

KAJIAN METODE ISOLASI JANTUNG HEWAN DALAM PENGUJIAN AKTIVITAS KARDIOTONIK SUATU SENYAWA

Nurike Susendi, Aliya Nur Hasanah, Sri Adi Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, Sumedang
45363, Indonesia

Email korespondensi: nurike16001@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 29/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Agen kardiotonik yang digunakan dalam terapi utama ialah glikosida jantung dan katekolamin tetapi kedua obat tersebut memiliki efek samping yang bahaya. Maka perlu dilakukan pengembangan obat baru yang memiliki efektivitas obat yang baik dan efek samping yang kecil. Dalam metode pengujian kardiotonik seringkali menggunakan metode *Isolated Heart Perfussion* dengan hewan percobaan yang berbeda. Artikel review ini akan membahas terkait pengujian aktivitas kardiotonik dan hewan uji yang sering digunakan. Metode isolasi jantung yang saat ini digunakan adalah *Langendroff method*, dan modifikasinya dalam hal larutan serta kondisi pengujian. Dalam metode *Langendroff* berbagai kondisi harus dijaga diantaranya pemberian oksigen, nutrisi, suhu, serta tekanan perfusi Hewan uji yang efektif dalam pengujian aktivitas kardiotonik ialah katak karena model jantungnya dapat menjelaskan banyak prinsip penting fungsi kardiovaskular.

Kata kunci: Kardiotonik, Isolasi Perfusi Jantung, *Langendroff method*

ABSTRACT

Cardiotonic agents used in the main therapy are cardiac glycosides and catecholamines, but both drugs have dangerous side effects. Then it is necessary to develop new drugs that have good drug effectiveness and small side effects. In cardiotonic testing methods often use the Isolated Heart Perfusion method with different experimental animals. This review article will discuss related testing of cardiotonic activity and commonly used test animals. The heart isolation method currently used is the Langendroff method, and its modification in terms of solution and test conditions. In the Langendroff method a variety of conditions must be maintained including giving oxygen, nutrition, temperature, and perfusion pressure. Test animals that are effective in testing cardiotonic activity are frogs because the heart model can explain many important principles of cardiovascular function.

Keywords: *Cardiotonic, Isolation of Cardiac Perfusion, Langendroff method*

Pendahuluan

Penyakit jantung merupakan salah satu penyebab penting kematian dini di negara maju. Sebagian besar lansia memiliki risiko komplikasi jantung. Ada berbagai jenis komplikasi jantung seperti iskemia, hipertensi, dan gagal jantung kongestif (Kasture dan Wadodkar, 2006). Gagal jantung adalah kondisi fungsi jantung yang tidak mampu

memompa darah dengan baik sehingga terjadi kekurangan aliran darah ke organ vital (Tendera, 2005).

Keadaan curah jantung yang rendah terjadi ketika efisiensi pemompaan jantung menjadi berkurang karena faktor-faktor yang merusak fungsi jantung. Sebaliknya, keadaan curah jantung yang tinggi terjadi ketika

pemompaan jantung menjadi meningkat secara signifikan untuk periode yang lama (Zdanowicz, 2002). Agen kardiotonik dapat meningkatkan output yang rendah dengan aksi stimulasi pada otot jantung yang dapat meningkatkan kekuatan kontraksi jantung tanpa meningkatkan penyerapan oksigennya (Kasture dan Wadodkar, 2006).

Agen kardiotonik ini bekerja untuk meningkatkan kecepatan denyut jantung. Agen yang digunakan sebagai terapi utama ialah glikosida jantung dan katekolamin. Namun, efek samping dari kedua obat tersebut berbahaya, efek samping dari glikosida jantung dapat menyebabkan keracunan dan keefektifan obat tersebut masih diragukan, sedangkan efek samping dari katekolamin dapat menyebabkan stres oksidatif yang parah di miokardium (Beller et al., 1987; Harada et al., 1993).

