

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BIWA (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl)
TERHADAP PENURUNAN KADAR CREATINE KINASE-MB DAN LACTIC
ACID DEHYDROGINASE**

**THE EFFECT OF ETHANOLIC EXTRACT OF LOQUAT LEAVES (*Eriobotrya japonica*
(Thunb.) Lindl.) ON THE REDUCTION OF CREATINE KINASE-MB AND LACTIC
ACID DEHYDROGINASE LEVELS**

Dhea Nur Fadhilah^{1*}, Nur Irhamni Sabrina¹, Okpri Meila¹

¹Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

*Korespondensi: dheanurfadhilah@usk.ac.id

Submitted : February 23, 2026

Revised : March 5, 2026

Accepted : March 11, 2026

ABSTRAK

Daun biwa (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl) mengandung senyawa antioksidan yang memiliki efek anti-proliferatif, dan kardioprotektif. Aktivitas antioksidan flavonoid bersumber pada kemampuan mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek kardioprotektif ekstrak etanol daun biwa terhadap tikus jantan yang diinduksi doxorubisin.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium meliputi uji efek kardioprotektif menggunakan tikus jantan. Parameter yang diukur adalah kadar *Creatine Kinase MB* (CK-MB) dan *Lactic Acid Dehydroginase* (LDH). Tikus diinduksi dengan doxorubisin dengan dosis 5 mg/kg bb pada hari ke-7, ke-14, dan ke-21, diberi perlakuan ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb, 200 mg/kg bb, dan 250 mg/kg bb selama 21 hari dan dilakukan pengujian kadar CK-MB dan LDH pada hari ke-21 setelah pemberian ekstrak etanol daun biwa. Data dianalisis untuk mengetahui perbedaan kadar CK-MB dan LDH pada kelompok perlakuan, positif dan negatif.

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun biwa mampu menurunkan kadar CK-MB dan LDH dan aktivitas kardioprotektif maksimal, pada dosis 250 mg/kg. Kadar CK-MB kelompok kontrol negatif memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok normal, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa dosis 150 mg/kg bb, 200 mg/kg bb, dan 250 mg/kg bb memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok normal, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa dosis 150 mg/kg bb, 200 mg/kg bb, dan 250 mg/kg bb. Kesimpulan penelitian ini yaitu ekstrak etanol daun biwa memiliki efek kardioprotektif dengan menghambat kenaikan kadar CK-MB dan LDH pada tikus jantan yang diinduksi doxorubicin.

Kata kunci: *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl., *creatine kinase*, *lactic acid dehydroginase*

ABSTRACT

Loquat leaves (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.) contain antioxidant compounds with antiproliferative and cardioprotective effects. The antioxidant activity of flavonoids comes from the ability to donate hydrogen atoms or through their ability to chelate. This study aimed to determine the cardioprotective effect of loquat leaf ethanol extract on doxorubicin-induced male rats.

This study was a laboratory experimental study involving the evaluation of cardioprotective activity in male rats. The parameters measured were creatine kinase-MB (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) levels. The rats were induced with doxorubicin at a dose of 5 mg/kg body weight on days 7, 14, and 21, and were treated with loquat leaf ethanol extract at doses of 150 mg/kg body weight, 200 mg/kg body weight, and 250 mg/kg body weight for 21 days. CK-MB and LDH levels were measured on day 21 after administration of the loquat leaf ethanol extract. The data were analyzed to determine differences in CK-MB and LDH levels among the treatment, positive control, and negative control groups.

The results shows that biwa leaf ethanol extract is able to reduce CK-MB and LDH levels and maximum cardioprotective activity, at a dose of 250 mg/kg. The CK-MB levels of the negative control group had significant differences ($p < 0.05$) with the normal group, the positive control group, the biwa leaf ethanol extract treatment group at a dose of 150 mg/kg bb, 200 mg/kg bb, and 250 mg/kg bb had significant differences ($p < 0.05$) with the normal group, the positive control group, the biwa leaf ethanol extract treatment group at

a dose of 150 mg/kg bb, 200 mg/kg bb, and 250 mg/kg bb The conclusion of this study is that biwa leaf ethanol extract has a cardioprotective effect by inhibiting the increase in CK-MB and LDH levels in doxorubicin-induced male rats.

Keywords: *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl., creatine kinase, lactic acid dehydrogenase

PENDAHULUAN

Biwa (*Eriobotrya japonica*) yang dikenal dengan nama loquat merupakan salah satu tanaman buah dataran tinggi dan belum banyak dibudidayakan di Indonesia. Data dan informasi tentang tanaman biwa masih sangat minim, namun akhir-akhir ini buah biwa semakin banyak diminati oleh konsumen terutama dari etnis Cina. Biwa mengandung nilai gizi tinggi, daun dan bijinya mengandung khasiat obat. Daun biwa mengandung amygdalin (amygdalin dikenal sebagai anti kanker), triterpen, tanin dan flavonoid yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan buahnya (Sembiring, 2009).

