

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN  
(*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS PUTIH  
JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE  
*FIXED DOSE PROCEDURE***

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh :**  
**LISNA ASTI**  
**08061181621007**

**JURUSAN FARMASI**  
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**  
**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil: UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *FIXED DOSE PROCEDURE*

Nama Mahasiswa : LISNA ASTI

NIM : 08061181621007

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Maret 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 5 Mei 2020

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt. (.....)  
NIP. 197107031998022001
2. Annisa Amriani, M.Farm., Apt. (.....)  
NIPUS. 198412292014082201

Pembahas:

1. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)  
NIP. 197103101998021002
2. Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin., Apt. (.....)  
NIPUS. 198711272013012201
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)  
NIP. 198803082019032015

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *FIXED DOSE PROCEDURE*

Nama Mahasiswa : LISNA ASTI

NIM : 08061181621007

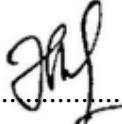
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Mei 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 27 Mei 2020

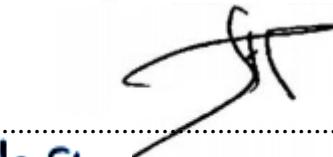
Ketua:

1. Herlina, M.Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001

(..........)

Anggota:

1. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.  
NIPUS. 198412292014082201
2. Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin., Apt.  
NIPUS. 198711272013012201
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.  
NIP. 198803082019032015
4. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.  
NIP. 199201182019032023

(..........)

(..........)

(..........)

(..........)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.  
NIP. 197103101998021002

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Lisna Asti  
NIM : 08061181621007  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Metode *Fixed Dose Procedure*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusifini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 27 Mei 2020  
Penulis,



Lisna Asti  
NIM. 08061181621007

## **HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Lisna Asti  
NIM : 08061181621007  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 27 Mei 2020  
Penulis,



Lisna Asti  
NIM. 08061181621007

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) fosberg) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Metode *Fixed Dose Procedure*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai toksisitas daun sukun sebagai bahan alam.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini dengan baik, serta nabi Muhammad SAW sebagai manusia yang memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua, ayah dan ibuku, terima kasih atas semua perjuangan dan pengorbanan kalian selama ini. Terima kasih telah memberikan doa, semangat, dukungan, cinta, kasih sayang, dan ridho kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan baik.
3. Kakak, ayuk dan adik tersayang, terima kasih untuk semangat, cerita, canda serta doa kepada penulis.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. Selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Ibu Herlina, M. Kes., Apt. selaku pembimbing pertama serta Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Ibu Indah Sholihah, M. Sc., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm, Klin., Apt., Pak Adik Ahmad, M. Si, Apt., Ibu Vitri Agustiarani, M. Farm., Apt.,

dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku dosen penguji dan pembahas yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.

7. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama perkuliahan.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Putri (almh), Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Sahabat “Sayang”, Ayu, Indah, Ulfah dan Rohma yang telah menjadi sahabatku dari awal masuk perkuliahan, telah sabar menjadi pendengarku, penasihat, serta teman yang selalu hadir dalam suka maupun dukaku.
11. Sahabat “Perantauan”, Nova, Laras, Risda, Beni dan Aldy. Terima kasih atas semua kebaikan, kenangan, canda tawa serta dukungannya kepada penulis hingga penulis dapat bertahan dan menamatkan perkuliahan.
12. Sahabat “Drama” Chari, Vivi, Jodi, Sultan, Debby, dan Wiwid. Terimakasih sudah bersedia mendengarkan keluh kesah, berbagi canda tawa dan memberikan semangat kepada penulis.
13. Teman-teman seperjuangan Farmasi Unsri 2016 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih untuk dukungan, kekompakan, canda tawa, waktu, kebersamaan, dan kesan selama 4 tahun perkuliahan.
14. Kakak-kakak Farmasi 2011, 2012, 2013, 2014 dan 2015 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2017, 2018 dan 2019 yang juga mendoakan dan membantu penulis.
15. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan,

dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 27 Mei 2020  
Penulis.



Lisna Asti  
NIM. 08061181621007

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	iv
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
DAFTAR ISTILAH .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman.....	6
2.1.1 Kandungan Senyawa Kimia.....	8
2.1.2 Khasiat .....	8
2.2 Ekstraksi .....	9
2.3 Uji Toksisitas.....	11
2.4 Uji Toksisitas Akut.....	12
2.4.1 <i>Fixed Dose Method</i> .....	13
2.4.2 <i>Up and Down Procedure</i> .....	14
2.4.3 <i>Acute Toxic Class Method</i> .....	14
2.5 Hati .....	15
2.6 Ginjal .....	16
2.7 Jantung.....	18
2.8 Pengamatan Makroskopik Organ .....	18
2.9 Pengamatan Histopatologi Pankreas .....	19
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	20
3.1 Waktu dan Tempat .....	20
3.2 Alat dan Bahan .....	20
3.2.1 Alat.....	20
3.2.2 Bahan .....	20
3.2.3 Hewan Uji .....	20
3.3 Metode Penelitian.....	21

