

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN KENIKIR
(*Cosmos caudatus* H. B. K.) 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 FMIPA**



Oleh :

INDAH PERMATA SARI

08061181621011

**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
KENIKIR (*Cosmos caudatus* H. B. K.) TERHADAP
TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN
METODE *FIXED DOSE PROCEDURE*

Nama Mahasiswa : INDAH PERMATA SARI

NIM : 08061181621011

Jurusan : FARMASI

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

Inderalaya, 4 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. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

(.....)

NIP. 198803082019032015

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt.

(.....)

NIPUS. 198711272013012201

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
KENIKIR (*Cosmos caudatus* H.B.K.) TERHADAP TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE
FIXED DOSE PROCEDURE

Nama Mahasiswa : INDAH PERMATA SARI

NIM : 08061181621011

Jurusan : FARMASI

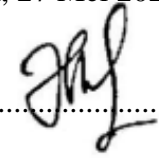
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Mei 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 27 Mei 2020

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt.

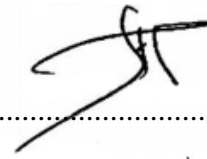
NIP. 197107031998022001

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

Anggota :

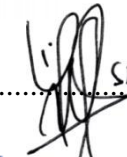
1. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201

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

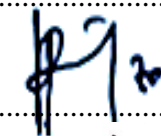
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

NIP. 198803082019032015

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

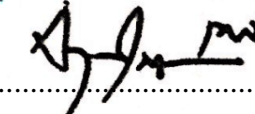
3. Rennie Puspa Novita, M.Farm. Klin., Apt.

NIPUS. 198711272013012201

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

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 di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Indah Permata Sari
NIM : 08061181621011
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan alam, 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 Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed-Dose-Procedure*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini 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.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 26 Mei 2020

Penulis,



Indah Permata Sari

NIM. 08061181621011

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

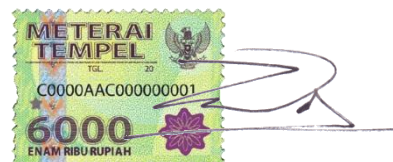
Nama Mahasiswa : Indah Permata Sari
NIM : 08061181621011
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan syarat untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini 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, 26 Mei 2020

Penulis,



Indah Permata Sari

NIM. 08061181621011

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed-Dose-Procedure*”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca untuk mengetahui keamanan dari tanaman kenikir sebagai bahan alam.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik.
2. Kedua orang tua, mama dan papa tersayang yang selalu memberikan motivasi, nasehat, perhatian, dan kasih sayang serta doa kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
3. Keluarga besar penulis yang selalu memberikan semangat dan dukungan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang menunjang penulis selama perkuliahan.
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku Dosen Pembimbing pertama dan Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing kedua yang

telah meluangkan waktu dalam memberikan ilmu, bimbingan, nasehat, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.

6. Dosen pembahas dan penguji sidang (Ibu Dr. Budi Untari, M.Si., Apt., Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt, dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.) yang telah memberikan masukan, saran, dan ilmu kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) Jurusan Farmasi yang telah memberikan segala bantuan dan dukungan, serta doa dan semangat kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Laboran FKIP Pendidikan Biologi (Kak Budi Eko Wahyudi, S.Pd.) yang telah membantu dan memberikan ilmunya kepada penulis dari awal penyusunan skripsi hingga selesai.
10. Teman seperjuangan penelitian; Ayu Adelia Lestari (S.Farm., Apt.) dan Lisna Asti (S.Farm., Apt.) yang sudah menemani penulis dalam suka maupun duka selama masa penelitian. Terima kasih telah menjadi teman terbaik bagi penulis.

