

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Doksorubisin (DOX) digunakan dalam pengobatan tumor padat termasuk kanker payudara, karsinoma kandung kemih, kanker paru-paru, karsinoma tiroid, sarkoma jaringan lunak dan osteogenik, neuroblastoma dan tumor Wilms; limfoma ganas pada tipe Hodgkin dan tipe non Hodgkin; dan leukemia limfoblastik akut (*American Society of Health-System Pharmacists, 2002*). Mekanisme aksi DOX sebagai agen sitotoksik melalui interkalasi DNA secara langsung mempengaruhi transkripsi dan replikasi, menghambat topoisomerasi II yang merupakan enzim yang berfungsi untuk replikasi dan perbaikan DNA sehingga dapat menyebabkan apoptosis, pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion serta pembentukan radikal bebas pada sel normal maupun sel kanker melalui radikal semiquinon yang bereaksi dengan oksigen (*Brunton et al., 2005*). Penggunaan DOX memiliki efek samping seperti mielosupresi berat, anemia, trombopenia, leukopenia, kardiomiopati, perubahan EKG, alopesia reversibel, gangguan gastrointestinal, stomatitis, esofagitis, nefropati (*Anonim, 2017*). DOX menginduksi terjadinya apoptosis dan nekrosis pada jaringan normal sehingga menyebabkan toksisitas di hati. Jaringan normal terjadi pada sel normal seperti sel vero (*Tacar et al., 2012*).

Efek hepatotoksik DOX terlihat adanya peningkatan yang signifikan enzim *aspartat aminotransferase* (AST) dan *alanin aminotransferase* (ALT) dalam serum setelah 14 hari perlakuan pada tikus (Ekowati *et al.*, 2013). Mekanisme DOX menyebabkan hepatotoksisitas melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS). ROS menyebabkan kerusakan DNA, produksi lipid peroksidasi, penurunan glutasi tereduksi (GSH) dan menyebabkan proses oksidatif menjadi tidak seimbang. Kelebihan produksi ROS dapat mengakibatkan aktivasi IKB kinase (IKK) melalui penghambatan fosforilasi sehingga dapat mengaktivasi faktor kappaB (NFkB). NFkB kemudian mengaktifkan sitokin pro-inflamasi sehingga terjadi apoptosis. Mekanisme lain DOX dapat menyebabkan hepatotoksik dengan menurunkan senyawa anorganik fosfat baik ADP, ATP dan AMP sehingga menyebabkan kondisi patologis di sel hepatosit terganggu (Tacar *et al.*, 2012). Efek toksisitas akibat pembentukan radikal bebas dari DOX diminimalkan oleh adanya pertahanan enzimatik dalam sel seperti superoksida dismutase dan katalase namun dapat ditambahkan dengan antioksidan eksogen (Brunton *et al.*, 2005). Sehingga dibutuhkan terapi adjuvan untuk meminimalkan efek hepatotoksik akibat pemberian DOX.

Efek hepatotoksik DOX dapat diatasi dengan pemberian herbal yang memiliki aktivitas antioksidan, contohnya bayam merah. Menurut penelitian Al-Dosari (2010) dan Aneja *et al* (2011) hasil skrining fitokimia bayam merah yang diekstraksi menggunakan etanol menunjukkan adanya tannin, saponin, flavonoid, sterol, fenolik, triterpen, alkaloid, karbohidrat, glikosida, protein dan asam amino.

Penelitian Salim dan Maiza (2016) menyatakan bahwa infusa daun bayam merah memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dengan nilai IC_{50} berada pada konsentrasi 28,93 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol bayam merah memiliki aktivitas antioksidan serta kadar flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak etanol bayam hijau (Putra, 2015). Mekanisme Flavonoid sebagai antioksidan berhubungan dengan kemampuannya mendonorkan atom hidrogen pada radikal bebas sehingga radikal bebas dapat berkurang (Sandhar *et al.*, 2011). Hasil penelitian Wiyasihati dan Wigati (2016) menyatakan pemberian jus bayam merah dapat meningkatkan Superoksida Dismutase (SOD) dan juga menurunkan malondialdehid (MDA) pada mencit yang dipapar timbal asetat. Penelitian Al-Dosari (2010) dan Aneja *et al* (2013) menunjukkan bahwa EEDBM dan ekstrak air akar bayam merah memiliki aktivitas hepatoprotektif yang diinduksi CCl_4 dan paracetamol.