Flavonoid sebagai salah satu kelompok senyawa fenolik yang banyak terdapat pada jaringan tanaman dan berperan sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan flavonoid bersumber pada kemampuan mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid mempunyai antioksidan yang beragam. Penelitian sebelumnya mengenai peranan flavonoid memiliki efek kardioprotektif dan aktivitas antiproliferatif serta efek kardioprotektif. Flavonoid pada daun biwa juga diketahui berfungsi sebagai anti-proliferatif. Fakta menunjukkan bahwa hampir semua komponen nutrisi yang diidentifikasi berperan sebagai agen protektif terhadap penyakit-penyakit tertentu dalam survei/penelitian mengenai diet (Sembiring, 2009).

Semua bagian dari loquat (*Eriobotrya japonica*), seperti buah, daun dan kulit telah dilaporkan memiliki manfaat kesehatan (Zar dkk., 2013). Daun kering biwa merupakan Traditional Chinese Medicines (TCM) yang digunakan untuk pengobatan bronkitis kronis, batuk, penyakit kulit, radang, dan diabetes (Uto dkk., 2017), dan beberapa aktivitas biologis lainnya seperti antioksidan, antidiabetes, efek anti kanker, serta meredakan gejala bronkitis kronis pada tikus (Huang dkk., 2006).

Ekstrak etanol daun biwa mengandung senyawa metabolit sekunder yang bersifat sebagai antioksidan (Pinem dan Lailatussyifa, 2017). Tingginya aktivitas antioksidan dikarenakan senyawa polifenol dalam ekstrak etanol menghasilkan aktivitas yang kuat dalam menangkap radikal bebas. Tingginya aktivitas antioksidan diduga berkaitan dengan kandungan senyawa polifenol dan flavonoid dalam ekstrak etanol yang memiliki kemampuan kuat dalam menangkap radikal bebas. Senyawa aktif yang diduga paling berperan dalam aktivitas antioksidan ekstrak daun biwa adalah asam klorogenat (*chlorogenic acid*), turunan *caffeoylquinic acid*, serta flavonoid seperti quercetin dan kaempferol. Selain itu, ekstrak daun biwa juga mengandung triterpenoid seperti ursolic acid dan oleanolic acid yang turut mendukung aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan kardioprotektif. Polifenol dan flavonoid memberikan kontribusi langsung terhadap efek antioksidan serta berperan dalam mencegah oksidasi lipid. Oleh karena itu, ekstrak etanol daun biwa memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan sebagai antioksidan, yang ditunjukkan oleh nilai IC₅₀ sebesar 56,59 µg/mL (Marianne, 2018).

Doxorubicin digolongkan sebagai antibiotika anthracycline. Kemoterapi kanker membutuhkan obat untuk menghambat laju pertumbuhan, atau membunuh sel dengan efek seminimal mungkin mempengaruhi sel host. Doxorubicin merupakan salah satu obat anti kanker terpenting dan banyak digunakan (Yassin, 2007). Doxorubicin mempunyai beberapa aksi sitotoksik dengan mengikat DNA dan menghambat sintesis DNA dan RNA, tapi sifat sitotoksik yang utama timbul dan dimediasi melalui efek pada topoisomerase II (DNA gyrase), dimana aktivitasnya sangat meningkat pada sel yang berproliferasi (Rang dkk, 2007). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun biwa terhadap kadar CK-MB dan LDH jantung pada tikus yang diinduksi doxorubicin.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode eksperimental. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas kardioproteksi ekstrak etanol daun biwa terhadap tikus jantan yang diinduksi oleh doxorubicin. Prosedur yang dilakukan meliputi pembuatan ekstrak etanol daun biwa, dan pengujian kardioprotektif ekstrak etanol daun biwa.

Alat

Alat- alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat bedah, alat-alat gelas laboratorium, aluminium foil, cawan porselin, spuit 1ml, spuit 3ml, oral sonde, blender, lemari pengering, mortir dan stamfer, neraca analitik, *rotary evaporator* (Haake D), timbangan hewan (presica), vortex, sentrifugator (velocity), microtube.

Bahan

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun biwa. Bahan bahan yang digunakan adalah Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Natur-E® soft capsule 100 IU (PT Darya-Varia Laboratoria Tbk., Indonesia), doxorubicin hydrochloride injection (PT CKD OTTO Pharmaceuticals, Indonesia), sodium carboxymethyl cellulose/CMC-Na (Sigma-Aldrich, Inc., United States), dan larutan fisiologis natrium klorida 0,9% (PT Otsuka Indonesia, Indonesia).