Berdasarkan pemaparan di atas sangat diperlukan pengembangan obat baru yang aman dan efektif untuk terapi gagal jantung, karena jantung merupakan organ yang sangat penting perannya dalam tubuh, maka dari itu perlu pengetahuan dan kajian metode yang efektif dalam pengujian kardiotonik. Metode yang digunakan dalam pengujian kardiotonik adalah dengan isolasi berbagai jantung hewan, contohnya yang sering digunakan dalam penelitian ialah katak, tikus, marmut dan kelinci. Dalam artikel review ini akan dibahas metode isolasi yang dilakukan dan jenis hewan uji serta cara penanganannya.

Bahan dan Metode

Dalam mereview artikel ini jurnal-jurnal yang didapat dari berbagai sumber seperti Google scholar, PubMed dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan yaitu “Cardiotonic methods”, “Isolated heart method”, “Isolated frog heart”, “Isolated rat heart”, “Isolated rabbit heart”, dan “Isolated guinea pig heart”.

Kriteria inklusi dan eksklusi dalam mereview artikel ini jurnal yang didapat pada pencarian sebanyak 43 jurnal. Dan jurnal inklusi yang termasuk sebanyak 20 jurnal dan jurnal eksklusi sebanyak 23 jurnal, alasan eksklusi jurnal tersebut karena tidak sesuai dengan pokok bahasan dalam review artikel.

Metode Isolasi Jantung

Pada pengujian kardiotonik sampai saat ini masih menggunakan metode isolasi jantung dengan metode *Langendroff*. Eksperimen pertama yang dilakukan dengan jantung perfusi buatan ini dilakukan oleh Wild dan Ludwig pada tahun 1846. Dalam eksperimental tersebut, jantung dari hewan yang dibunuh terhubung ke arteri karotis hewan donor yang masih hidup, untuk mempertahankan perfusi arteri koroner bagi penerima jantung (Zimmer, 1998).

Metode isolasi jantung ini dapat mereproduksi model untuk mempelajari spektrum biokimia yang luas, parameter fisiologis, morfologis, dan farmasi, termasuk analisis mekanika jantung intrinsik, metabolisme, dan respon pembuluh darah koroner. Hasil yang diperoleh di model ini tidak di bawah pengaruh sistem organ lain, konsentrasi plasma hormon atau ion dan

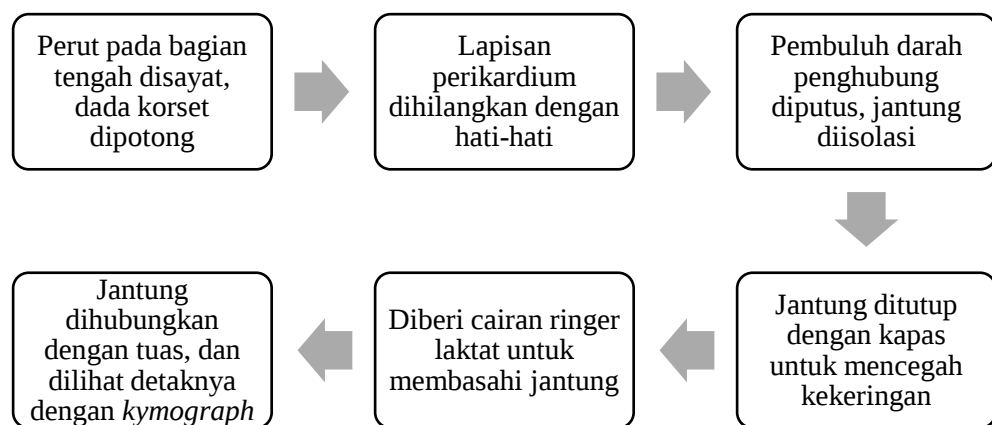
pengaruh sistem saraf otonom (Olejnickova, 2015).