Penelitian dari bahan alam lain menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas hepatoprotektif. Menurut penelitian Raskovic *et al* (2011) dan Hozayen *et al* (2014) menyebutkan bahwa silimarin dari tanaman *Silybum marianum* dan rutin juga hesperidin yang merupakan flavonoid mampu memberikan efek hepatoprotektif terhadap penggunaan DOX.

Berdasarkan pemaparan di atas, adanya kandungan senyawa flavonoid dan aktivitas antioksidan dalam daun bayam merah maka daun bayam merah diduga memiliki efek hepatoprotektif, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan apakah EEDBM dapat meminimalkan efek hepatotoksisitas akibat penggunaan DOX.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah ekstrak etanol daun bayam merah mampu menghambat efek hepatotoksik pada tikus yang diinduksi doksorubisin?
2. Dosis berapakah dari ekstrak etanol daun bayam merah yang memiliki efek hepatoprotektif optimal ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Membuktikan bahwa ekstrak etanol daun bayam merah mampu menghambat efek hepatotoksik pada tikus yang diinduksi doksorubisin.
2. Mengetahui dosis optimal dari ekstrak etanol daun bayam merah dalam menghambat efek hepatotoksik.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah dari ekstrak etanol daun bayam merah sebagai agen hepatoprotektif untuk mengurangi efek samping doksorubisin. Diharapkan dapat diterapkan sebagai terapi adjuvan kokemoterapi yang bersumber dari herbal.

E. TINJAUAN PUSTAKA

1. Bayam Merah

Bayam (*Amaranthus spp.* L.) memiliki sekitar 60 jenis, yang masing-masing jenisnya mempunyai daerah sebar yang sangat luas karena mampu hidup di ekosistem yang beragam (Hadisoeganda, 1996).

a. Klasifikasi tanaman bayam merah

Menurut klasifikasi dalam tata nama (sistematika) tumbuhan, tanaman bayam merah termasuk ke dalam :

Kerajaan	: Plantae
Sub Kerajaan	: Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Hamamelidae
Bangsa	: Caryophyta
Suku	: Amaranthaceae
Marga	: Amaranthus
Jenis	: <i>Amaranthus tricolor</i> L. (Dalimartha, 2008).

b. Morfologi tanaman

Tanaman bayam merah memiliki ukuran daun yang bervariasi mulai dari 16,3 cm² hingga 62,3 cm² (Shukla *et al.*, 2006). Bayam merah memiliki bentuk batang yang tegak atau menaik, memiliki cabang yang pendek, cabang berasal dan

dari pertengahan batang, daun tanaman bayam merah berbentuk oval atau bulat dan memiliki bunga yang bersifat uniseksual. Benih bayam merah berwarna coklat kehitaman dan mengkilap (Das, 2013). Morfologi tanaman bayam merah dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Morfologi tanaman bayam merah (Koleksi pribadi, 2017)

c. Kandungan kimia dan khasiat tanaman bayam merah

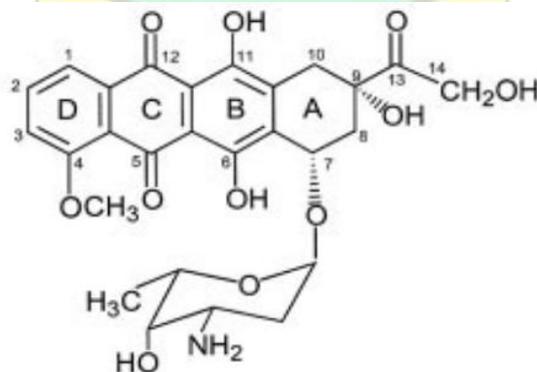
Kandungan kimia dalam daun bayam merah adalah *alanine, arginin*, asam askorbat, *aspartic acid, kalsium, karbohidrat, betakaroten, copper, cystine, fat, serat, folacin*, asam glutamat, *glycine, histidine, iron, isoleucine, leucine, lysine, magnesium, methionine, niacin, phenylalanine, phosphorus, potasium, proline, tyrosine, valine* dan zat besi (Stephen and Suresh, 2015). Hasil skrining fitokimia bayam merah yang diekstraksi menggunakan etanol menunjukkan adanya tannin, saponin, flavonoid, sterol, fenolik, triterpen, alkaloid, karbohidrat, glikosida, protein dan asam amino (Al-Dosari, 2010; Aneja *et al.*, 2011).