Prosedur Penelitian

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Biwa

Pembuatan ekstrak etanol daun biwa dilakukan secara perkolasi dengan cara sebanyak 350 g serbuk kering simplisia direndam dan diamkan dengan etanol 96% selama 3 jam. Dipindahkan massa tersebut sedikit demi sedikit ke dalam perkulator sambil tiap kali ditekan hati-hati, ditambahkan etanol teknis secukupnya sampai simplisia terendam dan diatas simplisia masih terdapat cairan penyari diatasnya, perkulator ditutup dengan aluminium foil dan dibiarkan selama 24 jam. Kemudian kran perkulator dibuka dan dibiarkan cairan ekstrak menetes dengan kecepatan 20 tetes per menit dan ditambahkan etanol teknis berulang-ulang secukupnya sehingga selalu terdapat cairan penyari sama dengan kecepatan tetesan perkolat. Pindahkan perkolat ke dalam tempat yang tertutup. Perkolasi dihentikan jika 500 ml perkolat yang keluar terakhir diuapkan, tidak meninggalkan sisa (Depkes RI, 1979). Perkolat yang diperoleh dipekatkan dengan alat rotary evaporator. Dikeringkan dengan freeze dryer selama lebih kurang 24 jam dan diperoleh ekstrak kental (Mukhrani, 2015).

Pembuatan Suspensi Na-CMC 0,5%

Pada pembuatan suspensi Na-CMC 0,5%, sebanyak 0,5 g Na-CMC ditaburkan dalam lumpang yang berisi 20 ml air suling panas. Didiamkan selama 15 menit lalu digerus hingga diperoleh massa yang transparan, lalu digerus sampai homogen, diencerkan dengan sedikit demi kemudian di add kan hingga garis tanda di dalam labu tentukur 100 ml. Suspensi ini digunakan sebagai pembawa ekstrak daun biwa. Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun biwa dilakukan dengan cara sebanyak 50 mg ekstrak etanol daun biwa dimasukkan ke dalam lumpang, kemudian masukkan suspensi Na CMC 0,5% sampai garis tanda (Zoltani dan Csaba, 2014).

Pengujian Efek Kardioprotektif

Pengujian efek Kardioprotektif meliputi penyiapan hewan percobaan, penyiapan suspensi Na-CMC 0,1%, penyiapan suspensi ekstrak etanol daun biwa, penyiapan Natur e®, pengujian kardioprotektif. Hewan yang digunakan adalah tikus jantan putih dengan berat 100-150 g dibagi 6 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus.

Kelompok I: kontrol normal, hewan uji tidak diberikan perlakuan apapun selama 21 hari tetapi makanan dan minuman diberikan secara secukupnya.

Kelompok II: kontrol negatif, hewan uji diberikan suspensi Na CMC 0,5% sekali sehari selama 21 hari berturut-turut diikuti pemberian Doxorubicin dosis 5 mg/kgbb secara i.p pada hari ke-7,14,21, 1 jam setelah pemberian Na CMC 0,5%, makanan dan minuman diberikan secara ad libitum (Barman dkk., 2013).

Kelompok III: kontrol positif, hewan uji diberikan natur e® 100 mg/kgbb (Ibrahim dkk., 2019) sekali sehari selama 21 hari berturut-turut diikuti pemberian Doxorubicin dosis 5 mg/kgbb pada hari ke-7,14,21, 1 jam setelah pemberian natur e®, makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok IV: hewan uji diberikan ekstrak stanol daun biwadosis 150 mg/kgbb sekali sehari selama 21 hari berturut-turut diikuti pemberian Doxorubicin dosis 5 mg/kgbb pada hari ke- 7,14,21. 1 jam setelah pemberian ekstrak etanol daun biwa dosis 150 mg/kgbb, makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok V: hewan uji diberikan ekstrak etanol daun biwa dosis 200 mg/kgbb sekali sehari selama 21 hari berturut-turut diikuti pemberian Doxorubicin dosis 5 mg/kgbb pada hari ke- 7,14,21, 1 jam setelah pemberian ekstrak etanol daun biwa dosis 200 mg/kgbb, makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Kelompok VI: hewan uji diberikan ekstrak etanol daun biwa dosis 250 mg/kgbb sekali sehari selama 21 hari berturut-turut diikuti pemberian Doxorubicin dosis 5 mg/kgbb pada hari ke- 7,14,21, 1 jam setelah pemberian ekstrak etanol daun biwa dosis 250 mg/kgbb, makanan dan minuman diberikan secara ad libitum.

Penyiapan Serum Darah

Pengambilan darah dilakukan 18 jam setelah pemberian Doxorubicin (Aziz dkk., 2021). Tikus dikorbankan dengan cara dislokasi leher kemudian dibedah dan darah diambil menggunakan spuit 1 ml langsung dari jantung tikus sebanyak 2 ml, dimasukkan kedalam *microtube* dan didiamkan \pm 30 menit. Darah *disentrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit untuk mendapatkan serum darah tikus (Arudha dkk., 2024).