11. Geng Balqis; Rohma (S.Farm., Apt.) dan Ulfah (S.Farm., Apt.) yang sudah menemani penulis dalam suka maupun duka selama masa perkuliahan.
12. Teman-teman tersayang; Novita Tia (S.Psi.) dan Danindra (S.T.) yang telah ada di masa-masa sulit dan memberikan motivasi, doa, dan semangat kepada penulis hingga penyusunan skripsi ini selesai.
13. Teman-teman Farmasi 2016 terkhusus Farmasi Kelas A 2016 yang selalu membantu dan telah memberikan dukungan yang besar kepada penulis, kakak-kakak Farmasi 2011, 2012, 2013, 2014, dan 2015, serta adik-adik Farmasi 2017, 2018, dan 2019 yang telah memberikan doa dan bantuannya kepada penulis. Terima kasih yang sebesar-besarnya.
14. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, 27 Mei 2020

Penulis,



Indah Permata Sari

NIM. 08061181621011

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	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	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman.....	5
2.1.1 Kandungan Kimia	6
2.1.2 Khasiat	6
2.2 Ekstraksi	7
2.3 Uji Toksisitas.....	9
2.4 Uji Toksisitas Akut.....	10
2.4.1 <i>Fixed Dose Method</i>	12
2.4.2 <i>Up and Down Procedure</i>	12
2.4.3 <i>Acute Toxic Class Method</i>	13
2.5 Hati	13
2.6 Ginjal	14
2.7 Jantung.....	16
2.8 Pengamatan Makroskopis Organ.....	16
2.9 Pengamatan Histopatologi Pankreas	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
3.1 Waktu dan Tempat	18
3.2 Alat dan Bahan	18
3.2.1 Alat.....	18
3.2.2 Bahan	18
3.2.3 Hewan Uji	18
3.3 Metode Penelitian.....	19
3.3.1 Determinasi Tanaman	19

3.3.2	Persiapan Sampel	19
3.3.3	Pembuatan Ekstrak.....	19
3.3.4	Uji Fitokimia	20
3.3.4.1	Alkaloid	20
3.3.4.2	Steroid dan Triterpenoid	20
3.3.4.3	Flavonoid	20
3.3.4.4	Fenolik	21
3.3.4.5	Saponin	21
3.3.4.6	Tanin	21
3.3.5	Penentuan Dosis Hewan Uji	21
3.3.6	Pembuatan Sediaan Uji	21
3.3.7	Prosedur Pengujian	22
3.3.7.1	Uji Pendahuluan.....	22
3.3.7.2	Uji Utama.....	24
3.3.8	Pengamatan	25
3.3.9	Penetapan Kadar Parameter Biokimia	26
3.3.9.1	Penetapan Kadar SGOT dan SGPT	27
3.3.9.2	Penetapan Kadar Kreatinin	28
3.3.9.3	Penetapan Kadar Ureum	28
3.4	Analisis Data	29
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1	Determinasi Tanaman Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> H.B.K.) ..	30
4.2	Pembuatan Simplisia Tanaman Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> H.B.K.)	30
4.3	Ekstraksi Tanaman Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i> H.B.K.).....	31
4.4	Skrining Fitokimia.....	33
4.5	Prosedur Pengujian	37
4.5.1	Uji Pendahuluan.....	38
4.5.2	Uji Utama	39
4.5.3	Pengamatan Histopatologi Pankreas	43
4.5.4	Pemeriksaan Kadar Parameter Biokimia	45
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1	Kesimpulan	51
5.2	Saran	51
	DAFTAR PUSTAKA	52
	LAMPIRAN.....	58
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	83