3.3.1	Determinasi Tanaman .....	21
3.3.2	Persiapan Sampel .....	21
3.3.3	Pembuatan Ekstrak.....	21
3.3.4	Uji Fitokimia .....	22
3.3.4.1	Alkaloid .....	22
3.3.4.2	Steroid dan Triterpenoid .....	22
3.3.4.3	Flavonoid .....	22
3.3.4.4	Fenolik .....	23
3.3.4.5	Saponin .....	23
3.3.4.6	Tanin .....	23
3.3.5	Penentuan Dosis Hewan Uji .....	23
3.3.6	Pembuatan Sediaan Uji .....	23
3.3.7	Prosedur Pengujian .....	24
3.3.7.1	Uji Pendahuluan.....	24
3.3.7.2	Uji Utama.....	25
3.3.8	Pengamatan .....	26
3.3.9	Penetapan Kadar Parameter Biokimia .....	27
3.3.9.1	Penetapan Kadar SGOT dan SGPT .....	28
3.3.9.2	Penetapan Kadar Kreatinin .....	28
3.3.9.3	Penetapan Kadar Ureum .....	29
3.4	Analisis Data .....	29
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
4.1	Determinasi Tanaman Sukun .....	31
4.2	Pembuatan Simplicia Daun Sukun .....	31
4.3	Pembuatan Ekstrak Daun Sukun .....	32
4.4	Skrining Fitokimia.....	33
4.5	Prosedur Pengujian.....	37
4.5.1	Uji Pendahuluan.....	37
4.5.2	Uji Utama .....	39
4.5.3	Pengamatan Histopatologi Pankreas .....	43
4.5.4	Pemeriksaan Kadar Parameter Biokimia .....	44
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>48</b>
5.1	Kesimpulan.....	48
5.2	Saran .....	48
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>49</b>
	<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>56</b>
	<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>81</b>

## **DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 1. Kriteria penggolongan sediaan uji menurut OECD.....	13
Tabel 2. Kriteria penggolongan sediaan uji.....	13
Tabel 3. Kelompok hewan uji pendahuluan .....	24
Tabel 4. Reagen penetapan kadar SGOT dan SGPT .....	28
Tabel 5. Reagen penetapan kadar kreatinin.....	28
Tabel 6. Reagen penetapan kadar ureum .....	29
Tabel 7. Hasil karakterisasi spesifik ekstrak etanol daun sukun .....	34
Tabel 8. Hasil pengamatan uji pendahuluan.....	38
Tabel 9. Hasil pengamatan uji utama .....	39
Tabel 10. Rata-rata bobot hewan uji pada uji utama .....	40
Tabel 11. Data makroskopis organ hewan uji utama.....	42
Tabel 12. Derajat kerusakan sel pulau Langerhans .....	43
Tabel 13. Kadar SGOT, SGPT, kreatinin dan ureum.....	46

## **DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 1. Tanaman sukun .....	6
Gambar 2. Reaksi pengujian flavonoid menggunakan reagen shinoda ...	35
Gambar 3. Reaksi antara fenol dan FeCl <sub>3</sub> .....	36
Gambar 4. Reaksi tanin dan FeCl <sub>3</sub> .....	36
Gambar 5. Reaksi hidrolisis saponin dalam air .....	37
Gambar 6. Gambaran histopatologi pulau Langerhans dengan perbesaran 40x dan 100x .....	44

## **DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	55
Lampiran 2. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji .....	56
Lampiran 3. Perhitungan Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5% .....	59
Lampiran 4. Skema Uji Pendahuluan. ....	60
Lampiran 5. Skema Uji Utama. ....	62
Lampiran 6. Sertifikat Hasil Determinasi Tanaman Sukun. ....	64
Lampiran 7. Sertifikat Etik.....	65
Lampiran 8. Sertifikat Hewan Uji.....	66
Lampiran 9. Perhitungan Persentase Rendemen.....	67
Lampiran 10. Hasil Skrining Fitokimia. ....	68
Lampiran 11. Data Bobot Hewan Uji Selama Pemberian Sediaan.....	69
Lampiran 12. Hasil Uji Statistik Perubahan Bobot Tikus.....	70
Lampiran 13. Hasil Uji Statistik Bobot Organ Hati, Ginjal dan Jantung....	71
Lampiran 14. Hasil Uji Statistik Kadar Parameter Biokimia.....	73
Lampiran 15. Pengamatan Makroskopik Organ Hati, Ginjal dan Jantung..	75
Lampiran 16. Dokumentasi Penelitian.....	78
Lampiran 17. Pengamatan Gejala Toksisitas.....	79

