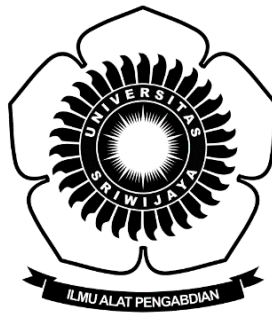


**UJI TOKSISITAS AKUT FRAKSI ETANOL DAUN KERSEN  
(*Muntingia calabura L.*) TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR  
WISTAR DENGAN METODE *FIXED DOSE PROCEDURE***

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**BALQIS RABBANI**

**08061381924084**

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

**2023**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Skripsi : Uji Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure*

Nama Mahasiswa : Balqis Rabbani

NIM : 08061381924084

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Univeristas Sriwijaya pada tanggal 13 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 April 2023

Pembimbing:

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

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

2. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.  
NIP. 199308162019032025


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

Pembahas

1. Indah Solihah, M.Sc., Apt.  
NIP. 198803082019032015

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

2. Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt.  
NIP. 199403182022032018

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

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI

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

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure*

Nama Mahasiswa : Balqis Rabbani

NIM : 08061381924084


Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan panitia sidang ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Mei 2023 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang ujian skripsi.

Inderalaya, 19 Mei 2023

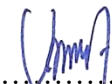

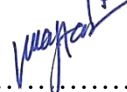
Ketua

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

(  
.....)

Anggota


1. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.  
NIP. 199308162019032025
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.  
NIP. 198803082019032015
3. Viva Starlista, M.Farm., Sci., Apt.  
NIP. 199504272022032013

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

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



(  
Dr. ref. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama Mahasiswa : Balqis Rabbani

NIM : 08061381924084

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, 20 Mei 2023

Penulis,



Balqis Rabbani

NIM. 08061381924084

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

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

Nama Mahasiswa : Balqis Rabbani  
NIM : 08061381924084  
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-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Uji Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalty non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmediia/ 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 penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 20 Mei 2023

Yang menyatakan,



Balqis Rabbani

NIM. 08061381924084

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مِنْ أَمْرِهِ يُسْرًا

Dan barangsiapa yang bertakwa kepada Allah, niscaya Allah menjadikan baginya kemudahan dalam urusannya." (Q.S At-Talaq: 4)

*"Kamu tidak harus menjadi bebat untuk memulai,  
tetapi kamu harus mulai untuk menjadi bebat."*

*- Zig Ziglar*

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, ibu, ayah, adik, dosen, almamater, teman-teman, serta orang-orang terdekat yang selalu memberikan doa dan semangat.

*Man Jadda Wajada*

- Siapa bersungguh-sungguh pasti berhasil –

**Motto :**

*No Risk, No Magic  
No Rain, No Flowers*

”

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, 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 Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L*) dengan Metode *Fixed Dose Procedure*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar sarjan Farmasi di jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya. Skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai toksisitas daun kersen sebagai bahan alami obat.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dnegan 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 Rasulullah sebagai utusan yang memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua, ibu, ayah, terima kasih telah memfasilitasi dan memberikan doa serta dukungan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
3. Adik tersayang, Syifa Zhafira, terima kasih untuk dukungan semangat, canda tawa, cerita serta doa kepada penulis.
4. Keluarga besar yang penulis sayangi atas doa dan dukungan, serta masukan yang diberikan selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.

5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam dan bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt selaku pembimbing pertama dan ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, membimbing, memberikan ilmu dan arahan serta motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
7. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt dan ibu Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama perkuliahan.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Fitrya, M.Si., Apt. ; Bapak Dr. Shaum Shiyon, M.Sc., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Ibu Annisa Amriani S., M.Farm, Apt.; Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.



10. Seluruh staff admin (Kak Ria), analis laboratorium (Kak Fitri, Kak Isti, Kak Tawan, Kak Fitri, Kak Putri (almh), Kak Erwin) Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
11. Teman akrab ku Adetiya Noviyanti dan Hasuna Nurpalinri serta adik-adik angkat ku Manisya Valentina dan Miesya Manuela, terima kasih telah menemani dan memberikan *support* kepada penulis.
12. Charlie's Angels Farmasi (Adinda Nur Fathiyah & Manisya Valentina) terimakasih atas *support*, kebersamaan, canda tawa, *effort* dan kesan selama perkuliahan farmasi dan SSAC 2022.
13. Tim penelitian dan teman-teman diskusi ku Miftah, Naida, Darin, Ayuni, Marcela, Bunga, Fima, Nurlaili serta teman-teman ku yang telah memberikan bantuan serta *support* sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
14. Kak Nabilah Putri Hadiani, Kak Prantara Adi, Kak Yosi Kovalina, Kak MD. Husinsyah, Kak Hanisah Amelia, Kak Nariyah Azzahra, Kak Adi serta kating-katingku yang telah memberikan bantuan serta *support* sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
15. Adik-adik Farmasi kesayangan Zarria, Uswa, Manisya, Adinda, Nadira yang telah memberikan bantuan serta *support* sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
16. Yuk Yuniarty, Yuk Meta Berida, Adelia Regita, Adam Prayoga, Kak Adam, Kak Maulvy, Kak Iwan, Kak Andre serta kerabat lain yang telah memberikan

bantuan serta *support* sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.