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria penggolongan sediaan uji menurut OECD.....	11
Tabel 2. Kriteria penggolongan sediaan uji.....	11
Tabel 3. Kelompok hewan uji pendahuluan	23
Tabel 4. Kriteria penggolongan sediaan uji menurut OECD.....	25
Tabel 5. Reagen penetapan kadar SGOT dan SGPT	27
Tabel 6. Reagen penetapan kadar kreatinin	28
Tabel 7. Reagen penetapan kadar ureum	28
Tabel 8. Hasil skrining fitokimia daun kenikir	33
Tabel 9. Hasil pengamatan uji pendahuluan.....	38
Tabel 10. Hasil pengamatan uji utama	39
Tabel 11. Rata-rata bobot hewan uji pada uji utama	40
Tabel 12. Data makroskopis organ hewan uji pada uji utama.....	42
Tabel 12. Derajat Kerusakan Sel Pulau Langerhans	44
Tabel 13. Kadar SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum hewan uji	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman kenikir	6
Gambar 2. Mekanisme reaksi pembentukan garam flavilium	34
Gambar 3. Mekanisme reaksi senyawa saponin	35
Gambar 4. Mekanisme reaksi antara tanin dengan FeCl_3	35
Gambar 5. Mekanisme reaksi antara fenolik dengan FeCl_3	36
Gambar 6. Mekanisme reaksi senyawa steroid.....	37
Gambar 7. Gambaran histopatologi pulau Langerhans dengan perbesaran 40 dan 100 kali	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	58
Lampiran 2. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	59
Lampiran 3. Perhitungan Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5%	62
Lampiran 4. Skema Uji Pendahuluan.	63
Lampiran 5. Skema Uji Utama.	65
Lampiran 6. Sertifikat Hasil Determinasi Tanaman Kenikir	67
Lampiran 7. Sertifikat Etik.....	68
Lampiran 8. Sertifikat Hewan Uji.....	69
Lampiran 9. Perhitungan Persentase Rendemen	70
Lampiran 10. Hasil Skrining Fitokimia	71
Lampiran 11. Data Bobot Hewan Uji Selama Pemberian Sediaan.....	72
Lampiran 12. Hasil Uji Statistik Perubahan Bobot Tikus.....	73
Lampiran 13. Hasil Uji Statistik Bobot Organ Hati, Ginjal, dan Jantung.....	74
Lampiran 14. Hasil Uji Statistik Kadar Parameter Biokimia.....	76
Lampiran 15. Pengamatan Makroskopik Organ Hati, Ginjal, dan Jantung ...	78
Lampiran 16. Dokumentasi Penelitian.....	81
Lampiran 17. Pengamatan Gejala Toksisitas	82

**Acute Toxicity Test of Ethanol Extract of Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.)
Leaves on Male White Rats of Wistar Strain with
Fixed Dose Procedure Method**

**Indah Permata Sari
08061181621011**

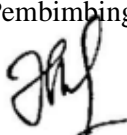
ABSTRACT

Kenikir is one of the plants that has cytotoxic, antioxidant and antidiabetic properties. Chemical content contained in kenikir leaves in the form of flavonoids, saponins, tannins, phenolics, and steroids. In this study, acute toxicity of kenikir leaves (*Cosmos caudatus* H.B.K.) ethanol extract was conducted on male white rats of wistar strain with fixed dose procedure method. The extraction method used was maceration using 70% ethanol. Based on the preliminary test, a dose of 2000 mg/kgBB was determined as the initial dose used in the main test. Test animals used in the main test were divided the normal and the 2000 mg/kgBB dose group. Each used 5 test animals in each group. The results of the test showed that there were no deaths or toxic symptoms in the test animals of the normal group and the 2000 mg/kgBB dose group. The range of toxic doses of kenikir leaves ethanol extract that can cause acute toxicity is >2000 mg/kgBB so classified in the practically non-toxic category. The results of the statistical analysis showed that there was no significant effect ($p > 0.05$) from kenikir leaves ethanol extract on macroscopic organs of liver, kidney, and heart of test animals. The results of the average levels of biochemical parameters of the normal group and the 2000 mg / kgBB dose group were in the normal range. The average levels of biochemical parameters of the normal group were SGOT 65.020 ± 12.207 U/L, SGPT 67.094 ± 3.737 U/L, creatinine 0.706 ± 0.336 mg/dL, and ureum 14.160 ± 0.684 mg/dL. While the average biochemical parameter levels of the 2000 mg/kgBB dose group were SGOT $71,216 \pm 9,649$ U/L, SGPT $85,218 \pm 8.314$ U/L, creatinine 0.958 ± 0.167 mg/dL, and urea $18,760 \pm 2.744$ mg/dL.

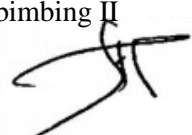
Keywords : Kenikir leaves, *Cosmos caudatus* H.B.K., acute toxicity, fixed dose procedure.

