

TESIS

**EFEK TOKSIKITAS AKUT EKSTRAK DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis*) PADA TIKUS WISTAR SEBAGAI *HERBAL*
MEDICINE PENANGANAN DISLIPIDEMIA**

*Acute Toxicity Effect of Breadfruit Leaf Extract (*Artocarpus altilis*)
on Wistar Rats as Herbal Treatment of Dyslipidemia*

RIFA'ATUL MAHMUDAH

K012191006



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEK TOKSIKITAS AKUT EKSTRAK DAUN SUKUN
(*Artocarpus altilis*) PADA TIKUS WISTAR SEBAGAI *HERBAL*
MEDICINE PENANGANAN DISLIPIDEMIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Kesehatan Masyarakat

Disusun dan Diajukan oleh

RIFA'ATUL MAHMUDAH

kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**EFEK TOKSISITAS AKUT EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*)
PADA TIKUS WISTAR SEBAGAI *HERBAL MEDICINE*
PENANGANAN DISLIPIDEMIA**

Disusun dan diajukan oleh

RIFA'ATUL MAHMUDAH

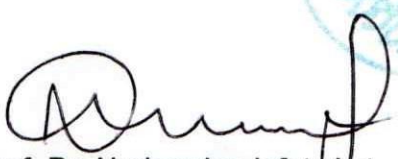
K012191006

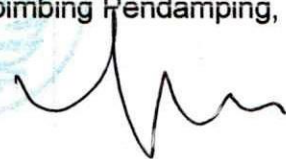
Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi S2 ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin pada tanggal 1 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. Nurhaedar Jafat, Apt., M.Kes.
NIP. 19641231 199002 2 001


Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc.
NIP. 19491015 198601 1 001


Dekan Fakultas
Kesehatan Masyarakat


Ketua Program Studi S2
Ilmu Kesehatan Masyarakat


Prof. Sukri Palutturi, SKM., M.Kes., M.Sc.PH., Ph.D
NIP. 19720529 200112 1 001


Prof. Dr. Masni, Apt., MSPH.
NIP. 19590605 198601 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Rifa'atul Mahmudah

NIM : K012191006

Program studi : Kesehatan Masyarakat / Gizi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis/disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis/disertasi yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan tesis/disertasi.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis/disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Agustus 2022



: menyatakan

Rifa'atul Mahmudah

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala*. Alhamdulillah, atas segala limpahan rahmat dan ridha Allah *Subhanahu wa Ta'ala* serta ilmu pengetahuan yang tidak terhingga yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulis dapat mengerjakan tesis dengan judul "Efek Toksik dan Waktu Hancur Kapsul Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai *Herbal Medicine* Penanganan Dislipidemia. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad *Shallallahu 'alaihi wasallam*, Rasul Allah yang merupakan panutan bagi kaumnya hingga akhir zaman.

Selama proses penyusunan tesis ini, penulis telah melalui perjalanan yang cukup panjang dengan perjuangan dan semangat yang tidak terlepas dari doa dan bantuan baik secara moril maupun materil dari berbagai pihak. Dengan bangga dan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada Ibu Prof. Dr. Nurhaedar Jafat, Apt., M.Kes selaku Ketua Komisi Penasihat dan Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc., selaku Anggota Komisi Penasihat atas segala kesabaran, waktu, arahan, bimbingan, motivasi, nasihat serta dukungan moril dalam bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Terima kasih dengan segala hormat juga penulis sampaikan kepada Ibu Dr. dr. Citrakesumasari, M.Kes., Sp.GK., Bapak Prof. Dr. drg. Andi Zulkifli, M.Kes., dan Ibu Prof. Dr. Masni, Apt., M.SPH., selaku penguji yang telah

memberikan saran dan kritikan yang membangun kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Dr. Aminuddin Syam, SKM., M.Kes., M.Med.Ed selaku Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat, serta seluruh staf Fakultas Kesehatan Masyarakat yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penulis mengikuti pendidikan di Fakultas Kesehatan Masyarakat.
2. Ibu Prof. Dr. Masni, Apt., M.SPH., selaku ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan yang sangat mendukung keberlangsungan proses belajar.
3. Para staf Departemen Ilmu Gizi, Ibu Sri, Pak Kasman, serta kakanda Rizal selalu membantu dan memberikan nasehat-nasehat serta arahan yang sangat membantu penulis.
4. Kak Cia dan Kak Ari Laboran Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta dr. Husni dan staf Laboratorium Anatomi Patologi Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin, terima kasih atas bantuan dan ilmu yang bermanfaat mengenai dunia laboratorium.
5. Kak Pute, Kak Wiwi, Syifa dan Mahfud seperjuangan selama kurang lebih 2 tahun melewati perkuliahan dan penelitian ditengah pandemi Covid-19. Terima kasih sudah saling membantu, menemani, saling

mengingatkan, saling menguatkan, saling memberi motivasi, semangat, dan doa. Tanpa kalian, kelas Pasca Gizi 2019 yang cuma 5 orang tidak akan seru dan tidak berwarna.