Daun bayam merah mengandung flavonoid seperti flavon sehingga memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Alam *et al.*, 2013). Penelitian Bihani *et al* (2013) dan Clemente and Desai (2011) menyatakan bahwa ekstrak hidroalkoholik dan EEDBM telah menunjukkan aktivitas farmakologi, yaitu sebagai antiinflamasi dan antidiabetes.

2. Doksorubisin

DOX merupakan golongan antibiotik antrasiklin yang diisolasi dari jamur *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (Brunton *et al.*, 2008). DOX digunakan dalam pengobatan tumor padat termasuk kanker payudara, karsinoma kandung kemih, kanker paru-paru, karsinoma tiroid, sarkoma jaringan lunak dan osteogenik, neuroblastoma dan tumor Wilms; limfoma ganas pada tipe Hodgkin dan tipe non Hodgkin; dan leukemia limfoblastik akut (*American Society of Health-System Pharmacists*, 2002).

Struktur DOX memiliki dua bagian yaitu bagian gula dan bagian aglikon. Bagian aglikon DOX terdiri dari cincin tetrasiklik dengan bagian kuinon-hidroksi yang berdekatan pada cincin C-B, pada cincin D C-4 memiliki cabang metoksi dan rantai samping pendek pada C-9 dengan karbonil pada C-13. Bagian gula yang disebut daunomisin, diikat secara glikosidik dengan C-7 cincin A dan terdiri dari 3-amino-2,3,6-trideoksi-Lfukosil (Minotti *et al.*, 2004). Struktur DOX dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Struktur Doksorubisin (Minotti *et al.*, 2004)

Berbagai penelitian mengenai mekanisme kerja DOX telah dilakukan. Antibiotik antrasiklin seperti DOX memiliki mekanisme aksi sebagai agen sitotoksik melalui interkalasi DNA secara langsung mempengaruhi transkripsi dan replikasi, menghambat topoisomerasi II yang merupakan enzim yang berfungsi untuk replikasi dan perbaikan DNA sehingga dapat menyebabkan apoptosis, pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion serta pembentukan radikal bebas pada sel normal maupun sel kanker melalui radikal semiquinon yang bereaksi dengan oksigen (Brunton *et al.*, 2005). Mekanisme lain DOX kemungkinan diperantarai oleh konversi metabolik DOX menjadi doksorubisinol yang melibatkan berbagai enzim antara lain karbinol reduktase. Mekanisme utama toksisitas doksorubisinol terjadi karena interaksinya dengan besi dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak makromolekul sel (Minotti *et al.*, 2004).

Berdasarkan petunjuk pemakaian obat, efek samping penggunaan DOX antara lain mual, muntah, *alopecia* (kerontokan rambut), gangguan irama jantung dan *neutropenia* (penurunan jumlah sel darah putih) (Susan, 2009). Manifestasi klinik lain yang ditimbulkan akibat penggunaan DOX adalah hipertensi dan tromboemboli (Bovelli *et al.*, 2010). Penggunaan DOX juga memiliki kemungkinan terjadi resistensi (Smith *et al.*, 2006), terjadinya apoptosis dan nekrosis pada jaringan normal sehingga menyebabkan toksisitas di hati (Tacar *et al.*, 2012).