Indralaya, 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 Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.)
terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan
Metode *Fixed Dose Procedure***

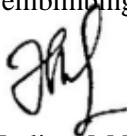
**Indah Permata Sari
08061181621011**

ABSTRAK

Kenikir merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai agen sitotoksik, antioksidan, dan antidiabetes. Kandungan kimia yang terdapat dalam daun kenikir berupa flavonoid, saponin, tanin, fenolik, dan steroid. Pada penelitian ini telah dilakukan toksisitas akut ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K.) terhadap tikus putih jantan galur wistar dengan metode *fixed dose procedure*. Metode ekstraksi yang digunakan berupa maserasi menggunakan etanol 70%. Dosis awal yang digunakan pada uji utama berdasarkan uji pendahuluan adalah dosis 2000 mg/kgBB. Hewan uji pada uji utama dibagi menjadi kelompok normal dan kelompok dosis 2000 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terjadi kematian maupun gejala toksik pada hewan uji kelompok normal dan kelompok dosis 2000 mg/kgBB. Rentang dosis toksik ekstrak etanol daun kenikir yang dapat menyebabkan toksisitas akut adalah >2000 mg/kgBB sehingga masuk dalam kategori praktis tidak toksik. Hasil analisis statistika menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan ($p>0,05$) dari pemberian ekstrak etanol daun kenikir terhadap makroskopik organ hati, ginjal, dan jantung hewan uji. Hasil rata-rata kadar parameter biokimia kelompok normal dan kelompok dosis 2000 mg/kgBB berada di rentang kadar normal. Rata-rata kadar parameter biokimia kelompok normal adalah SGOT $65,020 \pm 12,207$ U/L, SGPT $67,094 \pm 3,737$ U/L, kreatinin $0,706 \pm 0,336$ mg/dL, dan ureum $14,160 \pm 0,684$ mg/dL. Sedangkan rata-rata kadar parameter biokimia kelompok dosis 2000 mg/kgBB adalah SGOT $71,216 \pm 9,649$ U/L, SGPT $85,218 \pm 8,314$ U/L, kreatinin $0,958 \pm 0,167$ mg/dL, dan ureum $18,760 \pm 2,744$ mg/dL.


Kata Kunci : Daun kenikir, *Cosmos caudatus* H.B.K., toksisitas akut, *fixed dose procedure*.

Menyetujui
Pembimbing I


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

Indralaya, 27 Mei 2020

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

Tanaman kenikir (*Cosmos caudatus*) merupakan tanaman yang banyak dijumpai di lingkungan sekitar, serta tanaman yang sudah tidak asing lagi dan telah banyak dikonsumsi sebagai sayuran. Daun kenikir (*Cosmos caudatus*) digunakan sebagai sitotoksik dengan $IC_{50} = 344,91 \mu\text{g/ml}$ (Pebriana dkk., 2008), sebagai antioksidan dengan $IC_{50} = 70 \text{ mg/L}$ (Irfai, 2013) dan sebagai antidiabetes dengan $ED_{50} = 333 \text{ mg/kgBB}$ (Rahayu, 2018).

Daun kenikir (*Cosmos caudatus*) mengandung flavonoid, glikosida, saponin, tannin, dan steroid / triterpenoid (Siregar, 2018). Penggunaan daun kenikir (*Cosmos caudatus*) sebagai tanaman berkhasiat obat hingga saat ini masih berdasarkan pengalaman empiris secara turun temurun. Keamanan penggunaan daun kenikir (*Cosmos caudatus*) sebagai bahan sediaan obat alami harus didukung oleh penelitian ilmiah. Salah satu penelitian yang harus dilakukan adalah pengujian toksisitas.

Uji toksisitas yang dilakukan oleh Sumarni (2019) terhadap daun beluntas menunjukkan hasil rentang dosis yang menyebabkan toksisitas akut adalah $>2000 \text{ mg/kgBB}$ sehingga tergolong dalam kategori praktis tidak toksik. Rentang dosis pada uji toksisitas ditentukan dari uji utama. Apabila hewan uji tidak mengalami kematian atau menunjukkan gejala toksik hingga dosis 2000 mg/kgBB , maka rentang dosis toksik yang ditetapkan adalah $>2000 \text{ mg/kgBB}$ (BPOM RI, 2014).