Pemeriksaan Kadar CK dan LDH

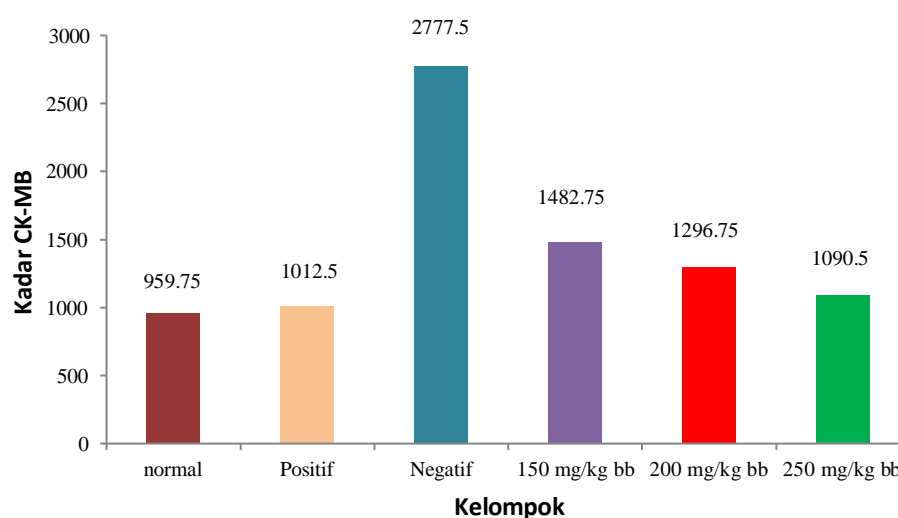
Serum yang digunakan untuk pemeriksaan LDH harus non-hemolisis. Kadar CK dan LDH serum diukur secara spektrofotometri menggunakan metode kinetik-UV pada panjang gelombang 340 nm. Pemeriksaan CK dilakukan dengan metode IFCC/NAC menggunakan working reagent dan serum, kemudian campuran diinkubasi pada 37°C dan perubahan absorbansi dibaca tiap 1 menit selama 3 menit (Chen dkk., 2025). Pemeriksaan LDH dilakukan dengan metode IFCC berdasarkan perubahan absorbansi NADH pada 340 nm secara kinetik. Hasil pemeriksaan CK dan LDH dinyatakan dalam U/L (Aydin dkk., 2019).

Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan program SPSS 17. Data hasil penelitian ditentukan homogenitas dan normalitasnya untuk menentukan analisis statistik yang digunakan. Apabila data berdistribusi normal dan homogen, maka analisis dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Jika diperoleh hasil yang signifikan, maka analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, dilakukan pemeriksaan kadar CK-MB dari darah tikus yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi efek kardioprotektif ekstrak etanol daun biwa (*Eriobotrya japonica*) terhadap tikus jantan yang diinduksi doksorubisin, sebuah agen kemoterapi yang diketahui menyebabkan kerusakan kardiotoksik. Penurunan kadar enzim *Creatine Kinase* (CK) dan *Lactic Acid Dehydrogenase* (LDH) digunakan sebagai parameter untuk mengukur tingkat kerusakan jantung yang disebabkan oleh doksorubisin. Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun biwa dengan dosis yang berbeda-beda diharapkan dapat menunjukkan adanya efek protektif terhadap peningkatan kadar enzim *Creatine Kinase* (CK) dan *Lactic Acid Dehydrogenase* (LDH).



Gambar 1. Diagram Batang Hasil Pengukuran CK-MB tikus jantan yang diinduksi DOX dan diberi ekstrak etanol daun biwa

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar CK-MB

Kelompok	Rata-Rata \pm SE (U/l)
Normal	959,75 \pm 25,061 ^a
Kontrol Negatif (Doxorubicin)	2777,5 \pm 93,560 ^{b,*}
Kontrol Positif (Natur e® 100mg/kg bb)	1012,5 \pm 65,819 ^a
Kelompok Perlakuan (Ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb)	1482,75 \pm 265,856 ^a
Kelompok Perlakuan (Ekstrak etanol daun biwa 200 mg/kg bb)	1296,75 \pm 250,957 ^a
Kelompok Perlakuan (Ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb)	1090,5 \pm 58,805 ^a