Mekanisme DOX menyebabkan hepatotoksitas melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS). ROS menyebabkan kerusakan DNA, produksi lipid

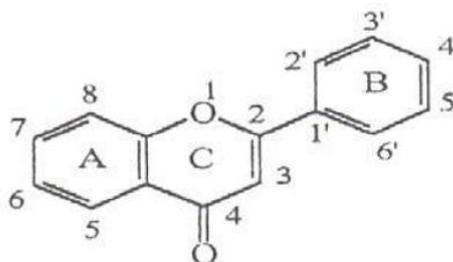
peroksidasi, penurunan glutasi tereduksi (GSH) dan menyebabkan proses oksidatif menjadi tidak seimbang. Kelebihan produksi ROS dapat mengakibatkan aktivasi IKB kinase (IKK) melalui penghambatan fosforilasi sehingga dapat mengaktifkan faktor kappaB (NFkB). NFkB kemudian mengaktifkan sitokin pro-inflamasi sehingga terjadi apoptosis. Mekanisme lain DOX dapat menyebabkan hepatotoksik dengan menurunkan senyawa anorganik fosfat baik ADP, ATP dan AMP sehingga menyebabkan kondisi patologis di sel hepatosit terganggu (Tacar *et al.*, 2012).

Pemberian DOX dalam plasma pada pasien dengan gangguan fungsi hati akan meningkatkan hepatotoksik DOX. Sebelum pemberian DOX, disarankan agar melakukan tes fungsi hati, termasuk AST, ALT, ALP dan bilirubin. Dosis DOX harus dikurangi pada pasien dengan gangguan fungsi hati (*American Society of Health-System Pharmacists*, 2002).

3. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman (Rajalakshmi dan Narasimhan, 1985). Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia $C_6-C_3-C_6$ (White dan Y. Xing, 1951; Madhavi *et al.*, 1985; Maslarova, 2001) (Gambar 3). Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya (Hess, 1975). Sistem penomoran

digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya (Cook dan Samman, 1996). Struktur flavonoid dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur Flavonoid (Cuppert *et al.*, 1954)

Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas antioksidatif flavonoid sebagai salah satu kelompok antioksidan alami yang terdapat pada sereal, sayur-sayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Cuppert *et al.*, 1954).

Menurut penelitian Mismisuraya *et al* (2015) menyatakan bahwa senyawa fitokimia dapat berkontribusi sebagai hepatoprotektif yang berasal dari senyawa fenolik (flavanolignans, lignin, fenolik, flavonoid) dan terpenoid (lactoc diterpenic, glikosida triterpenic, glikosida irridoid, triterpen). Senyawa lain seperti silymarin dari *Silybum marianum*, andrografolida dan neoandrographolide dari *Andrographis paniculata*, picroside dan kutkoside dari *Picrorrhiza kurroa*, phyllanthin dan glycyrrhizin dari *Phyllanthus niruri*, glycyrrhizin dari *Glycyrrhiza*

glabra dikenal untuk bertindak sebagai agen hepatoprotektif (Negi *et al.*, 2008). Uji fitokimia yang telah terbukti sebagai antioksidan, antiviral, antifibrotik atau sifat anti kanker, dapat berfungsi sebagai senyawa utama untuk pengembangan lebih lanjut sebagai obat hepatoprotektor (Girish *and* Pradhan, 2008).

Selain efek hepatoprotektif, telah banyak pula hasil penelitian yang menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas-aktivitas lain, seperti *anticancer*, antibakteri dan antivirus. Hasil penelitian Bracke *et al.*, (1994) menyatakan bahwa *tangeretin*, suatu senyawa flavonoid yang terdapat pada citrus, dapat menghambat sel tumor manusia. Flavonoid *tricyclic* memiliki aktivitas antibakteri yang cukup kuat terlihat adanya penghambatan pertumbuhan bakteri dan dapat membunuh sel bakteri *Staphylococcus aureus* (Babii *et al.*, 2016). Penelitian Versiati *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang *Eucalyptus globulus*, fraksi diklorometana, fraksi etil asetat dan fraksi butanol aktif sebagai antihepatitis C terhadap virus JFH1a strain 2a dengan IC.

4. Hepatotoksik

Hepatotoksik akibat obat termasuk relatif jarang, namun jika terjadi akan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Banyak obat yang diduga mengakibatkan masalah pada hati dan spektrum hepatotoksisitas akibat obat sangatlah luas. Rentang spektrum ini dapat dimulai dari perubahan *reversible* yang *asimptomatis* pada tes fungsi hati sampai dengan nekrosis hati akut yang fatal, tetapi yang paling sering terjadi adalah *jaundice* dan hepatitis (Aslam dkk., 2003).