Pada metode pengujian kardiotonik hanya menggunakan metode isolated perfused heart dengan *Langendorf method*, hewan uji yang sering digunakan untuk uji kardiotonik diantaranya ialah kodok, kelinci, marmut dan tikus. Pada dasarnya metode yang digunakan sama, tetapi dari segi penangannya berbeda, berikut merupakan prosedur metode isolasi jantung dari berbagai hewan uji :

1. *Isolated frog heart perfussion*

Model isolasi jantung katak ini merupakan metode yang pertama kali

dikembangkan, setelah metode isolasi pada jantung katak ini berhasil percobaan ini diikuti dengan hewan mamalia yang menjadi hewan uji. Perlu diketahui bahwa katak memiliki anatomi yang berbeda dari manusia, jantungnya hanya terdiri dari tiga ruang yaitu dua atrium dan satu ventrikel tunggal dan tidak memiliki pembuluh darah koroner sistem, dengan demikian pertukaran metabolit dan gas dari darah untuk jaringan otot jantung dicapai dengan difusi. Parameter yang dicatat dari jantung katak perfusi terisolasi: denyut jantung, peredaran darah, tekanan dan suhu serum beredar (Skrzypiec-Spring, 2007). Dan berikut merupakan tahap-tahap yang dilakukan untuk mengisolasi jantung katak :

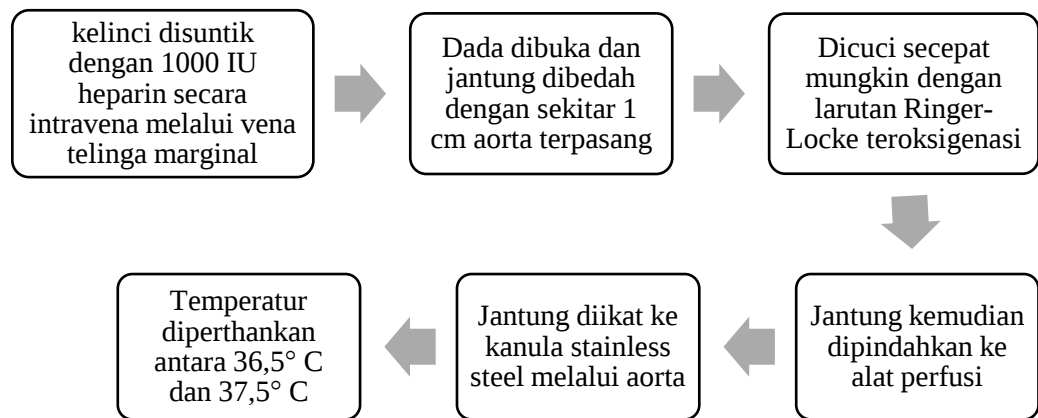


(Rao et al., 2013; GY, Dama, 2011).

2. *Isolated rabbit heart perfussion*

Metode isolasi kelinci ini dalam hal penanganan hewan tersebut lebih sulit dibandingkan dengan katak. Prinsip umum dari metode isolasi jantung adalah untuk mengantarkan darah ke dalam jantung melalui kanula dimasukkan dan dipasang pada ascending aorta. Aliran retrograde di aorta menutup selebaran katup aorta, yang tidak

mengizinkan cairan perfusi masuk ke ventrikel kiri. Akibatnya, seluruh perfusi memasuki arteri koroner melalui ostia di akar aorta. Setelah melewati sirkulasi koroner perfusi terkuras ke atrium kanan melalui sinus koroner (Langendrof, 1898). Berikut tahapan dalam isolasi jantung kelinci :