6. Netijen, Mmi, Cippa, Novi, Ekki, yang selalu menemani selama penelitian meskipun sedang *long distance relationship* dengan meramaikan grup, telponan via *whatsapp*, menyemangati penulis dengan cerita-cerita terbaru, dan memberikan dukungan luar biasa untuk melewati tahap penelitian.
7. Kepada keluarga besar G14NT, saudara, teman seperjuangan jenjang Sarjana, meskipun hampir 4 tahun setelah lulus, grup tidak pernah sepi mulai dari pembahasan yang bermanfaat mengenai masalah-masalah kesehatan, masalah tantangan yang dihadapi alumni ditempat kerja hingga pembahasan *random* seperti waktu kuliah dahulu. Semangat dan kekuatan yang diberikan tidak akan penulis lupakan.

Tidak lupa, dengan tulus dan ikhlas penulis menyampaikan terima kasih kepada kedua orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai, Ayahanda Drs. H. Muh. Kasim dan Ibunda Dra. Hj. Maserong. Kedua orang tua yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan tanpa henti. Pengorbanan tanpa batas dengan segala cinta dan kasih sayang selalu mengiringi langkah putrinya. Doa yang selalu dipanjatkan untuk penulis agar selalu dilindungi dan diberi kesehatan dan kemudahan dalam menuntut ilmu. Kepada kedua kakak dan adik saya, Nurfadhilah, Fajar Septian Anwar dan Alfian Hidayat yang selalu memberi semangat, menemani dan menghibur

penulis serta keluarga besar saya, terima kasih banyak atas doa dan nasihat sehingga penulis bisa menyelesaikan tugas akhir ini.

Kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan tesis ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan keberhakan disetiap langkah dikehidupan kita sekalian.

Akhirnya, dengan segala kekurangan penulis yang tak luput dari kesalahan sebagai makhluk tak sempurna karena kebenaran dan kesempurnaan hanya milik Allah *Subhaanahu Wa Ta'ala*. Oleh karena itu, peneliti sangat menghargai kritik dan saran yang membangun dari pada pembaca demi penyempurnaan penyusunan tesis ini. Semoga hasil karya ini dapat memberikan manfaat dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat pada masa yang akan datang. Aamiin.

Makassar, 1 Agustus 2022

Penulis

ABSTRAK

RIFA'ATUL MAHMUDAH. *Efek Toksik Ekstrak Daun Sukun (Artocarpus altilis) pada Tikus Wistar sebagai Herbal Medicine Penanganan Dislipidemia.* Dibimbing oleh **Nurhaedar Jafar** dan **Burhanuddin Bahar**.

Artocarpus altilis secara tradisional digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit. Hambatan utama penggunaan herbal sebagai terapi suplemen untuk suatu penyakit adalah kurangnya data ilmiah mengenai khasiat, keamanan dan pengendalian mutunya. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek toksik ekstrak daun sukun (*Artocarpus Altilis*).

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Toksikologi Fakultas Farmasi, dan Laboratorium Patologi Anatomi RSP Universitas Hasanuddin. Pada uji toksisitas akut, tikus Wistar dibagi secara random kedalam empat kelompok (n=5) dan diberikan ekstrak daun sukun dosis tunggal secara oral yaitu dosis 3, 5, dan 10 g/kg berat badan (kelompok perlakuan), sedangkan untuk kelompok kontrol diberikan air suling. Pengamatan toksisitas akut dilakukan setelah pemberian ekstrak yaitu selama 14 hari dan variabel yang diamati yaitu beberapa gejala toksik seperti perilaku, perubahan histopatologi, dan kematian.

Hasil pengamatan histopatologi hati dan ginjal, ditemukan adanya efek dikedua organ tersebut pada kelompok tikus yang diberi ekstrak dua dosis tertinggi. Penelitian ini juga menunjukkan adanya peningkatan berat badan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selama penelitian berlangsung tidak ditemukan adanya kematian hewan uji. Oleh karena itu, diperkirakan LD50 oral ekstrak daun *Artocarpus altilis* diatas 10 g/kgBB dan ekstrak tersebut tidak beracun. Adapun penelitian selanjutnya perlu menguji toksisitas subkronik dengan dosis berulang.