Keterangan:

a = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif

b = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif

* = berbeda signifikan dengan kelompok normal

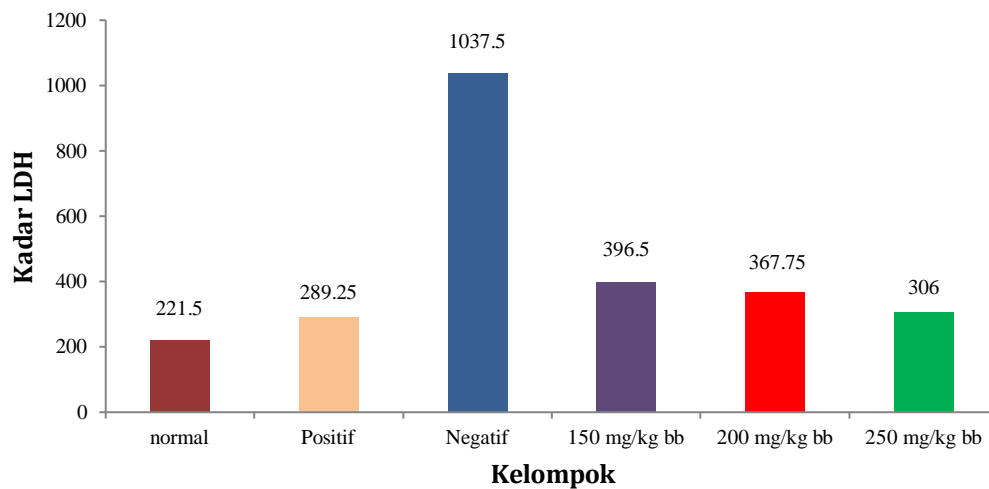
Berdasarkan hasil uji statistik, kadar CK-MB kelompok kontrol negatif (CMC Na 0,5%) memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok perlakuan lainnya. Sedangkan kadar CK-MB pada kelompok normal tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kontrol positif (Natur e®) 100 mg/kg bb, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 200 mg/kg bb, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb yang menunjukkan bahwa terdapat efek kardioprotektif.

Berdasarkan Tabel 1, diketahui rata-rata CK-MB yang tertinggi yaitu pada kelompok kontrol negatif sebesar 2777,5 U/Liter, dan kadar CK-MB yang terkecil pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa adalah kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb yaitu sebesar 1090 U/Liter. Selain itu dapat dilihat bahwa terjadi penurunan kadar CK-MB dengan pemberian Vitamin E, ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb, ekstrak etanol daun biwa 200 mg/kg bb, ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb. Dan dapat terlihat terjadi penurunan kadar CK-MB dengan meningkatkan dosis ekstrak etanol daun biwa.

Kelompok kontrol negatif yang diberi doxorubisin (2777,5 \pm 93,560) menunjukkan kadar CK-MB yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal (959,75 \pm 25,061), yang mencerminkan adanya kerusakan kardiotoxik akibat pengobatan doxorubisin. Hal ini mengindikasikan bahwa doxorubisin dapat menyebabkan peningkatan kadar CK, yang merupakan indikator adanya cedera pada otot jantung (Sutrisna, 2016). Kelompok kontrol positif, yang menerima natur e® 100 mg/kg bb, menunjukkan penurunan kadar CK-MB yang lebih baik (1012,5 \pm 65,819), meskipun masih lebih tinggi daripada kelompok normal. Natur e® diketahui memiliki sifat antioksidan yang dapat membantu melawan stres oksidatif dan mengurangi kerusakan sel. Kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol daun biwa pada dosis 150 mg/kg bb (1482,75 \pm 265,856), 200 mg/kg bb (1296,75 \pm 250,957), dan 250 mg/kg bb (1090,5 \pm 58,805) menunjukkan penurunan kadar CK-MB yang semakin mendekati nilai kelompok kontrol positif dan normal. Peningkatan dosis ekstrak etanol daun biwa sejalan dengan penurunan kadar CK-MB yang lebih signifikan, dengan dosis 250 mg/kg bb menghasilkan penurunan yang paling besar, yang menunjukkan bahwa ekstrak daun biwa memiliki potensi kardioprotektif yang kuat.

Temuan ini juga didukung oleh penelitian Chiang dkk. (2018) yang menunjukkan bahwa ekstrak daun *Eriobotrya japonica* pada tikus hipertensi spontan mampu memperbaiki fungsi jantung serta menekan apoptosis dan fibrosis miokard. Hasil tersebut memperkuat dugaan bahwa efek kardioprotektif daun biwa tidak hanya berkaitan dengan penurunan biomarker enzimatik, tetapi juga dengan perlindungan struktural dan seluler pada jaringan jantung (Vinson dkk., 1995). Dengan demikian, penurunan kadar CK-MB pada penelitian ini, terutama pada dosis 250 mg/kg bb, menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun biwa berpotensi mempertahankan integritas sel miokard dari kerusakan akibat doxorubisin. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan laporan Puri dkk. (2005) yang menunjukkan bahwa vitamin E dapat menurunkan kadar CPK-MB dan LDH pada tikus dengan kardiotoxikitas akibat doxorubisin. Kesamaan pola ini mendukung bahwa mekanisme proteksi yang terjadi kemungkinan berkaitan dengan aktivitas antioksidan, sehingga ekstrak etanol

daun biwa dapat menunjukkan efek yang mendekati vitamin E sebagai antioksidan pembanding (Danese dan Montagnana, 2016).