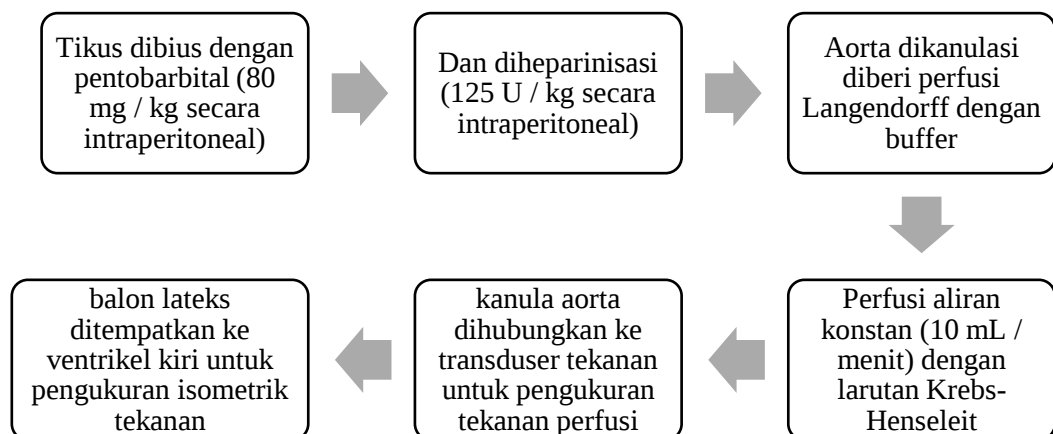


(Chlopicki et al., 2003; Shatoor, 2012).

3. *Isolated rat heart perfussion*

Metode isolasi hewan pengerat seperti tikus dan marmut ini lebih disukai karena memiliki harga yang relatif murah serta untuk menjaga dan dalam hal pengembangbiakannya pun mudah dibandingkan dengan kelinci, dalam tahapan penanganan pembelahan

punlebih mudah karena memiliki ukuran yang leih kecil dibanding dengan kelinci Prinsip yang digunakan dalam metode isolasi jantung sama seperti kelinci (Hearse, 2000). Dan berikut tahap-tahap dalam pengisolasian jantung tikus :



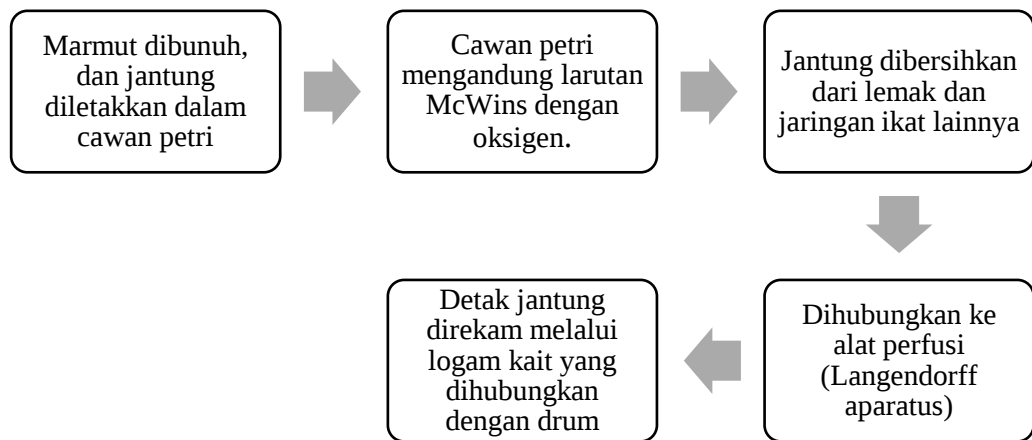
(Oztruk et al., 2010; Duan et al., 2008).

4. *Isolated Guinea pig heart perfussion*

Metode isolasi jantung pada marmut ini sama penangananya seperti tikus karena sama-sama dari golongan hewan pengerat, tetapi pada isolasi jantung marmut ini sedikit ada perbedaan dimana jantung yang telah diambil

dimasukkan terlebih dahulu kedalam cawan petri yang berisi larutan Mc Wins dengan oksigen, tetapi pada tahap selanjutnya sama dengan metode isolasi jantung pada sebelumnya yaitu dengan metode *Langendorff*.