## DAFTAR SINGKATAN

ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
BB	: Berat badan
BPOM	: Bahan Pengawas Obat dan Makanan
BST	: <i>Brine Shrimp Test</i>
b/v	: berat per volume
cm	: <i>centimeter</i>
dpl	: diatas permukaan laut
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
g	: gram
g/kg	: gram per kilogram
kg	: kilogram
L	: Liter
LC	: <i>Lethal Concentration</i>
LD <sub>50</sub>	: <i>Lethal Dose 50%</i>
LIPI	: Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia
m	: meter
mg	: miligram
mg/dL	: miligram per desiliter
mg/kg	: miligram per kilogram
mL	: mililiter
ml/kg	: mililiter per kilogram
mm	: milimeter
mmHg	: milimeter hydrargyrum
N	: Normalitas
nm	: nanometer
OECD	: <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
pH	: power hydrogen
rpm	: <i>revolutions per minute</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
U/L	: Unit per liter
UV	: <i>Ultraviolet</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet Visible</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat
µL	: mikroliter

## **DAFTAR ISTILAH**

Aklimatisasi	: Penyesuaian diri terhadap lingkungan baru
Alkaloid	: Senyawa nitrogen biasanya terdapat pada tanaman dan kebanyakan bersifat asam atau basa lemah
Ekstraksi	: Proses pemisahan suatu zat dari bahan padat maupun cair dengan bantuan pelarut
<i>Embedding</i>	: Penanaman jaringan kedalam balok atau cetakan paraffin
Emisi	: Zat, energi atau komponen lain yang dihasilkan dari suatu kegiatan yang dibuang ke udara
Filtrasi	: Proses penyaringan
Fenolik	: Senyawa yang memiliki cincin aromatic satu atau lebih gugus hidroksi (OH) dan gugus lain penyertanya
Flavonoid	: Senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon dengan rumus $C_6C_3C_6$ yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan
Histopatologi	: Cabang ilmu biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dan hubungannya dengan penyakit
Kreatinin	: Bentuk anhidirida dari kreatinin yang ditandai oleh gangguan kesadaran, otot tubuh, dan sikap
Makroskopis	: Dapat dilihat dengan mata telanjang tanpa bantuan mikroskop
Maserasi	: Sediaan cair yang dibuat dengan cara mengekstraksi bahan nabati yaitu direndam menggunakan pelarut bukan air atau setengah air, selama periode waktu tertentu
Nekropsi	: Pembedahan
Nekrosis	: Kematian dini sel dan jaringan hidup
Saponin	: Senyawa glikosida terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin
SGOT	: Enzim yang biasa ditemukan pada hati, jantung, ginjal, otot, dan otak
SGPT	: Enzim yang paling banyak terdapat didalam hati, terdapat juga dibeberapa organ dalam jumlah sedikit
Steroid	: Senyawa organik lemak sterol tidak terhidrolisis yang didapat dari hasil reaksi penurunan terpen atau skualen, dengan rumus dasar terdiri dari 17 atom karbon dan 4 buah cincin
Tanin	: Suatu senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan, berasa pahit dan kelat, yang bereaksi dengan dan menggumpalkan protein, atau berbagai senyawa organik lainnya termasuk asam amino dan alkaloid
Toksitas	: Kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan jika dipaparkan terhadap organisme
Tremor	: Gerakan tidak terkontrol pada satu atau lebih bagian tubuh
Ureum	: Hasil akhir proses katabolisme asam amino

**Acute Toxicity Test of Ethanol Extract of Breadfruit (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Leaves on Male White Rats of Wistar Strain with Fixed Dose Procedure Method**

**Lisna Asti  
08061181621007**

**ABSTRACT**

Breadfruit leaves have properties as antidiabetic, hepatoprotector, antihypertensive, and analgesic. The results of chemical examination on breadfruit leaves showed that there were flavonoid, saponin, tannin, and phenolic. In this study an acute toxicity test of ethanol extract of breadfruit leaves (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) on Wistar strain male white rats by using fixed dose procedure method. Ethanol extract of breadfruit leaves was obtained by maceration using 96% ethanol. The initial dose chosen for the main test is determined from the results in the preliminary test. Based on the results of the preliminary test, the dose of 2000 mg / kgBB was determined as the dose in the main test. Test animals were divided into 2 groups, the normal group and the 2000 mg/kgBB dose group, each of which used 5 test animals. The result of observation in the main test showed that were no deaths or toxic symptoms in the test animals. The toxic dose range of ethanol extract of breadfruit leaves causing toxicity is > 2000 mg / kgBB. Macroscopy of liver, kidneys, and heart of tested animals was not controlled by breadfruit leaves ethanol extract. The average level of biochemical parameters of the normal group was SGOT  $75,166 \pm 1,832$  U/L, SGPT  $69,18 \pm 10,002$  U/L, creatinine  $0,748 \pm 0,061$  mg/dL, and ureum  $14,96 \pm 1,220$  mg/dL. Whereas the dosage group of 2000 mg / kgBW were SGOT  $87,498 \pm 17,364$  U/L, SGPT  $85,722 \pm 11,244$  U/L, creatinine  $0,91 \pm 0,122$  mg/dL, and ureum  $18,2 \pm 2,437$  mg/dL.