Gambar 2. Diagram Batang Hasil Pengukuran LDH tikus jantan yang diinduksi DOX dan diberi ekstrak etanol daun biwa

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar LDH

No.	Kelompok	Rata-Rata ± SE (U/I)
1.	Normal	221,5±50,770 ^a
2.	Kontrol Negatif (Doxorubicin)	1037,5±134,343 ^{b,*}
3.	Kontrol Positif (Natur e® 100mg/kg bb)	289,25±15,976 ^a
4.	Kelompok Perlakuan (ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb)	396,5±16,271 ^a
5.	Kelompok Perlakuan (ekstrak etanol daun biwa 200 mg/kg bb)	367,75±10,965 ^a
6.	Kelompok Perlakuan (ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb)	306±18,695 ^a

Keterangan :

a = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif

b = berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif

* = berbeda signifikan dengan kelompok normal

Berdasarkan hasil uji statistik, kadar LDH kelompok kontrol negatif (CMC Na 0,5%) memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok perlakuan lainnya. Sedangkan kadar LDH pada kelompok normal tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kontrol positif (Natur e®) 100 mg/kg bb, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 200 mg/kg bb, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb.

Berdasarkan Tabel 2, diketahui rata-rata LDH yang tertinggi yaitu pada kelompok kontrol negatif sebesar 1037,5 U/Liter, dan kadar LDH yang terkecil pada kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa adalah kelompok perlakuan ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb yaitu sebesar 306 U/Liter. Selain itu dapat dilihat bahwa terjadi penurunan kadar LDH dengan pemberian Vitamin E, ekstrak etanol daun biwa 150 mg/kg bb, ekstrak etanol daun biwa 200 mg/kg bb, ekstrak etanol daun biwa 250 mg/kg bb, dan dapat terlihat terjadi penurunan kadar LDH dengan meningkatkan dosis ekstrak etanol daun biwa.

Tabel menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam kadar LDH antara kelompok kontrol negatif yang diinduksi doksorubisin dan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun biwa. Kelompok kontrol

negatif yang diinduksi doksorubisin menunjukkan kadar LDH yang sangat tinggi ($1037,5 \pm 134,343$), yang menandakan adanya kerusakan kardiotoxik yang signifikan pada jantung. Kadar LDH yang tinggi ini merupakan indikator kerusakan sel-sel jantung yang disebabkan oleh peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) akibat penggunaan doksorubisin.

Kelompok kontrol positif yang diberi natur e[®] 100 mg/kg bb, yang berfungsi sebagai agen antioksidan, menunjukkan penurunan kadar LDH yang lebih baik ($289,25 \pm 15,976$). Meskipun kadar LDH pada kelompok kontrol positif masih lebih tinggi dibandingkan kelompok normal ($221,5 \pm 50,770$), penurunan ini menunjukkan bahwa natur e[®] dapat membantu mengurangi kerusakan oksidatif pada jantung (Jialal dan Sokoll, 2015). Kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol daun biwa pada dosis 150 mg/kg bb ($396,5 \pm 16,271$), 200 mg/kg bb ($367,75 \pm 10,965$), dan 250 mg/kg bb ($306 \pm 18,695$) juga menunjukkan penurunan kadar LDH yang sebanding dengan kelompok kontrol positif. Dosis yang lebih tinggi (250 mg/kg bb) memberikan penurunan kadar LDH yang paling signifikan, yang menunjukkan bahwa ekstrak daun biwa memiliki efek kardioprotektif dalam mengurangi kerusakan sel jantung yang diinduksi doksorubisin (Gao dkk., 2017).

Kenaikan kadar CK-MB dan LDH pada tikus disebabkan oleh kemampuan dari doksorubisin untuk merusak jantung akibat adanya efek radikal bebas dan adanya superoksida. Jantung adalah jaringan utama yang menjadi efek dari kerusakan akibat radikal bebas dan keberadaan ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Khalil dkk., 2015). Hal ini disebabkan oleh rendahnya jumlah enzim/molekul yang dapat menangkap radikal bebas. Di sisi lain, doksorubisin memiliki afinitas yang tinggi pada komponen fosfolipid pada membran mitokondria sel jantung yang berakibat akumulasi doksorubisin pada jaringan jantung (Lakshmi dkk., 2009).

Berdasarkan analisis data kadar CK-MB dan LDH yang dilakukan terhadap kelompok kontrol, dapat diketahui bahwa pemberian doksorubisin pada kelompok kontrol negatif menyebabkan kadar CK-MB dan LDH meningkat serta memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok normal. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Barman dkk (2013) yang menunjukkan peningkatan signifikan kadar CK-MB dan LDH pada tikus akibat pemberian doksorubisin.