17. Rekan organisasi HKMF dan DPM KM FMIPA Unsri yang telah memberikan *support* sehingga penulis dapat menyelesaikan studi tanpa hambatan.
18. Teman-teman seperjuangan Farmasi Unsri 2019 yang tidak bisa penulis ebutkan satu-persatu. Terima kasih atas *support*, kekompakan, canda tawa, kesan selama 4 tahun perkuliahan.
19. Kakak-kakak Farmasi Unsri 2011-2018 yang telah memberikan arahan dan *support* selama perkuliahan dan penelitian serta adik-adik Farmasi Unsri 2020-2022 yang membantu dan medoakan penulis.
20. Semua Pihak yang telah memberikan *support* dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Penulis sangat bersyukur dan berterima kasih atas segala kebaikan, bantuan, *support*, semoga Allah SWT memberkahi setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak 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, 20 Mei 2023  
Penulis,



Balqis Rabbani  
NIM. 08061381924084

**Acute Toxicity Test of Ethanol Fraction of Kersen (*Muntingia calabura L.*)  
Leaves on Male White Rats of Wistar Strain with *Fixed Dose Procedure Method***

**Balqis Rabbani**

**08061381924084**

**ABSTRACT**

Kersen (*Muntingia calabura L.*) leaves have pharmacological effect as antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, antihyperuricemia, antiobesity, antidiarrheal, antihyperlipidemic, analgesic, anthelmintic. Kersen leaves contain secondary metabolites, alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, steroids. High flavonoid compounds require toxicity testing. This study aimed to determine the acute toxicity of ethanol fraction of *Muntingia calabura L.* leaves in vivo on Wistar strain male white rats by using fixed dose procedure method. In this study, 2 tests were carried out, the preliminary test and the main test (2 groups, normal & treatment at a dose of 2,000 mg/KgBW). The result of total flavonoid content in the ethanol fraction of kersen leaves is 139,50 mg QE/g or 13,95%. The result of observation in the main test showed that there were no deaths or toxic symptoms in the test animal. Average level of biochemical parameters of normal group are SGOT  $135,203 \pm 20,569$  U/L, SGPT  $86,372 \pm 12,604$  U/L, creatinine  $0,604 \pm 0,062$  mg/dL, ureum  $38,73 \pm 4,176$  mg/dL whereas the dosage group of 2.000 mg/KgBB are SGOT  $127,752 \pm 20,376$  U/L, SGPT  $75,576 \pm 8,406$  U/L, creatinine  $0,55 \pm 0,0616$  mg/dL, ureum  $36,916 \pm 2,257$  mg/dL. A single dose of the ethanol fraction of cherry leaves at a dose of 2,000 mg/KgBW had no effect on the biochemical parameters of liver, heart, kidney and macroscopic functions of the liver, kidney and heart.

**Keywords : Kersen Leaves, *Muntingia calabura L.*, Acute Toxicity, Fraction Ethanol, Fixed Dose Procedure.**

**Uji Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure***

**Balqis Rabbani**

**08061381924084**

**ABSTRAK**

Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) memiliki efek farmakologi sebagai antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, antihiperurisemia, antiobesitas, antidiare, antihiperlipidemia, analgesik, anthelmintik. Daun kersen mengandung metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid. Komponen senyawa flavonoid yang tinggi diketahui dapat bersifat toksik maka memerlukan pengujian toksisitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas akut fraksi etanol daun *Muntingia calabura L.* secara *in vivo* pada tikus putih jantan galur Wistar dengan menggunakan metode *fixed dose procedure*. Pada penelitian ini dilakukan 2 uji yaitu uji pendahuluan dan uji utama (2 kelompok yaitu normal & perlakuan dosis 2.000 mg/KgBB). Berdasarkan hasil penelitian kandungan flavonoid total pada fraksi etanol daun kersen adalah 139,50 mg QE/g atau 13,95%. Hasil rata-rata parameter biokimia kelompok normal adalah SGOT  $135,203 \pm 20,569$  U/L, SGPT  $86,372 \pm 12,604$  U/L, kreatinin  $0,604 \pm 0,062$  mg/dL, ureum  $38,73 \pm 4,176$  mg/dL sedangkan kelompok dosis 2.000 mg/ KgBB adalah SGOT  $127,752 \pm 20,376$  U/L, SGPT  $75,576 \pm 8,406$  U/L, kreatinin  $0,55 \pm 0,0616$  mg/dL, ureum  $36,916 \pm 2,257$  mg/dL. Kesimpulan uji toksisitas akut dosis tunggal fraksi etanol daun kersen pada dosis 2.000 mg/KgBB tidak berpengaruh pada parameter biokimia fungsi organ hati, jantung, ginjal dan makroskopis organ hati, ginjal dan jantung.

**Kata Kunci : Daun Kersen, *Muntingia calabura L.*, Toksisitas Akut, Fraksi Etanol, *Fixed Dose Procedure*.**

## DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR ISTILAH	xx
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 Tanaman Kersen ( <i>Muntingia calabura</i> )	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman Kersen	6
2.1.2 Manfaat Tanaman Kersen	8
2.2 Toksisitas dan LD <sub>50</sub>	8
2.3 Uji Toksisitas	9
2.4 Uji Toksisitas Akut	11
2.4.1 <i>Fixed Dose Procedure</i>	12
2.4.2 <i>Acute Toxic Class Method</i>	13
2.4.3 <i>Up and Down Procedure</i>	13
2.5 Hewan Uji	14
2.6 Gejala Klinik Toksisitas dan Parameter Biokimia	14
2.7 Hati	15
2.7.1 Parameter Biokimia Hati	16
2.8 Ginjal	17

2.8.1	Parameter Biokimia Ginjal	18
2.9	Jantung	18
2.10	Pengamatan Makroskopik Organ	19
2.11	Kelainan Makroskopik Organ	20
2.11.1	Kelainan Organ Hati	20
2.11.2	Kelainan Organ Ginjal	20
2.11.3	Kelainan Organ Jantung	21
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	22
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.2	Alat dan Bahan	22
3.2.1	Alat	22
3.2.2	Bahan	22
3.2.3	Hewan Uji	23
3.3	Metode Penelitian	24
3.3.1	Persiapan Sampel	24
3.3.2	Ekstraksi	25
3.3.3	Fraksinasi	26
3.3.4	Skrining Fitokimia Fraksi Etanol Daun Kersen	26
3.3.4.1	Uji Alkaloid	26
3.3.4.2	Uji Flavonoid	27
3.3.4.3	Uji Saponin	27
3.3.4.4	Uji Tanin	27
3.3.4.5	Uji Steroid-Triterpenoid	27
3.3.5	Penentuan Kadar Flavonoid Total Metode Spektro UV-Vis	28
3.3.5.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	28
3.3.5.2	Pembuatan Kurva Standar Kuersetin	28
3.3.5.3	Penetapan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etanol Daun Kersen	28
3.3.6	Pembuatan Sediaan Uji	29
3.3.7	Uji Toksisitas Akut	29
3.3.7.1	Uji Pendahuluan	29
3.3.7.2	Uji Utama	30
3.3.8	Pengamatan	31
3.3.9	Penetapan Kadar Parameter Biokimia	31
3.3.9.1	Preparasi Sampel	31
3.3.9.2	Penetapan Kadar SGOT dan SGPT	32
3.3.9.3	Penetapan Kadar Kreatinin	33
3.3.9.4	Penetapan Kadar Ureum	34