**Keywords:** *breadfruit leaves, Artocarpus altilis Park. Fosberg, acute toxicity, fixed dose procedure*

Inderalaya, 27 Mei 2020

Menyetujui  
Pembimbing I

Herlina, M.Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001

Pembimbing II

Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.  
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi

Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103101998021002

**Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Tikus Putih jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure***

**Lisna Asti  
08061181621007**

**ABSTRAK**

Daun sukun memiliki khasiat sebagai antidiabetes, hepatoprotektor, antihipertensi, dan analgesik. Hasil pemeriksaan kandungan kimia pada daun sukun menunjukkan bahwa terdapat senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan fenolik. Pada penelitian ini telah dilakukan pengujian toksisitas akut ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) terhadap tikus putih jantan galur wistar dengan metode *fixed dose procedure*. Ekstrak etanol daun sukun didapatkan dengan cara maserasi menggunakan etanol 96%. Dosis awal dipilih untuk uji utama ditentukan dari hasil pada uji pendahuluan. Berdasarkan uji pendahuluan ditetapkan dosis 2000 mg/kgBB sebagai dosis awal untuk uji utama. Hewan uji dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok normal dan kelompok dosis 2000 mg/kgBB yang masing-masing menggunakan 5 ekor pada uji utama. Hasil pengamatan uji utama menunjukkan bahwa tidak terjadi kematian maupun gejala toksik pada 2 kelompok hewan uji. Rentang dosis toksik ekstrak etanol daun sukun yang menyebabkan toksisitas adalah >2000 mg/kgBB. Makroskopi organ hati, ginjal, dan jantung hewan uji tidak dipengaruhi oleh ekstrak etanol daun sukun. Rata-rata kadar parameter biokimia kelompok normal adalah SGOT  $75,166 \pm 1,832$  U/L, SGPT  $69,18 \pm 10,002$  U/L, kreatinin  $0,748 \pm 0,061$  mg/dL, dan ureum  $14,96 \pm 1,220$  mg/dL. Sedangkan kelompok dosis 2000 mg/kgBB adalah SGOT  $87,498 \pm 17,364$  U/L, SGPT  $85,722 \pm 11,244$  U/L, kreatinin  $0,91 \pm 0,122$  mg/dL, dan ureum  $18,2 \pm 2,437$  mg/dL.

**Kata Kunci:** *daun sukun, Artocarpus altilis Park. Fosberg, toksisitas akut, fixed dose procedure*

Inderalaya, 27 Mei 2020

Menyetujui  
Pembimbing I

Herlina, M.Kes., Apt.  
NIP. 197107031998022001

Pembimbing II

Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.  
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103101998021002

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) adalah salah satu tanaman tradisional di Indonesia yang digunakan sebagai obat. Tanaman sukun menghasilkan buah yang memiliki kandungan gizi tinggi dan potensial dijadikan sebagai bahan makanan pokok alternatif pengganti beras. Daun sukun dipercaya dapat menurunkan tekanan darah, mengatasi penyakit asma, infeksi kulit, sakit gigi, diare, mengatasi gangguan jantung dan ginjal (Adinugraha dkk., 2014). Daun sukun telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan sirosis hati, hipertensi, dan diabetes (Wang, 2007).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sukun memiliki berbagai senyawa kimia yang berkhasiat seperti saponin, polifenol, asam hidrosianat, asetilkolin, tanin, riboflavin, fenol dan flavonoid. Senyawa turunan flavonoid telah diisolasi dari hampir seluruh bagian tanaman sukun. Senyawa-senyawa tersebut diantaranya sikloartobilosanton, artonol, sikloartokarpin, artoindonesianin, morusin, artonin, dan caplasin (Ersam dkk., 2000; Erwin dkk., 2001; Bachtiar, 2004; Ramadhani, 2009).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Atmaja dkk. (2010), infus daun sukun dengan dosis 54 g/kgBB yang diberikan selama tujuh hari berturut-turut setelah induksi karbon tetraklorida dosis 0,4 ml/kgBB memiliki efek hepatoprotektif terhadap kerusakan hati tikus. Tikus yang diberikan ekstrak etanol daun sukun dosis 200 mg/kgBB efektif menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol,

sedangkan dosis 400 mg/kgBB efektif memperbaiki pulau langerhans (Atmaja dkk., 2010). Pemberian ekstrak etanol daun sukun dengan metode BST tidak memiliki potensi toksitas akut dengan nilai LC50 lebih besar dari 1000 µg/ml (Ramadhani, 2009).