Mekanisme kerusakan hati akibat obat dapat dibagi menjadi hepatotoksisitas intrinsik dan hepatotoksisitas idiosinkratik. Hepatotoksisitas intrinsik dapat diprediksi, tergantung dosis dan melibatkan mayoritas individu yang menggunakan obat dalam jumlah tertentu. Rentang waktu mulainya pengobatan dan timbulnya kerusakan hati sangat bervariasi (mulai dari beberapa jam sampai beberapa minggu). Hepatotoksisitas idiosinkratik dapat terkait dengan hipersensitivitas terhadap obat ataupun kelainan metabolisme. Respon ini tidak dapat diprediksi dan tidak tergantung pada dosis obat yang diberikan. Masa inkubasi bervariasi, biasanya berminggu-minggu atau berbulan-bulan (Aslam dkk., 2003). Kerusakan hati yang terus-menerus hingga *irreversible* merupakan efek samping dari terapi DOX.

Pada umumnya hepatotoksisitas akibat obat memberikan prognosa yang baik ketika obat penyebabnya dihentikan, tetapi prognosa itu sendiri sebenarnya dipengaruhi oleh tipe kerusakan hati, lamanya keadaan tersebut dan apakah kerusakan hati tersebut *irreversible* (Aslam dkk., 2003). Terdapat peningkatan proses apoptosis di jaringan hati setelah pemberian dosis tunggal adriamisin (Pedrycz *et al.*, 2004). Toksisitas pada hepar dapat dievaluasi melalui pengukuran kadar serum ALT, AST dan *Gama Glutamil Transferase* (GGT). Beberapa biomarker yang dapat digunakan untuk mengetahui efek kerusakan hati adalah SGOT, SGPT, GGT, *alkaline phosphatase* (ALP), CHE/CHS (*Cholinesterase I*) (Hardjoeno dkk., 2003; Ozer *et al.*, 2008).

5. SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*)

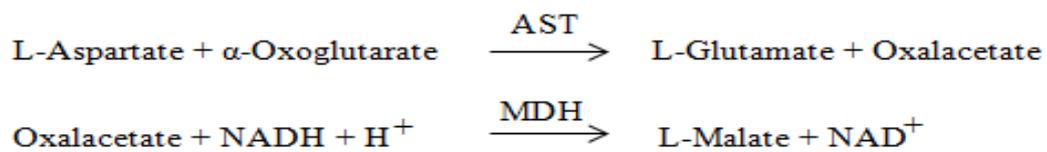
Sel hepar mengandung berbagai enzim, beberapa diantaranya penting untuk diagnostik karena dialirkan ke pembuluh darah. Enzim merupakan protein yang mengkatalisis reaksi kimia di dalam tubuh. Enzim umumnya terdapat di dalam sel jaringan tubuh. Peningkatan kadar enzim dalam darah umumnya terjadi jika ada kerusakan sel (Hardjoeno dkk., 2003). Dua macam enzim *aminotransferase* yang sering digunakan dalam menilai penyakit hepar adalah SGOT/AST dan SGPT/ALT (Sacher dan McPherson, 2004).

Aminotransferase tersebar luas di tubuh, namun banyak dijumpai di hati, karena peran penting organ ini dalam sintesis protein dan dalam menyalurkan asam-asam amino ke jalur-jalur biokimiawi lain. Hepatosit pada dasarnya adalah satu-satunya sel dengan konsentrasi ALT yang tinggi (Sacher dan McPherson, 2004). Hepatotoksik umumnya memiliki kadar AST dan ALT serumnya naik. Apabila hepatosit mengalami cedera, enzim yang semula berada di intrasel akan masuk ke dalam aliran darah (Sacher dan McPherson, 2004).

Metode yang digunakan untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT adalah metode IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) dengan reagen siap pakai yang terdiri dari reagen ASAT untuk pemeriksaan SGOT/AST dan ALAT untuk pemeriksaan SGPT/ALT (Anonim, 2009).