3.10 Analisis Data	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Determinasi Tanaman Kersen ( <i>Muntingia calabura L.</i> )	35
4.2 Hasil Rendemen Ekstrak dan Fraksi Daun Kersen	35
4.3 Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etanol Daun Kersen	37
4.4 Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total Fraksi Etanol Daun Kersen	39
4.5 Hasil Uji Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen	41
4.5.1 Hasil Uji Pendahuluan Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen	42
4.5.2 Hasil Uji Utama Toksisitas Akut Fraksi Etanol Daun Kersen	42
4.5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar Parameter Biokimia	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
5.1 Kesimpulan	50
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	64
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	101

## DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 (a) Pohon kersen (b) Daun kersen	6
2 Anatomi organ hati	15
3 Anatomi organ ginjal	17
4 Anatomi organ jantung	18



## DAFTAR TABEL

		Hal
Tabel	1 Toksisitas menurut kategori LD <sub>50</sub>	9
	2 Klasifikasi toksisitas menurut kategori LD <sub>50</sub> oral pada tikus	9
	3 Kriteria sediaan uji menurut OECD pada tikus	12
	4 Nilai parameter tikus galur Wistar	19
	5 Perbandingan reagen pada penetapan kadar SGOT dan SGPT	32
	6 Perbandingan reagen pada penetapan kadar kreatinin	33
	7 Reagen pada penetapan kadar ureum	34
	8 Skrining fitokimia fraksi etanol daun kersen	37
	9 Hasil pengamatan uji pendahuluan	42
	10 Rata-rata bobot hewan uji pada uji utama	43
	11 Hasil pengamatan uji utama	45
	12 Data indeks organ hewan uji utama	46
	13 Data <i>P Value</i> Indeks Organ Hewan Uji	47
	14 Kadar SGOT, SGPT, kreatinin dan ureum	50

## DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1 Skema Kerja Umum	64
2 Uji Toksisitas	66
3 Perhitungan Sediaan Uji	67
4 Perhitungan Pembuatan Suspensi NaCMC 0,5%	70
5 Skema Uji Pendahuluan	71
6 Skema Uji Utama	72
7 Prosedur Uji Pendahuluan	73
8 Sertifikat Identifikasi Tanaman Kersen	74
9 Sertifikat Hewan Uji	75
10 Sertifikat Kode Etik Hewan Uji	76
11 Sertifikat Analisis (COA) Etanol p.a	77
12 Sertifikat Analisis (COA) Kuersetin	78
13 Persen Rendemen Ekstrak dan Fraksi Etanol Daun Kersen	79
14 Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etanol Daun Kersen	80
15 Perhitungan Flavonoid Total Fraksi Etanol Daun Kersen	81
16 Hasil Uji Statistik Perubahan Bobot Tikus	83
17 Hasil Uji Statistik Indeks Bobot Organ Hati, Ginjal, Jantung	85
18 Hasil Uji Statistik Parameter Biokimia	90
19 Pengamatan Makroskopik Hati, Ginjal dan Jantung	95
20 Dokumentasi Penelitian	98
21 Pengamatan Gejala Toksisitas	100

## DAFTAR SIGGKATAN

ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
BB	: Berat badan
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
Ed <sub>50</sub>	: <i>Effective Dose 50</i>
g	: gram
g/Kg	: gram per 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	: milligram
mg/dL	: miligerram per desiliter
mg/kg	: milligram per kilogram
mgQE/g	: milligram <i>quercetin</i> per gram
mL	: mililiter
ml/kg	: mililiter per kilogram
NaCMC	: <i>Sodium Carboxy Methyl Cellulose</i>
nm	: nanometer
OECD	: <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
ppm	: <i>parts per million</i>
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 yang bersifat asam lemah atau basa lemah dan biasanya terdapat pada tumbuhan
Ekstraksi	: Proses pemisahan suatu zat dari bahan dengan bantuan pelarut
Filtrasi	: Proses penyaringan
Fenolik	: Senyawa yang memiliki cincin aromatik satu atau lebih gugus OH dan penyertanya
Flavonoid	: Senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon dan tersebar di tumbuhan
Inkubasi	: Proses penjagaan atau perawatan kondisi sampel dengan suhu
Konsentrasi	: Perbandingan jumlah zat terlarut dan jumlah pelarutnya
Kreatinin	: Produk hasil metabolisme otot yang dihasilkan selama kontraksi otot
Makroskopis	: Dapat dilihat tanpa bantuan mikroskop
Maserasi	: Sediaan cair yang dibuat dengan cara mengekstraksi bahan nabati dengan perendaman menggunakan pelarut dengan waktu tertentu
Nekrosis	: Kematian dini sel dan jaringan hidup
Panjang Gelombang	: Panjang gelombang di mana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorbansi maksimum
Maks	
Saponin	: Senyawa glikosida terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin
SGOT	: Enzim yang ditemukan di hati, jantung, ginjal, otot dan otak
SGPT	: Enzim yang paling sering ditemui di hati
Skrining	: Pemeriksaan atau pendeteksian dengan serangkaian proses
Steroid	: Senyawa organik sterol tidak terhidrolisis yang didapat dari hasil reaksi penurunan terpen atau skualen
Tanin	: Suatu senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan
Toksisitas	: Kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan jika dipaparkan terhadap organisme
Tremor	: Gerakan tak terkontrol pada suatu bagian tubuh
Triterpenoid	: Senyawa metabolit sekunder turunan terpenoid yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena (2-metilbuta-1,3-diene)
Ureum	: Hasil akhir proses katabolisme asam amino

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tanaman obat berfungsi sebagai salah satu sumber bahan obat dan digunakan sebagai bahan terapi terhadap suatu penyakit tertentu (Newman *et al.*, 2003). Penggunaan tanaman obat sebagai bahan alami banyak diminati karena memiliki efek samping yang rendah dan mudah diperoleh. Tanaman obat mengandung senyawa berupa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas farmakologi (Lenny, 2006).

Tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat salah satunya yaitu Kersen atau Talok (*Mutingia calabura L.*). Khasiat kersen memiliki aktivitas farmakologi antara lain sebagai antioksidan, antidiabetes, antiobesitas, antihiperurisemia, antiinflamasi, antibakteri, antidiare, antihiperlipid, analgesik dan antelmintik (Sadino *et al.*, 2022 & Insyarofah, 2019). Berdasarkan penelitian Rosa *et al* (2020) tanaman obat kersen memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid dan tanin.

Hasil Isolasi ekstrak etanol daun kersen memiliki kandungan flavonoid yaitu auron, flavonol dan flavon sebagai antibakteri serta kalkon sebagai antioksidan (YP Arum *et al.*, 2012 ; Zakaria *et al.*, 2007). Selain itu flavonoid lain yang terkandung di dalam kersen adalah flavan, dan biflavan dimana senyawa flavonoid ini memiliki aktivitas seperti antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan (Kuo *et al.*, 2014). Senyawa yang berperan sebagai antiinflamasi pada daun kersen

termasuk golongan flavonol seperti kaempferol dan kuersetin (Sukmawan & Aryani., 2016 ; Mutia & Oktarlina, 2017).

Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) telah diuji terhadap aktivitas farmakologis antidiabetes pada penelitian Solikha TI, *et al* (2021) bahwa ekstrak etanol daun kersen dapat menurunkan kadar glukosa darah pada dosis 100 dan 300 mg/KgBB. Penelitian Akhsay *et al* (2021) bahwa ekstrak etanol daun kersen memiliki efek antiobesitas pada dosis 250 dan 500 mg/KgBB. Sedangkan untuk aktivitas antihiperurisemia pada penelitian Sari (2021) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun kersen memiliki ED<sub>50</sub> dalam penurunan kadar asam urat sebesar 314 mg/KgBB.

Ekstrak etanol daun kersen telah dilakukan penelitian terhadap aktivitas farmakologisnya. Penelitian Herlina *et al* (2018) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun kersen memiliki aktivitas antidiabetes dengan nilai ED<sub>50</sub> sebesar 692,424 mg/KgBB. Sedangkan aktivitas antidiare daun kersen telah dilakukan penelitian baik pada ekstrak etanol dan fraksi etanol oleh Amalia (2021) dan Azzahra (2022) bahwa masing-masing ekstrak dan fraksi etanol daun kersen memiliki ED<sub>50</sub> sebesar 94,3078 mg/KgBB dan 63,548 mg/KgBB.

Tanaman obat yang memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder tidak hanya memiliki efek terapeutik tetapi dapat memungkinkan pula adanya sifat toksik. Kandungan metabolit sekunder contohnya flavonoid yang tinggi diketahui dapat bersifat toksik dengan merusak sistem syaraf pusat (Sundari *et al.*, 2009). Hal ini membuat diperlukannya suatu pengujian toksisitas terhadap suatu komponen senyawa (Sangi *et al.*, 2012).

LD<sub>50</sub> merupakan jumlah dosis efektif senyawa kimia yang menyebabkan kematian mencapai 50% populasi hewan uji terpapar (dinyatakan dengan satuan mg/KgBB). Semakin tinggi nilai LD<sub>50</sub> maka semakin rendah toksisitas. Sedangkan LC<sub>50</sub> merupakan konsentrasi senyawa kimia dalam lingkungan (air dan udara) yang menyebabkan kematian 50% populasi hewan coba dalam jangka waktu tertentu (ppm) (Rahayu *et al.*, 2018). Penelitian terdahulu telah dilakukan terhadap pengujian toksisitas secara *in vitro* dengan LC<sub>50</sub> 278,72 ppm pada ekstrak etil asetat daun kersen (Sari *et al.*, 2016) dan ekstrak etanol daun kersen dengan LC<sub>50</sub> sebesar 250 ppm (Kolambani *et al.*, 2021).

Uji toksisitas akut oral metode non konvensional *Fixed Dose Procedure* terhadap tanaman obat bertujuan untuk mengetahui konsentrasi minimum suatu tanaman obat yang dapat menimbulkan efek toksik serta mencari data dosis-respon dari suatu sediaan uji. Metode *Fixed Dose Procedure* dipilih karena menggunakan hewan uji yang lebih sedikit sesuai dengan kode etik penanganan hewan sehingga pengamatan terkait parameter uji tidak membutuhkan hewan uji sebanyak yang ada pada metode konvensional. Data tersebut dapat dimanfaatkan sebagai informasi derajat bahaya sediaan tersebut apabila dipaparkan pada manusia sehingga dapat mencegah efek toksik dan mengetahui suatu dosis aman. Hal ini didasari pada keputusan BPOM RI No. HL.00.05.4.2411 Tahun 2004 terkait keamanan mutu dan pemanfaatan suatu produk obat bahan alam.

