dan Pembuluh Darah Harapan Kita. Jakarta.

- BPOM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan pertama*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 3-5, 10-11.
- BPOM, 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.
- 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>)
- Chairul, S. M., Sumarny, R., dan Chairul, 2003, Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis L.*) Secara In-vitro. *Majalah Farmasi Indonesia*, 14(4), 208 – 215.
- Chen, Jiezhong., Raymond and Kenneth. 2006. Roles of Rifampicin in Drug-Drug Interactions: Underlying Molecular Mechanisms Involving the Nuclear Pregnane X Receptor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial*, 5:3 P1-11.
- Corwin , E.J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. pp. 441-442, 497.
- Cowell, Rick L, Tyler, Ronald D. 2002 . *Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse*. Mosby, Inc. Missouri.
- 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.
- Departemen kesehatan. 2000. *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Profil kesehatan Indonesia 2007*. Depkes RI. Jakarta.
- Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional, 2014. *Obat Herbal Tradisional*. Warta Ekspor. Jakarta.
- Diasys. 2009. *Diagnostic System GmbH Alte Strasse 965558 Holzheim Germany*.

- Encyclopedia of Life*. 2020. Diakses dari <http://eol.org/pages/328448/overview> pada tanggal 10 Januari 2020 pukul 14:30 WIB.
- Eric, J., Topol, Frans J., & Van De Werf. 2007. *Acute Myocardial Infraction: Early Diagnosis and Management*. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA.
- 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.
- Gurusher Panjraht, Elaine B., Josephson., & Eyal Herzog. 2008. *Evaluation in The ED and Cardiac Biomarkers. in: Acute Coronary Syndrome Multidisciplinary and Pathway-Based Approach*. Springer-Verlag London Limited. New York. pp. 43.
- Guyton dan Hall, 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi kedua belas. Published by Elsevier. Singapura. (Diterjemahkan Oleh Ermita I. Ibrahim Ilyas).
- Hardiningtyas, S., Purwaningsih, S., dan Handharyani, E. 2014. Aktifitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *JPHPI*. 17 (1).
- Harjono P, Y. 2004. *Hubungan Antara Kerusakan Otak pada Stroke Akut dengan Peningkatan Creatine Phosphokinase*. Tesis. Ilmu Penyakit Syaraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.
- Hidayati, D., Athiroh, N., Santoso, H. 2017. Histopathologic Profile in the Heart Tissue of 90-Days Sub-Chronic Rats Using Metanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (Bl.). *E-Jurnal Ilmiah Biosaintropis (BIOSCIENCE-TROPIC)*. 3 (2): 30-36. ISSN: 2460-9455 (e) – 2338-2805 (p).
- Hill M. 2004. *Concise Encyclopedia of Chemistry*. McGraw-Hill. New York.
- Himawan, R. 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Teh Hijau (Camelia Sinensis) terhadap Kadar SGPT Tikus putih (Rattus norvegicus) yang diinduksi Isoniasid*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Surakarta.

- 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.
- Janson, M. 2010. *Basic Health Publication User's Guides to Heart-Healthy Supplement Learn About the Most Important Nutrients for the Healthy Heart*. Basic Health Publication, Inc., United State of America, pp. 1,3.
- 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.
- 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.
- 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.-ed.7. EGC. Jakarta.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Danfausto, N. 2010. *Robbins and Citran Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> Edision*. Diterjemahkan Oleh Brahm, U. Hal. 573-636, Penerbit Buku Kedokteran ECG.
- Kusmana, C dan A. Hikmat. 2015. Keanekaragaman Hayati Flora di Indonesia. *Jurnal Pengelolaan Sumberdaya Alam dan Lingkungan*. 5 (2): 187-198.
- 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.
- Lu, Frank C. 2010. *Toksikologi Dasar*. UI Press. Jakarta.
- Mabrur, M., & Athiroh, N. (2019). Kajian Subkronik 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* terhadap Kadar Creatine Phosphokinase