Metode yang digunakan pada uji toksisitas ini adalah *Fixed Dose Method*. *Fixed Dose Method* termasuk dalam salah satu metode alternatif dalam uji

toksisitas. Metode ini digunakan karena jumlah hewan uji yang digunakan dalam menentukan parameter akhir tidak lebih banyak dari metode konvensional, sehingga tidak bertentangan dengan *animal welfare* (BPOM RI, 2014).

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan pengujian toksisitas akut untuk mengetahui potensial toksisitas dari ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap tikus putih jantan galur Wistar, sehingga dapat memberikan informasi dasar pertimbangan dalam penggunaan tanaman tersebut sebagai bahan berkhasiat obat.

Gejala toksisitas dapat diketahui dari pengamatan terhadap makroskopis hati, ginjal, dan jantung. Organ hati, ginjal, dan jantung cenderung berwarna kecoklatan. Zat yang bersifat toksik dapat mempengaruhi perubahan warna organ hati, ginjal, dan jantung menjadi warna kuning atau hitam. Warna kuning dapat mengindikasikan adanya perlemakan pada organ, sedangkan warna hitam dapat mengindikasikan adanya kematian sel pada organ. Perubahan bentuk dan bobot organ pun dapat mengindikasikan terjadinya kerusakan organ atau gangguan fungsi organ akibat zat toksik (Vina, 2018).

Parameter biokimia yang diamati pada uji toksisitas ini berupa SGOT, SGPT, Kreatinin, dan Ureum (Andari, 2017). SGOT dan SGPT merupakan enzim yang terdapat dalam sel parenkim hati. Ketika mengalami kerusakan, SGOT dan SGPT akan keluar dan mengalir ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar SGPT dapat mengindikasikan adanya gangguan pada hati yang bisa disebabkan oleh zat toksik.

Parameter biokimia lain yang diamati pada uji toksisitas ini berupa kadar kreatinin dan ureum. Pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum dalam darah dapat

menjadi acuan untuk mengetahui adanya kerusakan pada organ ginjal. Bila terjadi kerusakan pada organ ginjal, maka kadar kreatinin dan ureum dalam darah meningkat dan dapat meracuni sel tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa rentang dosis toksik ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K.) terhadap tikus putih jantan galur Wistar?
2. Berapa kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) dari organ tikus putih jantan galur Wistar pada dosis toksik?
3. Bagaimana pengaruh efek toksisitas akut ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K.) terhadap makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung pada tikus putih jantan galur Wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui rentang dosis toksik ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K.).
2. Mengetahui kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) dari organ tikus putih jantan galur Wistar pada dosis toksik.
3. Mengetahui efek toksisitas akut ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K.) terhadap makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung pada tikus putih jantan galur Wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai rentang dosis ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K.). Informasi yang diperoleh dapat digunakan sebagai landasan untuk penentuan nilai LD₅₀ ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K.) serta sebagai landasan untuk pengujian toksisitas selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Daihan, S. dan Bhat, R.S. 2012, Antibacterial Activities of Extracts of Leaf, Fruit, Seed, and Bark of Pheonix dactylifera, *African Journal of Biotechnology*, **11(42)**: 10021-10023.
- Amilasariy, Z. 2015, 'Uji toksisitas akut ekstrak biji palem putri (*Adonidia merrillii* (Becc.) Becc.) terhadap tikus putih betina galur wistar dengan fixed dose procedure, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Amiria, F.D. 2008, 'Uji toksisitas akut bahan obat herbal "X" ditinjau dari nilai LD₅₀ serta fungsi hati dan ginjal pada mencit putih', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Andari, Y.R. 2017, 'Uji toksisitas akut ekstrak etanol kulit buah duku (*Lansium domesticum* Corr.) terhadap tikus putih betina galur wistar dengan metode *fixed-dose-procedure*', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Ansel, H.C. 2008, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi ke-4, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Astrid, A.A., Arthur, E.M. dan Maya, F.M. 2016, Gambaran Kadar Kreatinin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis, *Jurnal e-Biomedik*, **4(1)**: 179.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan R.I. 2014, *Lampiran Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor: 7 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vitro*, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Bunawan, H., Baharum, S.N., Bunawan, S.N., Amin, N.M. dan Noor, N.M. 2014, *Cosmos caudatus* Kunth: A Traditional Medicinal Herb, *Global Journal of Pharmacology*, **8(3)**: 420.
- Cahyono, J.B. dan Suharjo, B. 2009, *Hepatitis A*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Ceriana, R. dan Sari, W. 2016, Perubahan Struktur Makroskopis Hati dan Ginjal Mencit yang diberi Ekstrak Batang Sipatah-Patah (*Cissus quadrangula* Salisb.), *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, **13(3)**: 200.