Kata Kunci: Efek Toksikitas Akut, Ekstrak, Daun Sukun, Herbal Medicine, Dislipidemia



ABSTRACT

RIFA'ATUL MAHMUDAH. *Acute Toxicity Effect of Breadfruit Leaf Extract (*Artocarpus altilis*) on Wistar Rats as Herbal Treatment of Dyslipidemia.* (Supervised by **Nurhaedar Jafar and Burhanuddin Bahar**).

Artocarpus altilis traditionally used for the treatment of various ailments. The main hindrance to using herbal as a supplement therapy for an illness is the lack of scientific data regarding its efficacy, safety, and quality control. This study investigated the toxicity of breadfruit leaf extract capsules (*Artocarpus altilis*).

The research was conducted in the Toxicology Pharmacology Laboratory, Faculty of Pharmacy and Anatomical Pathology Laboratory, RSP Hasanuddin University. For acute toxicity study, Wistar rats were randomly assigned into 4 groups (n=5) and orally administered with the extract of breadfruit leaf at a single dose of 3, 5, and 10 g/kg BW for treated groups meanwhile control group received distilled water for 14 days. The investigation was conducted for 14 days and observed for toxic symptoms such as behavioral, histopathological change, and mortality.

The results of histopathological analysis found that the extract had affected the heart and the liver in the tested groups which received two high doses. This research also indicated a significant increase in the body weight of treated groups compared to the control group. In addition, it is estimated that the oral LD50 of the extract is more than 10 g/kg BW and was non-toxic since it produced no mortality in rats during the study. However, further research is needed on sub-chronic toxicity tests with repeated doses.

Keywords: Acute Toxicity Effect, Breadfruit leaf, Extract, Herbal Medicine, Dyslipidemia



DAFTAR ISI

SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan	7
C. Tujuan	8
D. Manfaat	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Tinjauan Umum tentang Dislipidemia.....	10
B. Tinjauan Umum tentang <i>Herbal Medicine</i>	13
C. Tinjauan Umum tentang Daun Sukun	15
D. Tinjauan Umum Tentang Metode Ekstraksi	21
E. Tinjauan Umum tentang Toksisitas	23
F. Tabel Sintesa.....	38

G.	Kerangka Teori	43
H.	Kerangka Konsep	47
I.	Hipotesis	48
J.	Definisi Operasional	48
BAB III METODE PENELITIAN.....		49
A.	Jenis Penelitian.....	49
B.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	50
C.	Subjek Penelitian	50
D.	Alat dan Bahan Penelitian.....	51
E.	Prosedur Penelitian	52
F.	Diagram Alur Penelitian	58
G.	Pengolahan dan Analisis Data	59
BAB IV.....		60
HASIL DAN PEMBAHASAN		60
A.	Hasil	60
B.	Pembahasan	66
C.	Keterbatasan Penelitian.....	73
BAB V.....		74
PENUTUP		74
A.	Kesimpulan.....	74
B.	Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....		75

DAFTAR TABEL

Nomor		Hal
Tabel 1	Klasifikasi Dislipidemia Menurut EAS (<i>European Atherosclerosis Society</i>)	10
Tabel 2	Kriteria Penggolongan Sediaan Uji	24
Tabel 3	Perbedaan Metode Uji Toksisitas Akut Oral oleh OECD	26
Tabel 4	Kriteria Hewan Uji yang Digunakan dalam uji Toksisitas	31
Tabel 5	Perubahan Parameter Histopatologi Organ	56
Tabel 6	Gejala Toksisitas berupa Perubahan Perilaku pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan	62
Tabel 7	Rata-rata Kenaikan Berat Badan Tikus Wistar Sebelum dan Sesudah Perlakuan	63

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Hal
Gambar 1 Kerangka Teori	43
Gambar 2 Kerangka Konsep	47
Gambar 3 Efek Ekstrak Daun Sukun pada Histopatologi Hati Tikus	64
Gambar 4 Efek Ekstrak Daun Sukun pada Histopatologi Ginjal Tikus	65

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Volume Induksi Hewan Coba
- Lampiran 2 Perhitungan Dosis
- Lampiran 3 Kode Etik Penelitian
- Lampiran 4 Surat Izin Penelitian
- Lampiran 5 Output Analisis SPSS
- Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian
- Lampiran 7 Riwayat Hidup

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Meskipun pengembangan dan produksi massal obat-obatan yang disintesis secara kimia telah berevolusi di sebagian besar dunia, sebagian negara berkembang masih mengandalkan *herbal medicine* untuk pengobatan mereka. Sepanjang sejarah, *herbal medicine* telah digunakan diberbagai daerah dengan macam budaya untuk mencegah dan mengobati penyakit dengan bahan yang tersedia dan sesuai dengan tren penyakit di wilayah tersebut. Tetapi, selama dua dekade terakhir, negara-negara maju menunjukkan minat terhadap penggunaan terapi tradisional ini. Penggunaan tanaman obat untuk pengobatan yang telah lazim sejak zaman kuno dengan berbagai tanaman digunakan untuk kesehatan masyarakat (Sutiswa dan Asep, 2020).