- Tikus Betina. *BIOSAINTROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 4(2), 20-25.
- Mensah, J.K., Okoli, R.I., Turay, A.A., & Ogie-Odia, E.A. 2009. Phytochemical Analysis of Medicinal Plants Used For The Management of Hypertension by Esan People of Edo State, Nigeria. *Ethnobotanical Leaflets*; 13: 1273-1287.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. Volume VII No. 2.
- Mutmainah, U. 2010. *Pengaruh 2g/KgBB Pasta Tomat (Lycopersicon esculentum Mill.) Terhadap Kadar Enzim Laktat Dehidrogenase (LDH) Serum Tikus yang Dipapar Asap Rokok Subkronik*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang.
- Nugroho, C. 2002. *Pengaruh Pretreatment Midazolam atau Atrakurium Terhadap Fasikulasi, Mialgia dan Kenaikan Kadar Kreatin Fosfokinase Darah Akibat Suksinilkolin*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.
- Organization for Economic Cooperation and Development. 2001. *Guidelines for Testing of Chemicals*. OECD. 407-408
- Padmaja, V., & Deepu, P. 2009. *Cardiac Biomarker*. Diakses dari <http://www.hygeiajournal.com>. pada tanggal 11 Januari 2020 pukul 00:30 WIB.
- 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
- Purba, B.A. 2013. *Fisiologi Kardiovaskuler*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi. Jambi.
- Pusat Penelitian Biologi-LIPI. 2005. *Keanekaragaman Jenis Benalu dan Tumbuhan Inangnya Dikebun Raya Purwodadi Jawa Timur*. Laporan Teknik 2005 Bidang Botani. Pusat Penelitian-LIPI.
- Rachman, R. 2014. *Gambaran Aktifitas Enzim Laktat Dehidrogenase (LDH) pada Jaringan Koloid*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.

- 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.
- Riswanto. 2010. *Tes Kimia Darah*. Diakses di <http://www.scribd.com/doc/74855563/LDH>. pada tanggal 22 Maret 2020 pukul 09:00 WIB.
- Rofiqoh, A.D. 2015. *Uji Toksisitas Sub-Kronik Ekstrak Air Daun Katuk (Sauropus androgynous) Terhadap Kadar Bilirubin Serum dan Histologi Hepar Tikus (Rattus norvegicus) Betina*. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang. Malang.
- Sadeli, R.A. 2016. *Uji Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl) Ekstrak Bromelain Buah Nanas (Ananas comosus (L.) Merr.)*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Santoso, M., & Setiawan, T. 2005. *Penyakit Jantung Koroner*. In: Cermin Dunia Kedokteran 147. Diakses dari <http://www.kalbefarma.com>. pada tanggal 11 Januari 2020 pukul 01:00 WIB.
- 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.
- Saryono. 2014. *Peran Enzim Kreatin Kinase Sebagai Marker dalam Penyembuhan Luka*. Prosiding Konferensi Nasional II PPNI. Purwokerto: Jawa Tengah.
- Sayuti, K., Yenrina, R. 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Andalas University Press. ISBN: 978-602-8821-97-1.
- Schlattner. U., Malgorzata. T., and Thoe., W. 2006. *Mitochondrial Creatine Kinase in Human Health and Disease*. Diakses di [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) pada tanggal 5 April 2020 pukul 06:00 WIB.

- Schuler P. 1990. *Natural Antioxidant Exploited Commercially*. Dalam Husdant B.J.F. *Food Antioxidants*. Elsevier Applied Science. New York.
- Sugiono. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Alfabeta. Bandung.
- Sunaryo., Rachman., & Erlin. 2006. *Kerusakan Morfologi Tumbuhan Koleksi Kebun Raya Purwodadi Oleh Benalu*. Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi. LIPI Bogor.
- Tjitrosoepomo, Gembong. 2010. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- 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*.
- Ujiani, S. 2014. *Gambaran Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol dan Creatine Kinase - Myocardial Band (CK-MB) pada Pesein Penyakit Jantung Koroner (PJK)*. *Jurnal Analisis Kesehatan*. Vol. 3, No. 1.
- Van Eard, J.P., Kreutzer, E.K. 1996. *Klinische Chemie Voor Analisten Deel 2*. Hlm. 138-139. ISBN 978-90-313-2003-5.
- Winarsi H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Kanisius. Yogyakarta.
- Yi Ma, Zhao Yicwn, Walker K, Robin and Berkowiltz A Gerald. Molecular Steps in The Immune Signaling Pathway Evoked by Plant Elicitor Peptides: Ca<sup>2+</sup> Dependent Protein Kinase, Nitric Oxide, and Reactive Oxygen, Species Are Downstream from The Early Ca<sup>2+</sup> Signal. 2013. *Plant Physiologi*. 163: 1459-1471.
- Zachary, J.F. dan M. D. McGavin. 2012. *Pathologic Basis of Veterinary Disease, Fifth Edition*. Elsevier, Inc. Missouri.
- Zalukhu, Phyma dan Pinzon (2016). *Proses Menua, Stres Oksidatif, dan Peran Antioksidan*. *CDK-245*, 43 (10): 733-6.