- Chan, E.W.C., Wong, S.K., dan Chan, H.T. 2016, Ulam herbs of *Oenanthe javanica* and *Cosmos caudatus*: An overview on their medicinal properties. *Journal of Natural Remedies*, **16(4)**: 141.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia*, edisi ke-1, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Derelanko, M.J. dan Hollinger, M.A. 2002, *Handbook of Toxicology*, 2nd edition, United States.
- 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.
- Eveline, L. 2014, 'Pengaruh hormon tiroksin (T4) terhadap pertumbuhan berat badan tikus (*Rattus novergicus*) galur wistar', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Fenton, D.E. 2009, *Myocardial Infarction*, diakses pada tanggal 20Mei 2019, <<http://emedicine.medscape.com/>>.
- Gamse, T. 2002, *Liquid-Liquid Extraction and Solid-Liquid Extraction*, Institute of Thermal Process and Environmental Engineering Graz University of Technology, Graz University of Technology, Styria, Austria.
- Harborne, J.B. 2006, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Hidayah, R. 2008, 'Pengaruh lama pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) terhadap glukosa darah dan gambaran histologi pankreas 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 non klinik secara in vivo*, Jakarta, Indonesia.
- Hutagalung, D., Marsaulina, I. dan Naria, E. 2013, *Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) sebagai Repellent Terhadap Nyamuk (*Aedes spp.*)*, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.

- Inorih, E. dan Prasetyo. 2013, *Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat (Bahan Simplisia)*, Fakultas Pertanian UNIB, UNIB, Bengkulu, Indonesia.
- Irfai, I. 2013, 'Efektifitas pemberian kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) terhadap bobot karkas, organ pencernaan, hati dan kolesterol daging ayam kampung (*Gallus gallus domesticus*)', *Skripsi*, S.Pt., Departemen Ilmu dan Teknologi Pakan, Fakultas Perternakan, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Jones, W.P. dan Kinghorn, A.D. 2006, *Extraction of Plant Secondary Metabolites*, New Jersey, Humana Press.
- Jumain, Syahrini dan Farid, F.T. 2018, Uji Toksisitas Akut dan LD₅₀ Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) pada Mencit (*Mus musculus*), *Media Farmasi*, **4(3)**: 66.
- Karwiji, M.P., Atmaka, W.M.P., dan Nugraha, A.A. 2010, Kajian Kadar Kurkuminoid, Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan Oleoresin Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) dengan Variasi Teknik Pengeringan dan Warna Kain Penutup, *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, **3(2)**: 103.
- 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, *Lu's Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs and Risk Assessment*, 4th ed, Taylor and Francis Inc, New York, USA.
- Masitoh, S. 2011, 'Penapisan fitokimia ekstrak etanol beberapa tanaman obat Indonesia serta uji aktivitas anti diabetes melitus melalui penghambatan enzim α -glukosidase', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Malole, M.M.B. dan Pramono, 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Laboratorium*, Ditjen Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, Bogor, Indonesia.
- Meloan, C.E. 2007, *Chemical Separation: Principles, Techniques and Experiments*, J Willey, New York, USA.