Berdasarkan uraian di atas, bahwa telah dilakukan penelitian terhadap ekstrak etanol dan fraksi etanol daun kersen dalam pengujian aktivitas farmakologi dan toksisitas secara *in vitro*, maka penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji

lanjutan berupa pengujian toksisitas akut fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) secara *in vivo* atau terhadap tikus putih jantan galur Wistar dengan menggunakan metode *Fixed Dose Procedure*. Penelitian dilakukan untuk menentukan rentang dosis toksik, parameter yang akan diamati antara lain pengaruh efek toksisitas akut fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap makroskopis organ hati, ginjal dan jantung serta kadar parameter biokimia yaitu SGOT, SGPT, kreatinin dan ureum dari organ tikus putih jantan galur Wistar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Berapa rentang dosis toksik fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap tikus jantan galur Wistar?
2. Berapa kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin dan ureum) dari organ hati dan ginjal tikus putih jantan galur Wistar?
3. Bagaimana pengaruh efek toksisitas akut fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap makroskopis organ hati, ginjal dan jantung pada tikus putih jantan galur Wistar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menentukan rentang dosis toksik fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap tikus jantan galur Wistar.
2. Menentukan kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin dan ureum) dari organ hati dan ginjal tikus putih jantan galur Wistar.
3. Menentukan pengaruh efek toksisitas akut fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap makroskopis organ hati, ginjal dan jantung pada tikus putih jantan galur Wistar.



#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait rentang dosis fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap tikus jantan galur Wistar. Informasi yang diperoleh digunakan sebagai landasan untuk penilaian nilai LD<sub>50</sub> fraksi etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) serta dapat digunakan sebagai landasan untuk pengujian toksisitas selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acute Oral Toxicity (OECD Test Guideline 425). 2001. *Statistical Programme (AOT 425 StatPgm)*. Ver.01.
- Aditiya, *et al.* 2022. Identifikasi Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Dunia Farmasi*. Vol.7, No.1.
- Agustiningsih, *et al.* 2010. Optimasi Cairan Penyari pada Pembuatan Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius Roxb*) secara Maserasi terhadap Kadar Fenolik dan Flavonoid Total. *Momentum*. Vol. 6 (2): 36-41.
- Akhila, J.S, *et al.* 2007. Acute Toxicity Studies and Determination of Median Lethal Dose. *Current Science*. Vol. 93 (7): 917–920.
- Amalia, Hanisah. 2021. Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L. (Linn.)*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Bakteri *Escherichia coli*. *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya*. Palembang, Indonesia.
- Arkill KP, *et al.* 2014. Resolution of The Three Dimensional Structure of Components of The Glomerular Filtration Barrier. *BMC Nephrol*. 15:24.
- Azzahra, Nariyah. 2022. Aktivitas Antidiare Fraksi Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L. (Linn.)*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Bakteri *Salmonella Typhi*. *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya*. Palembang, Indonesia.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. 2014. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol (CJN)*.
- BPOM RI. 2004. *Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia*. BPOM RI. Jakarta, Indonesia.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. BPOM RI. Jakarta, Indonesia.
- Chang, *et al.* 2002. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Calorimetric Methods. *J.Food Drug Anal.*

- Ceriana, Ria, *et al.* 2016. Perubahan Struktur Makroskopis Hati dan Ginjal Mencit yang diberi Ekstrak Batang Sipatah-Patah (*Cissus quadrangula Salisb.*). *Prosiding Seminar Nasional Biotik*.
- Chapman KL, *et al.* 2013. Pharmaceutical Toxicology: Designing Studies to Reduce Animal Use, While Maximizing Human Translation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 66: 88–103.
- C.P, Akhsay Kumar, *et al.* 2021. Antiobesity Effect of Ethanolic Extract of *Muntingia calabura* Leaves on High Fat Diet-Induced Obesity in Rats. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Volume 10, Issue 11, 1782-1792.
- Curthoys NP, Moe OW. 2014. Proximal Tubule Function and Response to Acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 9(9):1627-38.
- Danziger J, Zeidel ML. 2015. Osmotic Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol (CJN)*.10741013.
- Djarmiko, Wibowo. 2017. *Muntingia calabura* Tree from Bogor. Wikimedia Commons. Diakses pada 18 Juni 2022. [https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Munting\\_calab\\_070609\\_214\\_ipb.jpg](https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Munting_calab_070609_214_ipb.jpg).
- Derelanko, M. J. And Hollinger, M. A. 2002. *Handbook of Toxicology*. 2nd Ed. CRC Press LLC. United States of America. Table 18.7.
- Dufour, DR. 2006. Liver disease. In:Carl AB, Edward RA, David EB editors. *Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Fourth ed. *Missouri : Elsevier Saunders*. P. 1777-1827.
- Enevide, *et al.* 2013. A New Method for Determining Acute Toxicity in Animal Models. *Toxicology International*. Vol.20.
- Faatih & Mukhlissul. 2009. Isolasi dan Digesti DNA Kromosom. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*. 10(1), 61-67.
- Fatimah, Rosa, *et al.* 2020. Toksisitas Akut Dekok Daun Kersen (*Muntingia calabura*) Menggunakan Metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*). *Pharmacy Medical Journal*. Vol.3, No.2.
- Fitri, CH., *et al.* 2019. Kadar Flavonoid Total Ekstak Etanol Daun Kersen Menggunakan Spektro UV-Vis. *E Journal Stikes Duta Gama*.
- Guyton, A.C and J.E. Hall. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Ed.9. *EGC*. Jakarta, Indonesia.