Keamanan penggunaan daun sukun sebagai bahan sediaan obat alami harus didukung oleh penelitian ilmiah. Salah satu penelitian yang harus dilakukan adalah uji toksitas. Efek toksik suatu zat pada sistem biologi dapat dideteksi melalui uji toksitas. Selain itu, uji toksitas dapat digunakan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari suatu sediaan uji. Data dari uji toksitas dapat digunakan untuk informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dosis penggunaannya dapat ditentukan demi keamanan manusia (BPOM RI, 2014).

Uji toksitas dibagi menjadi dua yaitu uji toksitas umum dan uji toksitas khusus. Salah satu uji toksitas umum adalah uji toksitas akut. Prosedur uji toksitas akut yang digunakan yaitu *Fixed Dose Procedure*. Prosedur ini digunakan untuk mengidentifikasi rentang dosis yang dapat menyebabkan efek toksik. Dosis awal yang digunakan pada uji utama didapat dari hasil uji pendahuluan dengan menggunakan tingkatan dosis 5, 50, 300 dan 2000 mg/kgBB. Keuntungan *Fixed Dose Procedure* yaitu menggunakan hewan uji dalam jumlah yang lebih sedikit dibandingkan dengan metode konvensional, sehingga lebih memenuhi kode etik penggunaan hewan. Metode ini juga mengklasifikasikan suatu zat atau senyawa dengan cara hampir sama dengan uji toksitas akut lainnya (OECD, 2001).

Penelitian ini tidak hanya mengenai rentang dosis toksik (*range LD<sub>50</sub>*) tetapi juga mengenai gejala toksik yang timbul berupa perubahan tingkah laku tikus seperti tremor, salivasi, diare, lemas, jalan mundur, dan jalan menggunakan perut (BPOM, 2014). Pengamatan juga dilakukan terhadap makroskopis hati, ginjal, dan jantung (bentuk, bobot, dan warna organ) serta parameter biokimia seperti SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum.

Tujuan utama pemeriksaan kadar parameter biokimia tersebut adalah untuk mengetahui bagaimana pengaruh sediaan uji terhadap fungsi organ. SGOT dan SGPT merupakan enzim hati yang terdapat dalam sel parenkim hati. Ketika hati mengalami kerusakan, maka kedua enzim ini akan keluar mengalir ke dalam aliran darah (Amiruddin, 2006). Kreatinin dan ureum adalah hasil dari metabolisme pada tubuh yang dikeluarkan lewat urin (Wientarsih dkk., 2012). Bila ginjal rusak atau kurang baik fungsinya maka kadar ureum dan kreatinin akan meningkat dan meracuni sel-sel tubuh (Mayasari, 2007).

Kerusakan yang terjadi pada organ-organ tubuh dapat diamati berdasarkan bentuk, warna, serta bobotnya. Organ hati, ginjal dan jantung memiliki bentuk khasnya tersendiri. Organ hati, ginjal dan jantung cenderung berwarna merah kecoklatan. Warna organ hati, ginjal dan jantung yang mengalami gangguan berubah menjadi warna kuning atau hitam. Warna kuning dapat mengindikasikan adanya perlemakan pada organ dan warna hitam menandakan adanya kematian sel organ. Bobot organ yang mengalami penyusutan atau pembesaran dapat mengindikasikan terjadinya kerusakan atau gangguan fungsi pada organ (Vina, 2018).

Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan pengujian toksisitas akut ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) terhadap tikus putih jantan galur Wistar dengan parameter makroskopis dan biokimia darah. Parameter biokimia darah yang diukur meliputi kadar SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum, sedangkan parameter makroskopis yaitu organ hati, ginjal, dan jantung.

### **1.2 Rumusan Masalah**

1. Berapa rentang dosis toksik ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) yang menyebabkan toksisitas akut pada tikus putih jantan galur Wistar?
2. Berapa kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) tikus putih jantan galur Wistar setelah pemberian ekstrak etanol daun sukun?
3. Bagaimana pengaruh efek pemberian ekstrak etanol daun sukun terhadap makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung tikus putih jantan galur Wistar?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui rantang dosis toksik ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) yang menyebabkan toksisitas akut pada tikus jantan galur Wistar.
2. Untuk mengetahui kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) tikus putih jantan galur Wistar setelah pemberian ekstrak etanol daun sukun.