Dan berikut tahapan dalam pengisolasian jantung marmut :



(Haq et al., 2012; Irie et al., 2009).

Dalam tahapan – tahapan yang dipaparkan melalui diagram di atas yang mengenai metode isolasi jantung pada berbagai hewan uji ini semua menggunakan metode Langendorff. Metode Isolasi jantung ini merupakan eksperimen yang memiliki tingkat reproduksibilitas dan komparabilitas yang tinggi dari data yang diukur. Serta dalam melakukan tahapan-tahapan metode isolasi pada berbagai model jantung hewan juga dapat mempelajari berbagai kondisi dan gangguan yang akan terjadi dalam hal penanganannya dan tahap pembelahan badan hewan (Zimmer, 1998).

Kendala yang biasa terjadi dalam metode isolasi jantung ini adalah pada persiapan jantung sebelum dimasukkan pada alat, pemindahan jantung pada alat yang digunakan harus dilakukan dengan cepat untuk menghindari cedera iskemik dan penipisan ATP dalam jaringan (Doring dan Dehnert, 1987). Lalu, tahapan eksperimental harus dilakukan secara cermat dan optimal. Serta dalam menjaga kondisi pemberian oksigen,

nutrisi, suhu, serta tekanan perfusi harus tepat. Kondisi-kondisi tersebut harus selalu dipastikan selama percobaan untuk mendapatkan hasil yang tepat (Stenslokken et al., 2009).

Pertimbangan dalam pemilihan hewan uji yang digunakan dalam metode isolasi jantung ini dilihat dari segi penanganan, pemeliharaan, dan hal yang didapat setelah eksperimen dilakukan. Katak dalam segi penanganan dan pemeliharaan mudah serta sederhana. Selain penanganan dan pemeliharaan yang mudah dan sederhana, katak juga seringkali digunakan karena model jantungnya dapat menjelaskan banyak prinsip penting fungsi kardiovaskular, walaupun memang dalam pengujian kardiotonik yang dilihat hanya detak dan ritme jantung hewan tersebut. Tetapi, model jantung katak dapat mengetahui peran kalsium ion dalam kontraksi jantung, periode refraktori, dan otomasi jantung. Selain kodok hewan yang digunakan adalah kelompok hewan pengerat, contohnya tikus, kelinci, hamster dan marmut. Hewan-

hewan disukai karena harganya yang relatif murah dari segi pemeliharaan dan biaya pengembangbiakan, tetapi diantara hewan tersebut yang sedikit sulit ialah kelinci. Selain penanganannya dalam hal manipulasi pun mudah pada hewan jenis pengerat ini. Tetapi, kekurangan dari hewan yang berukuran kecil ini tidak menunjukkan perkiraan karakteristik hemodinamik manusia karena dari ukuran jantung pun jauh berbeda (Hearse dan Sutherland, 2000).

Simpulan

Dalam pengujian aktivitas kardiotonik suatu senyawa dapat digunakan metode isolasi jantung dengan *Langendorf method*, hewan uji yang dinilai cocok untuk pengujian kardiotonik adalah kodok dari segi pemeliharaan dan penanganannya mudah, serta model jantung kodok dapat menjelaskan banyak prinsip penting fungsi kardiovaskular, pada pengujian kardiotonik ini hanya melihat detak dan ritme jantung, tetapi pada jantung kodok ini dapat mengetahui fungsi lain diantaranya dapat mengetahui peran kalsium ion dalam kontraksi jantung, periode refraktori, dan otomatisasi jantung.