- Hadi, *et al.* 2019. Uji Fitokimia Kersen (*Muntingia calabura L*) dan Pemanfaatannya sebagai Alternatif Penyembuhan Luka. *Semnas MIPAKes UMRI*. Vol.1.
- Hall P, Johnny C. 2012. What is The Real Fungtion of The Liver ‘Function’ Test. *Ulster Med J*. 81:30-36.
- Hamad, A. *et al.* 2017. Chemical Constituents and Antimicrobial Activities of Essential Oils of *Syzygium polyanthum* and *Syzygium aromaticum*. *Rayasan Journal of Chemistry*. 10(2). pp. 564-569.
- Handayani F, Sentat T. 2016. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 1: 131–42.
- Harborne, *et al.* 2000. Advances in Flavonoid Research Since 1992. *Phytochemistry*. 55, 481-504.
- Hariyatmi, *et al.* 2015. Pengaruh Minuman Kemasan Gelas terhadap Kadar Glukosa dan Ureum Darah Mencit (*Mus musculus*) Galur Swiss Webster. *Seminar Nasional XII Pendidikan Biologi FKIP UNS*. Surakarta, Indonesia.
- Hasan, K.M.M. 2018. Biochemical aand Histopatological Profiling of Wistar Rat Treated with Brassica napus as A Supplementary Feed. *Food Science and Human Wellness*. 7(1): 77-82.
- Herlina., *et al.* 2018. Antidiabetic Activity Test of Ethanolic Seri Leave’s (*Muntingia calabura L.*) Extract in Male Rats Induced by Alloxan. *Science & Technology Indonesia*. 3 (1). 7-13.
- Hermana, *et al.* 2008. Pemberian Tepung Daun Salam (*Syzygium polyanthum (Wight) Walp.*) dalam Ransum sebagai Bahan Antibakteri *Escherichia coli* terhadap Organ dalam Ayam Broiler. *Media Perternakan*. Vol.31. No.1.
- Herman, R. 2009. *Buku ajar Fisiologi Jantung*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, Indonesia.
- Hoening MP, Zeidel ML. 2014. Homeostasis, the Milieu Intérieur, and The Wisdom of The Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 9(7):1272–81.
- Ibrahim, *et al.* 2012. Leaves Extract of *Muntingia calabura* Protects Against Gastric Ulcer Induced by Ethanol in Sprague–Dawley Rats. *Clin Exp Pharmacol*.

- Ibrahim, *et al.* 2015. Pengaruh Suhu dan Lama Waktu Ekstraksi terhadap Sifat Kimia dan Fisik pada Pembuatan Minuman Sari Jahe Merah dengan Kombinasi Penambahan Madu sebagai Pemanis. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 3 (2): 530-541.
- Ikalot. 2013. Pertumbuhan dan Perkembangan. *Jurnal Pertumbuhan dan Perkembangan*. 7(1). pp.1-6.
- Insyarofah, Mei. 2019. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Peroksida Lipid pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya*. Palembang, Indonesia.
- International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). 2002. *Photometric UV-test for Determination of Alanin Aminotransferase (GPT/ALAT) and Aspartat Aminotransferase (GOT /ASAT)*. Rajawali Nusindo. Jakarta, Indonesia.
- Janick J, Paull RE. 2008. *The Encyclopedia of Fruit and Nuts*. Oxfordshire (OX): CAB International.
- Joharman, T. 2006. Studi Pengaruh Suhu dan Lama Evaporasi pada Proses Pemekatan Glatin. Skripsi. *Fakultas Teknologi Pertanian. Institut Pertanian Bogor*.
- K.B. Premakumari, A. Siddiqua, R. Sultana. 2010. Antioxidant Activity and Estimation of Total Phenolic Content of *Muntingia calabura* by Colorimetry. *International Journal of ChemTech Research*. 2 205-208.
- Kaplan, J.B, *et al.* 2017. Liver Anatomy and Function. J. Meyer and T.E. Schefter (eds.). Radiation Therapy for Liver Tumors. *Springer International Publishing*.
- KH, Han, *et al.* 2007. Effects of Ischemia Reperfusion Injury on Renal Ammonia Metabolism and The Collecting Duct. *Am J Physiol Renal Physiol*. 293: F1342-54.
- Khopkar. 2008. Konsep Dasar Kimia Analitik. *UI Press*. Jakarta, Indonesia.
- Kolambani, Ade FUR, *et al.* 2021. Identifikasi Senyawa Fitokimia pada Daun Kersen (*Muntingia calabura Linn.*) dan Uji Toksisitasnya terhadap Larva Udang *Artemia salina* Leach. Nandur. *Fakultas Pertanian, Universitas Udayana*. Vol.1. No.4.
- Kordi, K.M.G. 2004. *Penanggulangan Hama dan Penyakit Ikan*. Cetakan Pertama. Rineka Cipta. Jakarta, Indonesia.

- Kuo, W.L., Liao, H.R., Chen, J.J. 2014. Biflavans, Flavonoids and a Dihydrochalcone from The Stem Wood of *Muntingia calabura* and Their Inhibitory Activities on Neutrophil Proinflammatory Responses. *Molecules*, 19: 20521–20535.
- Lenny, S. 2006. Senyawa Flavonoida, Fenilpropanoida dan Alkaloida. *Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara*. Hal. 1-79. Medan, Indonesia.
- Li, C.H, *et al.* 2013. Evaluation of Acute 13-Week Subchronick Toxicity and Genotoxicity and Genotoxicity of The Powdered Root of Tongkat Ali (*Eurycoma longifolia Jack*). *Hindawi research article*. 20(13): 1-11.
- Lopez, *et al.* 2005. Alkaloids from *Pandanus amaryllifolius* Collected from Marikina. *Phillippine Journal of Science*. 134 (1):39-49.
- Maheshwari DG, Shaikh NK. 2016. An Overview on Toxicity Testing Method. *Int J Pharm Technol*. 8(2) 3834–3849.
- Mahmood, N.D *et al.* 2014. *Muntingia calabura*: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Properties, and Pharmacological Observations. *Pharm Biol*. 52(12): 1598–1623.
- Maifitrianti, *et al.* 2019. Aktivitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol 95% dari Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) pada Tikus Putih Jantan. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. Vol. 16. No. 01.
- Malanggi, L.P., Sangi, M.S., Paendong, J.J.E., Kimia, J. 2012. Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana Mill.*). *Jurnal MIPA, Universitas Sam Ratulangi*.
- Manik, *et al.* 2014. Analisis Korelasi antara Kadar Flavonoid dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap *Staphylococcus aureus*. *Khazanah*.
- Martini, F.H., Nath, J.L., Bartholomew, E.F. 2014. *Fundamentals of Anatomy & Physiology*. Pearson. San Fransisco.
- Mutia V, Oktarlina RZ. 2017. Efektivitas Daun Jarak Kepyar (*Ricinus communis L*) sebagai Antipiretik. *Jurnal Majority*. 7(1): 36-41.
- Newman, *et al.* 2003. Natural Products as Sources of New Drugs Over the Period 1981-2002. *J.Nat. Prod*. 66, 1022-1037.