3. Untuk mengetahui pengaruh efek pemberian ekstrak etanol daun sukun terhadap makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung tikus jantan galur Wistar.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai rentang dosis toksik ekstrak etanol daun sukun. Informasi yang diperoleh dapat digunakan sebagai landasan penentuan nilai LD50 ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) serta sebagai landasan pengujian toksisitas selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A. 1986, *Kimia organik bahan alam*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Universitas Terbuka, Jakarta, Indonesia.
- Adinugraha, H.A., Noor, K.K., Dedi, S. dan Prastyono, 2014, *Pengembangan Teknik Budidaya Sukun (Artocarpus altilis) Untuk Ketahanan Pangan*, IPB Press, Jakarta, Indonesia.
- Agustin, L., Lanny, M. dan Ratu, C. 2015, Uji Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson EX. F.A.Zorn) Fosberg) pada Mencit Swiss Webster Jantan dengan Metode Uji Toleransi Glukosa, *Penelitian SPesIA Unisba*, 2: 324-331.
- Alex, K. 2014, *Rotary evaporator*, diakses pada tanggal 1 November 2019, <<https://research.fk.ui.ac.id/>>.
- Alrasjid, H. 1993, *Pedoman Penanaman Sukun*, Pusat Penelitian dan Pengembangan Hutan dan Konservasi Alam, Bogor, Indonesia.
- Al-Daihan dan Bhat, R.S. 2012, Antibacterial Activities of Extracts of Leaf, Fruit, Seed and Bark of Phoenix dactylifera, *African Journal of Biotechnology*, 11(42): 10021-10023.
- Amilasariy, Z. 2015, ‘Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Biji Palem Putri (*Adonida merrilli* (Becc.) Becc) Terhadap Tikus Putih Betina Galur Wistar Dengan Fixed Dose Procedure’, *Skripsi*, S. Farm, Jurusan Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Amiruddin, R. 2006, *Fisiologi dan biokimia hati, Buku ajar ilmu penyakit dalam*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Ansel, H.C. 2008, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, Edisi ke-4, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Atmajaya, W., Santi, P.S. dan Azizahwati. 2010, Efek Hepatoprotektif Infus Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Kerusakan Hati Tikus yang Diinduksi dengan Karbon Tetraklorida, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 7(2): 27-42.
- Bachtiar, E. 2004, ‘Flavonoid dari Daun Artocarpus altilis’, *Tesis*, M. Si, Jurusan Kimia ITB, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2014, *Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo*, Jakarta, Indonesia.

- Batticaca, B.F. 2008, *Asuhan Keperawatan Pada Klien dengan Gangguan Sistem Persarafan*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Cahyono, J.B. dan Suharjo, B. 2009, *Hepatitis A*, Edisi ke-1, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, Jilid IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, S.A.N., Dewi, A.K.M. dan Mufrod. 2018, Pengaruh Kombinasi Basis PEG 400 dan Basis PEG 4000 Dalam Formulasi Salep Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Aktivitas Antibakterinya, *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, **15(2)**: 13-17.
- Dewi, S.R., Ulya, N., dan Argo, B.D. 2018, Kandungan Flavonoid dan Aktivitas antioksidan Ekstrak *Pleurotus ostreatus*, *Jurnal Rona Teknik Pertanian*, **11(1)**: 1-11.
- Ditjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Jakarta, Indonesia.
- Donatus, I.A. 2005, *Toksikologi dasar*, Edisi ke-2, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Elisya. 2015, Clinical Chemistry Analyzer, diakses pada tanggal 1 September 2019, <<https://dokumen.tips/dokuments/mkalahdocx.html>>.
- Eriadi, A., Uthia, R. dan Novita, R. 2017, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Aloksan, *Jurnal Farmasi Higea*, **9(2)**: 131-132.
- Eroschenko, V.P. 2007, Digestive System: Oral Cavity and Salivary Glands, In: Taylor, C., ed. *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlation*, 11<sup>th</sup> Edition, Lippincott William dan Wilkins, United States of America, USA.
- Ersam, T. 2001, ‘Senyawa Kimia Makromolekul Beberapa Tumbuhan Artocarpus Hutan Tropika Sumatera Barat’, *Disertasi*, Dr, Jurusan Kimia ITB, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Erwin, Hakim E.H., Achmad S.A., Syah, Y.M., Aimi N., Kitajima M., et al. 2001, Artoindosianin-B Suatu Senyawa yang Bersifat Sitotoksik terhadap Sel Tumor P338 dari Tumbuhan *Artocarpus altilis*, *Bull. Soc. Nat. Prod. Chem.*, **1**: 20-23.
- Fenton, D.E. 2009, *Myocardial infarction*, diakses pada tanggal 18 Mei 2019, <<http://emedicine.medscape.com/>>.
- Frizani, N.A. dan Ika, P.M. 2018, Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Gambaran Fibrosis Hepar Tikus Wistar Yang Diinduksi Dietilnitrosamin, *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, **7(2)**: 1072-1080.