- Michael. 2013, 'Pengaruh ekstrak metanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) terhadap peningkatan kadar kreatinin dan ureum serum tikus putih galur wistar terinduksi sislatin', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia.
- Moshawih, S., Cheema, M.S., Ahmad, Z., Zakaria, Z.A. dan Hakim, M.N. 2017, A Comprehensive Review On *Cosmos caudatus* (Ulam Raja): Pharmacology, Ethnopharmacology, and Phytochemistry, *International Research Journal of Education and Sciences*, **1(1)**: 15.
- Nirwanto, Eriadi, A., Arifin, H. 2017, Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L) R.M. King dan H. Rob) pada Mencit Putih Jantan, *Medical and Health Science Journal*, **1(2)**: 33.
- OECD. 2001, *Knowledge and Skills for Life: First Results from the OECD Programme for International Student Assessment (PISA) 2000*, OECD-PISA, New York, USA.
- Osborn, J.W. 2002, Notes on The Use of Data Transformation, *Practical Assessment, Research and Evaluation*, **8(6)**: 1-7.
- Panjaitan, R.G.P., Handayani, E., Chairul., Masriani., Zakiah, Z., Manalu, W. 2007, Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus, *Makara Kesehatan*, **11(2)**: 11-16.
- Pebriana, R.B., Wardhani, B.W.K., Widayanti, E., Wijayanti, N.L.S., Wijayanti, T.R., Riyanto, S., dkk. 2008, Pengaruh Ekstrak Metanolik Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Terhadap Pemacuan Apoptosis Sel Kanker Payudara, *Jurnal Pharmacon*, **9(1)**: 25.
- Permawati, M. 2008, 'Karakteristik ekstrak air daun gendarusa (*Justicie gendarusa* Burm. F.) dan pengaruhnya terhadap kadar asam urat plasma tikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Price, S.A. dan Wilson, L.M. 2005, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi ke-6, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Putri, A.A.S. dan Hidajati, N. 2015, Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Fenolik Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Nyiri Batu (*Xylocarpus moluccensis*), *UNESA Journal of Chemistry*, **4(1)**: 6.
- Rahayu, V.A. 2018, 'Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* H. B. K) terhadap tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

- Rivai, H., Nanda, P.E. dan Fadhilah, H. 2014, Pembuatan dan Karakterisasi Ekstrak Kering Daun Sirih Hijau (*Piper bettle L.*), *Jurnal Farmasi Higea*, **6(2)**:134-135.
- Robbins, *et al.* 2007, *Buku Ajar Patologi I dan II*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Sa'adah, L. 2010, 'Isolasi dan identifikasi senyawa tanin dari daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)', *Skripsi*, S.Si, Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Sacher dan Ronald, A. 2004, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Sahid, A.P.N. dan Murbawani, E. 2016, Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin, *Journal of Nutrition College*, **5(2)**: 52.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I. dan Makang, V.M.A. 2008, Anaisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara, *Chemistry Progress*,**1(1)**: 52.
- Setiabudi, D.S. dan Tukiran. 2017, Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Szgium litorale*), *Journal of Chemistry*, **6(3)**: 157.
- Shargel, L dan Andrew. 2012, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, McGraw-Hill Companies, New York.
- Sharma, A., Brian, L., Fish, Moulder, J.E., Medhora, M., Baker, J.E., Mader, M., dan Cohen, E.P. 2014, *Safety and Blood Sample Volume and Quality of a Refined Retro-Orbital Bleeding Technique in Rats Using a Lateral Approach*, National Institute of Health, New York, USA.
- Siregar, R.H. 2018, 'Uji efek antihiperglikemia ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) pada tikus yang diinduksi dengan aloksan', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Suckow, M.A., Weisbroth, S.H., Franklin, D.L. 2006, *The Laboratory Rat*, 2nd edition, Elsevier Academic Press, London.
- Sudarmadji, *et al.* 2007, *Prosedur Analisa untuk Bahan Makanan dan Pertanian*, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.

- Sumarni, T. 2019, 'Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar dengan metode fixed dose procedure', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Syifaiyah, B. 2008, 'Pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap kadar SGPT dan SGOT pada hati mencit yang diinduksi dengan paracetamol', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- 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 Sistemik*, 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 Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Wang, H., Li, Y., Sun, Q., Yang, G. 2000, Oral Administration of Insulin to Female Nonbase Diabetic Mice Inhibited Diabetes an Induced Fasn Ligand Expression on Islet Langerhans, *Journal Chin Med*, **5(1)**:113.
- Wijaya, D.P., Paendong, J.E. dan Abidjudu, J. 2014, Skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan dari daun nasi (*Phrynium capitatum*) dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrildihidrazil), *Jurnal MIPA Unsrat*, **3(1)**: 11-15.