- Nikolic, *et al.* 2003. Role of Quercetin on Hepatic Urea. Production in Acute Renal Failure. *Renal Failure*. 25: 149-155.
- Nirmala, M, *et al.* 2018. Medical Values of *Muntingia calabura* Leaves. Pharmacological Benefits of Natural Products. *JPS Scientific Publications*. Chapter –14, Page: 238 - 253.
- Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). 2001a. *Acute Oral Toxicity: Up and Down Procedure*. OECD Guidelines for Testing of Chemicals Test No 425. Page.1-26. Paris.
- Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). 2001b. *Acute Oral Toxicity: Fixed Dose Procedure*. OECD Guidelines for Testing of Chemicals Test No 420. Page.4-8. Paris.
- Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). 2001c. *Acute Oral Toxicity: Acute Toxic Class Method*. OECD Guidelines for Testing of Chemicals Test No 425: Page.3-6. Paris.
- Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). 2008. *Acute Oral Toxicity: Up and Down Procedure*. OECD Guidelines for Testing for Chemicals Test No 425. Page.1-27. Paris.
- Palmer LG, Schnermann J. 2015. Integrated Control of Na Transport Along the Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. CJN.12391213.
- Pambudi, *et al.* 2021. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Menggunakan Metode DPPH. *University Research Colloquium*.
- Panjaitan, *et al.* 2007. Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hati Ginjal Tikus. *Makara Kesehatan*. 11(2): 11-16.
- Pieme, *et al.* 2006. Evaluation of Acute and Subacute Toxicities of Aqueous Ethanolic Extract of Leaves of *Senna alata* (L.) Roxb (*Cesalpiniaceae*). *Afr. J. Biotechnol*. 5(3): 283-289.
- Puspitasari, *et al.* 2016. Pengaruh Waktu Perebusan terhadap Kadar Flavonoid Total Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Inovasi Teknik Kimia*. Vol.1, No.2.
- Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. 2014. The Glomerulus: The Sphere of Influence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 9(8):1461–9.
- PS, Deora, *et al.* 2010. Effective Alternative Methods of LD50 Help to Save Number of Experimental Animals. *J Chem Pharm Res*. 2(6): 450–453.

- Rahayu, Muji, et al. 2018. Toksikologi Klinik. Kemenkes RI. Jakarta, Indonesia.
- Ramadhan, *et al.* 2010. Pengaruh Konsentrasi Etanol, Suhu dan Jumlah Stage pada Ekstraksi Oleoresin Jahe (*Zingiber Officinale Rose*) secara Batch. Skripsi. Tidak dipublikasikan. *Jurusan Teknik Kimia. Univeristas Diponegoro.* 2(1):1-5.
- Ratnasari, *et al.* 2018. Skrining Fitokimia dan Uji Stabilitas Sediaan Sirup Kayu Kuning (*Arcangelisia flava*) untuk Memelihara Kesehatan. *Journal of Holistic and Health Sciences.* Vol.2, No.1.
- Riswanto, 2013. *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi.* Alfamedika dan Kanal Medika. Yogyakarta, Indonesia.
- Robert. 2015. Anatomy of The Heart. Africa Health: Anatomy. *Elsevier. Ltd.*
- Robinson V. 2005. Finding Alternatives: An Overview of The 3Rs and The Use of Animals In Research. *School Sci Rev.* 87: 1–4.
- Rosida, Azma. 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran.* Vol 12, No.1.
- Ruqiah, *et al.* 2007. Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. *Makara, Kesehatan.* Vol. 11, NO. 1. P. 11-16.
- Theise ND. Liver and gallbladder. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. 2015. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: *Elsevier Saunders.* P.821–81.
- Theresia, I. 2011. Peranan Hemodialisis dalam Upaya Menurunkan Kadar Ureum dan Kreatinin pada Pasien Gagal Ginjal Kronik di Ruang Hemodialisis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Skripsi. Tidak diterbitkan. *Program Studi S1 Keperawatan - SNHM.*
- Tortora, Gerard J., Derrickson, Bryan H. 2012. Principles of Anatomy and Physiology. Biological Science Textbooks, Inc. USA.
- Sadino, *et al.* 2022. Literature Review: Chemical Content and Pharmacological Activity of Kersen Leaves (*Muntingia calabura L.*). *JFSP.* Vol.8. No.1. Page. 13-20.
- Saganuwan. 2016. Toxicity Study of Drugs and Chemicals in Animals: An Overview. *BJVM.* ISSN 1311-1477.