- Glaister, J.R. 1986, *Principles of Toxicological Pathology*, Taylor dan Francis, London, Inggris.
- Habibi., A.I., Firmansyah, R.A., dan Setyawati, S.M. 2018, Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). *Indo. J. Chem. Sci.*, **7(1)**:1-4.
- Harborne, J.B., Baxter, H. dan Moss, G.P. 1987, *Metode fitokimia: Penuntun cara modern menganalisa tumbuhan*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Harborne, J.B. 2006, *Metode fitokimia*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Hasan, K.M.M. 2018, Biochemical and histopathological profiling of wistar rat treated with *Brassica napus* as a supplementary feed, *Food Science and Human Wellness*, **7(1)**:77-82.
- Herawati, D., Nurida, L. dan Sumarto, 2012, *Cara produksi simplisia yang baik*, Seafast Center IPB, Bogor, Indonesia.
- Hidayah, R. 2008, ‘Pengaruh lama pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap glukosa darah dan gambaran histology pancreas tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes’, *Skripsi*, S.Si., Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Malang, Malang, Indonesia.
- Hodge dan Sterner, 1995, dalam Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2014, *Pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo*, Jakarta, Indonesia.
- Khoirani, N. 2013, ‘Karakterisasi simplisia dan standarisasi ekstrak etanol herba kemangi (*Ocimum americanum* L.)’, *Skripsi*, S. Farm., Farmasi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.
- Koswara, S. 2006, *Sukun Sebagai Cadangan Pangan Alternatif*, diakses pada tanggal 8 Mei 2019, <<https://ebookpangan.com/>>.
- Kristanti, A.N.N.S., Aminah, M., Tanjung dan Kurniadi, B. 2008, *Buku ajar fitokimia*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Li, C.H., Liao, J.W., Liao, P.L., Huang, W.K., Tse, L.S., Kang, J.J., et al. 2013, Evaluation of acute 13-week subchronic toxicity and genotoxicity of the powdered root of tongkat Ali (*Eurycoma longifolia* Jack.), *Hindawi research article*, **20(13)**: 1-11.
- Lu, F.C. 2002, *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko*, Edisi ke-4, diterjemahkan oleh Nugroho, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Maharani, E.T., Ana, H.M. dan Jatmiko, S. 2012, *Analisis Kalium dan Prosentase Daya Larut Calsium Oksalat dalam Air Teh Daun Sukun (Artocarpus altilis)*, diakses pada tanggal 17 Mei 2019, <<https://jurnal.unimus.ac.id/>>.

- Malole, M.M.B. dan Pramono, 1989, *Penggunaan hewan-hewan percobaan laboratorium*, Ditjen Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, Bogor, Indonesia.
- Marliana, S.D., Suryanti, V. dan Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechiumedule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol, *Biofarmasi Jurusan Kimia FMIPA UNS Surakarta*, **3(1)**: 26 – 31.
- Mayasari, S. 2007, ‘Pengaruh Pemberian Asetaminofen Berbagai Dosis Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Tikus Wistar’, *Skripsi*, S. Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Mescher, A.L. 2012, *Histologi Dasar*, Edisi 12, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Michael. 2013, ‘Pengaruh ekstrak methanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) terhadap peningkatan kadar kreatinin dan ureum serum tikus putih galur wistar terinduksi sisplatin’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia.
- Nation Center for The Replacement Refinement dan Reduction of Animals in Research, 2016, *Retro-orbital*, diakses pada tanggal 7 November 2019, <<http://www.nc3rs.org.uk/>>.
- Nuah, O. 2018, *Seribu Manfaat Daun Sukun untuk Kesehatan Tubuh*, diakses pada tanggal 18 Mei 2019, <<https://makassar.terkini.id/>>.
- Oktriliansih, F.N. 2019, ‘Uji aktivitas ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Histopatologi Pankreas’, *Skripsi*, S. Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Organization for Economic Cooperation and Development, 2001. *OECD guidelines for testing of chemicals*, OECD iLibrary.
- Panjaitan, R.G.P., Handharyani, E., Chairul, Masriani, Zakiah, Z., dan Manalu, W. 2007, Pengaruh pemberian karbon tetraklorida terhadap fungsinnati ginjal tikus, *Makara Kesehatan*, **11(2)**: 11-16.
- Permawati, M. 2008, ‘Karakterisasi ekstrak air daun gandarusa (*Jusica gandarusa*) pengaruhnya terhadap kadar asam urat plasmatikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat’, *Skripsi*, S. Farm., Farmasi, MIPA, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Pitojo, S. 1992, *Budidaya Sukun*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Priyanto, 2009, *Toksikologi mekanisme, terapi antidotum, penilaian risiko*, Cetakan I, Lembaga Studi Konsultasi Farmakologi, Bandung, Jakarta.
- Price, S.A. dan Wilson, L.M. 2005, *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*, Edisi ke-4, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