Mekanisme kardioprotektif ekstrak etanol daun biwa (*Eriobotrya japonica*) dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui beberapa jalur biokimia dan fisiologis yang melibatkan penurunan stres oksidatif, pengurangan peradangan, dan perlindungan sel jantung. Doksorubisin, sebagai agen kemoterapi, diketahui dapat memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan, yang berkontribusi pada kerusakan oksidatif pada sel-sel jantung (Dulf dkk., 2024). Kerusakan oksidatif ini menyebabkan peningkatan kadar enzim *Creatine Kinase* (CK) dan *Lactic Acid Dehydrogenase* (LDH) yang berfungsi sebagai indikator cedera jantung. Ekstrak etanol daun biwa, yang kaya akan senyawa antioksidan seperti flavonoid dan polifenol, berpotensi untuk mengurangi stres oksidatif dengan cara bertindak sebagai scavenger ROS, sehingga mencegah kerusakan lebih lanjut pada sel-sel jantung (Ahmad dkk., 2021).

Selain itu, ekstrak daun biwa memiliki sifat anti-inflamasi yang dapat menekan respon peradangan yang dipicu oleh stres oksidatif. Doksorubisin juga diketahui dapat menginduksi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL-1 β), yang dapat memperburuk kerusakan jaringan jantung. Senyawa anti-inflamasi dalam ekstrak daun biwa dapat menurunkan tingkat sitokin ini, sehingga mengurangi peradangan dan mengurangi kerusakan sel jantung yang lebih lanjut (Ahmad dkk., 2021).

Ekstrak daun biwa juga berperan dalam melindungi mitokondria, yang merupakan organel utama yang terpengaruh oleh kerusakan oksidatif akibat doksorubisin. Mitokondria yang rusak dapat menyebabkan gangguan fungsi energi sel, yang memperburuk kerusakan jantung (Sun dkk., 2024). Ekstrak daun biwa dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dalam mitokondria, seperti *superoksida dismutase* (SOD) dan *glutathion peroksidase* (GPx), yang berfungsi untuk menetralkan ROS dan memperbaiki fungsi mitokondria, sehingga mendukung kelangsungan hidup sel-sel jantung (Barman dkk., 2013).

Selain itu, ekstrak daun biwa juga dapat mengaktifkan jalur Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), yang merupakan regulator utama respon antioksidan dalam sel. Aktivasi jalur ini meningkatkan ekspresi gen-gen yang mengkode enzim antioksidan, sehingga memperkuat pertahanan sel terhadap kerusakan oksidatif. Dengan mengurangi kerusakan seluler, ekstrak daun biwa membantu mengurangi tingkat apoptosis (kematian sel terprogram) yang terjadi pada sel-sel jantung yang terpapar doksorubisin (Jain dkk., 2018). Secara keseluruhan, mekanisme kardioprotektif ekstrak etanol daun biwa pada tikus yang diinduksi doksorubisin melibatkan pengurangan stres oksidatif, pengurangan peradangan, perlindungan mitokondria, dan peningkatan respon antioksidan seluler (Mythili dkk., 2015). Penurunan kadar CK-MB dan LDH yang signifikan pada kelompok perlakuan dengan ekstrak daun biwa mendukung temuan bahwa ekstrak ini dapat