- Saifudin, *et al.* 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. edisi ke-1. Graha Ilmu. Yogyakarta, Indonesia.
- Sangi, *et al.* 2008. Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahas Utara. *Chemistry Progress*. 1: 47 – 53.
- Samsu, N dan Sargowo, D. 2007. Sensitivitas dan Spesifisitas Troponin T dan I pada Diagnosis Infark Miokard Akut. *Majalah Kedokteran Indonesia*. Vol. 57, 365.
- Satoto, Hari H. 2014. Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*. Vol.6. No.3.
- Sari, Dwi Puspita. 2021. Uji Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya*. Palembang, Indonesia.
- Sari, Irma, *et al.* 2016. The Cytotoxic Activity of N-Hexane Extract of Kersen (*Muntingia calabura linn.*) Leaves Using The Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) Method. *Jurnal Natural*. Vol.16, No.2.
- Senet, *et al.* 2018. Penentuan Kandungan Total Flavonoid dan Total Fenol dari Akar Kersen (*Muntingia calabura*) serta Aktivitasnya sebagai Antioksidan. *Jurnal Kimia FMIPA Udayana*. 12 (1). 14-18.
- Septyaningsih, D. 2010. Isolasi dan Identifikasi Komponen Ekstrak Biji Buah Merah (*Pandanus conoideus lanik*). FMIPA UNS. Surakarta, Indonesia.
- Setyawati, *et al.* 2017. Histologi Tubulus Seminiferus dan Kadar Tersoteron Tikus yang diberi Pakan Imbuan Tepung Daun Kaliandra dan Kulit Nanas. *J.Vet.*
- Setyawati, *et al.* 2014. Skrining Fitokimia dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Durian (*Durio zibethinus Murr.*) Varietas Petruk. Pendidikan Kimia. *Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan. Universitas Sebelas Maret*.
- Shargel, *et al.* 2012. *Applied Biopharmaceutics & Phamacokinetics*. McGraw-Hill Companies. New York.
- Shashi. 2007. A Toxicologist Guide to The Diagnostic Interpretation of Hepatic Biochemical Parameters. *Food Chem. Toxicol.* 45: 1551-1557.

- Singh, *et al.* 2013. Bioactivity Guided Isolation of Quercetin as Anxiolytic Compound from *Elaeocarpus ganitrus* Beads. *The Natural Products Journal*. Vol.3, No.3.
- Solikha TI, *et al.* 2021. Effect of *Muntingia calabura L.* Leaf Extract on Blood Glucose Levels and Body Weight of Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Pharmacogn.* Vol.13. 13(6): 1450-1455.
- Subramanya AR, Ellison DH. 2014. Distal Convoluted Tubule. *Clin J Am Soc Nephrol.* 9(12): 2147–63.
- Sudoyo, A.W. 2010. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi V. Balai Penerbit FK UI. Jakarta, Indonesia.
- Suhartati, Tati. 2017. Dasar-Dasar Spektrofotometri Uv-Vis dan Spektrofotometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik. *Aura*. Bandar Lampung, Indonesia.
- Sukmawan YP, Aryani R. 2016. Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Formula Gel Ekstrak Etanol Daun Babadotan (*Ageratum conyzoides L*) terhadap Tikus Jantan Wistar. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada.* 16(1): 88-93.
- Sumarni, R.D *et al.* 2006. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kering Rimpang Temu Putih (*Curcuma zedoria*, *Rosc*) Per Oral terhadap Beberapa Parameter Gangguan Ginjal pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Indonesia.* Vol 17 (1).
- Sundari, *et al.* 2009. Toksisitas Akut (LD50) dan Uji Gelagat Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camelia sinensis*) pada Mencit. *Jurnal Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.* Vol XIX. No. 4. P.198-203.
- Surasa, Ngudy J, *et al.* 2014. Struktur Mikroanatomi Hati dan Kadar Kolesterol Total Plasma Darah Tikus Putih Strain Wistar Pasca Suplementasi Minyak Lemuru dan Minyak Sawit. *Journal of Biology & Biology Education, Biosaintifika.* 6(2).
- Suryaatmadja M. 2009. Pemeriksaan Laboratorium Uji Fungsi Hati. *Buletin ABC.* 11:2-8.
- Suryati, *et al.* 2016. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Veronia amygdalina, Del* terhadap Kadar Kreatinin Serum Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinik.* 3(1).

- Sutomo, *et al.* 2019. Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat Buah Kasturi (*Mangifera Casturi Kosterm*) terhadap Toksisitas Akut, Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati Tikus Putih Jantan. *Jurnal Pharmascience*. Vol. 06, No.01.
- Sutomo, *et al.* 2019. Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat Buah Kasturi (*Mangifera Casturi Kosterm*) terhadap Toksisitas Akut, Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Jantung Tikus Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 4(2).
- Syahara, Suci, *et al.* 2019. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Indonesian Health Scientific Journal*. Vol.4. No.2.
- Vinayaraj. 2018. *Muntingia calabura* - Jamaica Cherry at Nedumpoil. WikimediaCommons. Diakses pada 18 Juni 2022. [https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Muntingia\\_calabura\\_-\\_Jamaica\\_Cherry\\_at\\_Nedumpoil\\_\(10\).jpg](https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Muntingia_calabura_-_Jamaica_Cherry_at_Nedumpoil_(10).jpg).
- Wardhani, *et al.* 2015. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) pada Bakteri. *Indo. J. Chem. Sci.* 4(1).
- Whidyastuti, *et al.* 2019. Pengaruh Pemberian Minyak Cincalok terhadap Bobot Badan dan Indeks Organ Hati, Jantung, Ginjal, Paru-Paru dan Limpa Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. P.1-8.
- Yasunaka K, Abe F, Nagayama A, *et al.* 2005. Antibacterial Activity of Crude Extracts from Mexican Medicinal Plants and Purified Coumarins and Xanthones. *J Ethnopharmacol.* 97:293–9.
- YP Arum, *et al.* 2012. Isolasi dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Faun Kersen (*Muntingia calabura L.*). *Jurnal MIPA*. 35 (2): 165-174.
- Yulianti, *et al.* 2021. Hasil Pengukuran Kadar Asam Urat Menggunakan Point of Care Testing (POCT) dan Gold Standard (Chemistry Analyzer). *Journal of Telenursing*. Vol.3, No.2.
- Yuzammi, *et al.* 2009. *Ensiklopedia Flora*. PT. Kharisma Ilmu. Bogor, Indonesia.

Z. A. Zakaria, et al. 2007. The Antinociceptive Action of Aqueous Extract from *Muntingia calabura* Leaves: The Role of Opioid Receptors. *Medical Principles and Practice*. Vol. 16, no. 2. pp 130–136.

Zakaria ZA, Sufian AS, Ramasamy K, *et al.* 2010. In Vitro Antimicrobial Activity of *Muntingia calabura* Extracts and Fractions. *Afr J Microbiol Res*. 4:304–8.