- Rajendran, R. 1992, *Arthocarpus altilis* (Park.) Fosberg, dalam Verheij, E.W.M., dan Coronel, R.E., Plant Resources of South-East Asia, *PROSEA foundation Bogor*, **2**: 83-86.
- Ramadhani, AN. 2009, ‘Uji toksitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap Larva Artemia salina Leach dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BST)’, *Skripsi*, S. Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Raydian, A.A., Evi, K. dan Nora, R. 2017, Efek Antihiperglikemik pada Daun Sukun, *Medula*, **7**: 118-122.
- Rivai, H., Wahyuni, A. H., dan Fadhilah, H. 2013, Pembuatan Karakterisasi Ekstrak Kering Simplisia Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk. ) *Jurnal Farmasi Higea*, **5(1)**: 1-8.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, *Penerjemah: Padmawinata, K.*, edisi ke-4, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Sacher dan Ronald, A. 2004, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I. dan Makang, V.M.A. 2008, Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat Di Kabupaten Minahasa Utara, *Chemistry Progress*, **1(1)**: 47-53.
- Sangi, M.S., Momuat, L.I. dan Kumaunang, M. 2012, Uji toksitas dan skrining fitokimia tepung gabah pelepas aren (*Arenga pinnata*), *Jurnal Ilmiah Sains*, **12(2)**: 127 – 134.
- Sastrohamidjojo, H. 1996, *Sintesis bahan alam*, Gajah Mada University Press, Yogkarta, Indonesia.
- Sarker, S.D., Zahid, L., dan Alexander, I.G. 2006, *Natural Products Isolation*, Humana Press, New Jersey, USA.
- Sediarto, Hadi, S. dan Nurul, A. 2008, Efek Antidiabetes Identifikasi Senyawa Dominan Fraksi Kloroform Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.), *Pharmaceutical Science and Research*, **9(1)**: 20-30.
- Setyowati, W.A.E., Ariani, S.R.D., Ashadi., Mulyani, B., Rahmawati, C.P. 2014, *Skrining Fitokimia dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Varietas Petruk*, Pemantapan Riset Kimia dan Asesmen dalam Pembelajaran Berbasis Pendekatan Saintifik, Surakarta, Indonesia.
- Shargel, L., Wupong, S. dan Yu, A.B.C. 2012, Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Siadi, K. 2012, Ekstrak bungkil biji jarak pagar (*Jatropha curcas*) sebagai biopestisida yang efektif dengan penambahan larutan NaCl, *Jurnal MIPA*, **35(1)**.

- Sloane, E. 2004, *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Snell, R.C. 2006, *Anatomi Klinik*, diterjemahkan oleh Sugarto, L., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Syamsuhidayat, S.S. dan Hutapea, J.R. 1991, *Inventaris Tanaman Obat Indonesia, Edisi Kedua*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Tandi, J., Mohammad, R., Rio, M. dan Fajar, A. 2017, Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Terhadap Penurunan kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Hispatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **1(8)**: 334-396.
- Tubagus, T.A., Momuat, L.I., dan Pontoh, J.S. 2015, Kadar kolesterol plasma tikus wistar pada pemberian ekstrak etanol dan heksana dari daun gedi merah (*Abelmoschus manihot L.*), *Jurnal MIPA UNSRAT*, **4(1)**: 63-68.
- Underwood, J.C.E. 2000, *Patologi umum dan sistematik*, Edisi ke-2, diterjemahkan oleh Sarjadi, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Vina, D.A. 2018, ‘Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) terhadap tikus putih jantan galur wistar menggunakan fixed dose method’, Skripsi, S. Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Wang Y, *et al.* 2007. Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry*. **68(7)**: 1300-1306.
- Wientarsih, I., Madyastuti, R., Prasetyo, B.F. dan Firnanda, D. 2012, Gambaran serum ureum dan kreatinin pada tikus putih yang diberi fraksi etil asetat daun alpukat, *Jurnal Veteriner*, **13(1)**: 57-62.
- Wijaya, D.P., Paendong, J.E. dan Abidjudu, J. 2014, Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Daun Nasi (*Phryniium capitatum*) dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrildihidrazil), *Jurnal MIPA Unsrat*, **3(1)**: 11-15.
- Wilkinson, J.M., Halley, S. dan Towers, P.A. 2000, Comparison of Male Reproductive Parameters In Three Rat Strain: Darl Agouti, Sparague-Dawley, and Wistar, *Lab Animal Australia*, **34**:70-75
- Wilson, Keith, dan Walker, J. 2000, *Principles and Techniques of Practical Biochemistry edition*, Press Syndicate of The University of Cambridge, Cambridge, Inggris.
- Yusuf, N. 2017, ‘Pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dalam menurunkan tekanan darah pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi prednison dan NaCl’, Skripsi, S. Si., Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Medan Area, Medan, Indonesia.