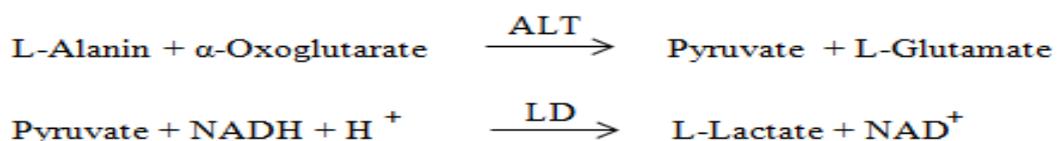
a. SGOT/AST

Prosedur SGOT ini menggunakan modifikasi dari metodologi yang direkomendasikan oleh IFCC. SGOT akan mengkatalisis transaminasi *aspartat* dan α -*oxoglutarat*, membentuk *L-glutamat* dan *oxalacetate*. *Oxalacetate* tersebut mengalami reduksi menjadi *L-malat* oleh *malat dehidrogenase*, sedangkan NADH dikonversi ke NAD^+ . Penurunan absorbansi karena oksidasi dari NADH diukur pada 340 nm dan sebanding dengan aktivitas AST dalam sampel (Coulter, 2009b). Persamaan reaksinya adalah sebagai berikut (Coulter, 2009b):



b. SGPT/ALT

Prosedur SGPT ini menggunakan modifikasi dari metodologi yang direkomendasikan oleh IFCC. SGPT mentransfer kelompok amino dari alanin dan α -*oxoglutarat* untuk membentuk piruvat dan *L-glutamat*. Piruvat dan NADH akan dikatalisis oleh *Lactat Dehidrogenase* (LD) untuk menghasilkan *L-lactat* dan NAD^+ . Penurunan absorbansi karena oksidasi dari NADH diukur pada 340 nm dan sebanding dengan aktivitas ALT dalam sampel (Coulter, 2009a). Persamaan reaksinya adalah sebagai berikut (Coulter, 2009a):



F. Landasan Teori

DOX menginduksi terjadinya apoptosis dan nekrosis pada jaringan normal seperti sel vero sehingga menyebabkan toksisitas di hati (Tacar *et al.*, 2012). Pemberian DOX menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam serum AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin total, AFP dan kadar asam sialat (Ekowati *et al.*, 2013; Hozayen *et al.*, 2014).

Hasil skrining fitokimia bayam merah yang diekstraksi menggunakan etanol menunjukkan adanya tannin, saponin, flavonoid, sterol, fenolik, triterpen, alkaloid, karbohidrat, glikosida, protein dan asam amino (Al-Dosari, 2010; Aneja *et al.*, 2011). Ekstrak etanol bayam merah memiliki kadar flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak etanol bayam hijau, ditunjukkan dari kadar flavonoid total dalam ekstrak etanol bayam merah sebesar 2,620% dan bayam hijau sebesar 1,305% (Putra, 2015). Hasil penelitian Salim dan Maiza (2016) menunjukkan bahwa infusa daun bayam merah memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar 28,93 $\mu\text{g/mL}$, sehingga dapat dikatakan bahwa aktivitas antioksidan daun bayam merah sangat kuat. Senyawa yang berperan sebagai antioksidan pada daun bayam merah yaitu flavonoid berupa flavon. Senyawa flavon dan flavonol memiliki aksi yang sama dengan cara mendonorkan elektron dan bereaksi dengan radikal bebas untuk diubah menjadi produk yang stabil sehingga mengakhiri reaksi berantai radikal bebas (Alam *et al.*, 2013).

Penelitian mengenai tanaman bayam merah telah banyak membuktikan aktivitas hepatoprotektif dengan induksi berbeda. Penelitian Al-Dosari (2010) dan Aneja *et al* (2013) menunjukkan bahwa EEDBM dan ekstrak air akar bayam

merah memiliki aktivitas hepatoprotektif yang diinduksi CCl_4 dan paracetamol. Selain tanaman bayam merah, beberapa tanaman lain juga membuktikan aktivitas hepatoprotektif terhadap penggunaan DOX. Penelitian Raskovic *et al* (2011) dan Hozayen *et al* (2014) menyebutkan bahwa silimarin dari tanaman *Silybum marianum* dan hesperidin juga rutin yang merupakan flavonoid yang terdapat dalam buah jeruk mampu memberikan efek hepatoprotektif terhadap penggunaan DOX.

G. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori tersebut, dapat ditarik hipotesis bahwa:

Ekstrak etanol daun bayam merah mampu menghambat efek hepatotoksik pada tikus yang diinduksi doksorubisin, serta dosis optimalnya dapat diketahui.