Daftar Pustaka

- Beller, G.A., Smith, T.W., Abelman, W.H., Harber, E. and Hood, W.B. 1987. Digitalis intoxication A prospective clinical study with serum level correlations. *N Eng J Med*. 284: 989.
- Chlopicki, S., Kozlovski, V.I., and Geygowski, R.J. 2003. Clonidine-induced coronary vasodilation in isolated guinea pig heart is not mediated by endothelial α_2 adrenoceptors. *J. Physiol. Pharmacol*. 54: 511-521.
- Doring, H.J., dan Dehnert, H. 1987. *The isolated perfused heart according to Langendorff*. Achem: BVM Biomesstechnic.
- Duan, Q., Xu, Y., Marck, P.V., Kalisz, J., Morgan, E.E., dan Pierre, S.V. 2008. Preconditioning and Postconditioning by Cardiac Glycosides in the Mouse Heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 71: 95–103.
- GY, D., Tare, H.L., Gore, M.S., Shende, V.S., Deore, S.R., Khandagale, S.T. and Kandekar, A.E. 2011. Comparative Cardiotonic Activity of Helicteres Isora with Digoxin on Isolated Frog Heart. *International Journal of Preclinical and Pharmaceutical Research*. 2(2): 81-86.
- Haq, A.M., Huque, M.M., Chaudhury, S.A.R. and Haque, M.N., 2012. Cardiotonic effects of Terminalia arjuna extracts on guinea pig heart in vitro. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 7(3): 164-168.
- Harada, K., Futaka, Y., Miwa, A., Kaneta, S., Rukushima, H., and Ogawa, N. 1993. Effect of KRN 2391 a novel vasodilator, on various experimental Animals models in rats. *Jpn J Pharmacol*. 35.
- Hearse, D.J., dan Sutherland, F.J. 2000. Experimental models for the study of cardiovascular function and disease. *Pharmacol Res*. 41: 597–603.
- Irie, K., Sato, T., Tanaka, I., Nakajima, J.I., Kawaguchi, M. and Himi, T., 2009. Cardiotonic effect of Apocynum venetum L. extracts on isolated guinea pig atrium. *Journal of natural medicines*. 63(2): 111-116.
- Kasture, A.V., Wadodkar, S.G. 2006. *Pharmaceutical Chemistry-II*. 15th edition. Pune, India: Nirali Pra-kashani.
- Langendorff, O. 1898. Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Pflügers Archiv*. 61: 291–332.
- Lelovas, P.P., Kostomitsopoulos, N.G. and Xanthos, T.T. 2014. A comparative anatomic and physiologic overview of

- the porcine heart. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 53(5): 432-438.
- Olejnickova, V., Novakova, M. and Provaznik, I. 2015. Isolated heart models: cardiovascular system studies and technological advances. *Medical & biological engineering & computing*. 53(7): 669-678.
- Ozturk, T., Gok, S., and Nese, N., 2010. Levosimendan attenuates reperfusion injury in an isolated perfused rat heart model. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 24(4): 624-628.
- Rao, K.S., Nagaiah, A., Kumar, G.D., Saiprasanth, L., and Kumar, R.D. 2013. Cardiotonic activity of aqueous flower extract of *Bougainvillea glabra*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 3: 513-517.
- Shatoor, A.S. 2012. Cardio-tonic effect of the aqueous extract of whole plant of *Crataegus aronia* syn: *azarolus* (L) on isolated rabbits heart. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 6(26): 1901-1909.
- Stenslokken, K.O., Rutkovskiy, A., Kaljusto, M.L., Hafstad, A.D., Larsen, T.S., and Vaage, J. 2009. Inadvertent phosphorylation of survival kinases in isolated perfused hearts: a word of caution. *Basic Res Cardiol*. 104: 412–423.
- Skrzypiec-Spring, M., Grotthus, B., Szeląg, A., and Schulz, R. 2007. Isolated heart perfusion according to Langendorff Still viable in the new millennium. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 55(2): 113–126.
- Tendera, .M. 2005. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *European Heart Journal Supplements*. 7: J5–J9.
- Zdanowicz, M.M. 2002. Congestive Heart Failure. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 66: 180-185.
- Zimmer HG. 1998. The isolated perfused heart and its pioneers. *News Physiol Sci*. 13: 203-210.