melindungi jantung dari kerusakan yang diinduksi oleh doxorubisin melalui mekanisme biokimia yang kompleks (Jain dkk., 2018).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun biwa memiliki efek kardioprotektif dengan menghambat kenaikan kadar CK-MB dan LDH pada tikus jantan yang diinduksi doxorubisin pada hari ke-7, ke-14, dan ke-21. Dosis ekstrak etanol daun biwa yang mampu menghambat kenaikan kadar CK-MB dan LDH paling baik adalah pada dosis 250 mg/kg.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S., Mahmood, T., Kumar, R., Bagga, P., Ahsan, F., Shamim, A. 2021. Comparative evaluation of cardioprotective activity of Gala and Fuji apple juice against isoprenaline-induced cardiotoxicity in rats. *J Complement Integr Med*.
- Aydin, Ugur, Aydin, Sahin, dan Yardin M. 2019. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 15(1).
- Aziz, T. A., Sabri, M. I., Alabdullatif, H. M., & Alharthi, N. A. 2021. Cardioprotective effect of quercetin and sitagliptin in doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats. *Cancer Management and Research*.13: 2349–2357.
- Barman, N. R., Kar, P. K., Hazam, P. K., Pal, H. S., Kumar, A., Bhattacharya, S., dan Haldar, P. K. 2013. Cardioprotective effect of *Urtica parviflora* leaf extract against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Chinese Journal of Natural Medicine*. 11(1).
- Chen, Y., Wang, X., Zhang, Z. 2025. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity via Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Life Sciences*.
- Chiang J.T., Badrealam K.F., Sehibu M.A., Cheng S.F., Shen C.Y., Chang C.F., 2018. Anti-apoptosis and Anti-fibrosis Effects of *Eriobotrya japonica* in Spontaneously Hypertensives Rat Hearts. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(3).
- Danese dan Montagnana. 2016. An Historical Approach To The Diagnostic Biomarkers Of Acute Coronary Syndrome. *Annals Of Translational Medicine*. 4(10).
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia. Edisi Ketiga*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 744- 748.
- Dulf, P. L., Muntean, D., dan Pop, M. D. 2024. Mitigating doxorubicin-induced cardiotoxicity through quercetin supplementation in Wistar rats. *Antioxidants*. 13(9).1068.
- Gao M, Cheng Y, Zheng Y, Zhang W, Wang L, dan Qin L. 2017. Association of serum transaminases with short- and long-term outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 17(1): 1-8.
- Huang, Y., Li, J., Cao, Q., Yu, S.-C., Lv, X.-W., Jin, Y., Zhang, L., Zou, Y.-H., dan Ge, J.-F. 2006. Anti-oxidative effect of triterpene acids of *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. leaf in chronic bronchitis rats. *Life Sciences*. 78(23): 2749–2757.
- Jain PG, Mahajan UB, Shinde SD, dan Surana SJ. 2018. Cardioprotective role of FA against isoproterenol induced cardiac toxicity. *Mol Biol Rep*. 45(5): 1357–1365.
- Jialal I dan Sokoll LJ. 2015. Clinical utility of lactate dehydrogenase: A historical perspective. *Am J Clin Pathol*. 143(2): 158–159.
- Khalil MI, Ahmmed I, Ahmed R, Tanvir EM, Afroz R, dan Paul S. 2015. Amelioration of Isoproterenol-Induced Oxidative Damage in Rat Myocardium by *Withania somnifera* Leaf Extract. *Biomed Res Int*.
- Lakshmi, P. T., Sree, S. M., dan Reddy, M. D. 2009. Antidiabetic and antioxidant activities of *Vinca rosea* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 123(2): 302–309.
- Marianne, M., Septiani, R., dan Yuliana, Y. 2018. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.) terhadap DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 1(3): 086–089.
- Mukhriani. 2015. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 7(2): 361-367.
- Mythili, Sabesa, dan Malathi. 2015. Diagnostic Markers of Acute Myocardial Infarction. *Biomedical Reports*. 3: 743- 748.

- Pinem M.D., dan Lailatusyifa. 2017. Karakterisasi Tanaman Biwa di Sidikalang Kabupaten Dairi dan Kabanjahe, Sumatera Utara. *Prosiding*. Fakultas Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan.
- Puri, A., Maulik, S. K., Ray, R., dan Bhatnagar, V. 2005. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of vitamin E in doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats. *European Journal of Pediatric Surgery*. 15(6): 387–391.
- Rang H.P., Dale M.M., Rizter J.M., Moone P.K. 2007. *Pharmacology Fifth Edition*. Australia: Churchill Living Stone:698-699.
- Sembiring, S., 2009. Analisis Fungsi Tanaman Biwa Di Kabupaten Karo. *Tesis*. Medan:Fakultas Ekonomi dan Bisnis Universitas Sumatera Utara
- Sun, M. L., Zhang, J. Y., dan Li, Z. W. 2024. Reliability of metformin's protective effects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*. 15: 1435866.
- Uto, T., Tung, N. H., Nakajima, K., Ohta, T., Oiso, S., Kariyazono, H., dan Shoyama, Y. 2017. Bioactivities of *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. leaf and its triterpenes. *Journal of Pharmacognosy & Natural Products*. 3(1): 134.
- Vinson, Jang, Dabbagh, Serry, dan Cai. 1995. Plant Polyphenols Exhibit Lioprotein-Bound Antioxidant Activity Using an in Vitro Oxidation Model for Heart Disease. *J. Agric. Food. Chem.* 43: 2798-2799.
- Yassin, G. 2007. *Pharmacology*. 3rd ed. Philadelphia/Edinburgh: Mosby Elsevier.
- Zar, P. P. K., Sakao, K., Hashimoto, F., Morishita, A., Fujii, M., Wada, K., dan Hou, D.-X. 2013. Antioxidant and anti-inflammatory activities of loquat (*Eriobotrya japonica*) tea. *Functional Foods in Health and Disease*. 3(11): 447–461.
- Zoltani, dan Csaba K. 2014. *Biomarkers in Toxicology. Academic Press. Chapter 11. Cardiovascular toxicity biomarkers*. Amsterdam:Elsevier