Herbal Medicine adalah penggunaan tanaman obat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit, mulai dari obat-obatan tradisional dan populer di setiap negara hingga penggunaan ekstrak herbal terstandar (Sikarwar, et al., 2014). Selain karena lebih terjangkau, pemilihan masyarakat untuk menggunakan obat tradisional lebih sesuai dengan ideologi mereka yang dapat meminimalisir kekhawatiran tentang efek samping dari obat-obatan kimia (Kooti, et al., 2014). Jika pengobatan di pelayanan kesehatan dirasa tidak efektif, penggunaan obat tradisional meningkat. Selain itu,

pengobatan dari bahan alam dianggap alami, aman, serta tidak beracun effect rate compared to chemical drugs (Zaheer-Ud-Din, et al., 2012).

Indonesia memiliki ragam tanaman obat yang berpotensi dikembangkan lebih besar dibanding negara lain. Hal ini karena potensi sumber daya mulai dari spesies tanaman maupun hewan dapat dimanfaatkan secara optimal sebagai obat herbal (BPOM, 2020). Salah satu tumbuhan yang banyak dijumpai digunakan oleh masyarakat sebagai herbal adalah daun sukun. Selain buah sukun, daun dari tanaman tersebut juga digunakan karena kandungan flavonoid, antosianin, tannin, saponin, vitamin, dan kalium yang berkhasiat untuk pengobatan dan sebagai antioksidan (Maharani, 2014). Daun sukun memiliki efek hipoglikemik yang dapat menurunkan kolesterol dan trigliserida darah tikus.

Daun sukun dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk mengatasi berbagai penyakit antara lain gangguan pada ginjal dan jantung, menurunkan tekanan darah, mengatasi penyakit asma, mencegah penyakit kanker, dan mengobati penyakit liver dengan cara diambil daun ketiga sebanyak tiga lembar (Setiawan et al, 2015).

Berdasarkan literatur yang ada, daun sukun mengandung zat flavonoid berupa kuersetin dan cycloaltilisin yang dapat membantu dalam proses penurunan kadar lemak pada hepar. Flavonoid dalam daun sukun mampu mengurangi lemak yang terakumulasi di dalam hepar melalui penangkalan radikal bebas dari peroksidasi lipid yang terjadi akibat sintesa asam empedu sehingga pelepasan trigliserida tidak terganggu. Akhirnya,

akumulasi VLDL dalam hati, dimana banyak mengandung trigliserida, mengalami penurunan (Wardani, dkk).

Daun sukun mengandung senyawa kimia yang berkhasiat, seperti flavonoid, fitosterol, polifenol, riboflavin. Senyawa turunan flavonoidnya adalah artoindonesianin dan quersetin. Tanaman sukun mengandung senyawa, alkaloid, flavonoid, tannin, kuersetin, dan komponen fenol. Senyawa kimia dalam daun sukun berfungsi sebagai neuralgia, analgesik, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, antikanker, antimikroba, antivirus, antijamur dan juga dapat sebagai insektisida alami (Irwanto, 2014). Menurut penelitian Lee, et al, (2012) menunjukkan bahwa daun tanaman sukun mengandung beberapa zat berkhasiat seperti asam hidrosianat, asetilkolin, kalium, tanin, riboflavin dan sebagainya. Zat-zat tersebut mampu menurunkan kadar kolesterol pada penderita dislipidemia dimana prevalensi dislipidemia pada orang dewasa berusia 25 tahun di Indonesia antara 9%-25%.

Pedoman tatalaksana pengendalian dislipidemia telah banyak diatur diberbagai negara. Mulai dari intervensi diet, gaya hidup, maupun penggunaan obat medis dan obat herbal. Selama tiga dekade terakhir, terjadi peningkatan minat penggunaan produk dan obat herbal hingga 80% di seluruh dunia, tidak terkecuali negara-negara maju seperti di Benua Eropa, Amerika Utara serta Australia. Hal ini karena adanya potensi yang menjanjikan dari kemanjuran produk herbal tersebut (Viscecchia et al., 2016)

Komponen bioaktif herbal dapat mengatur proses metabolisme lipid dan intervensi terjadi dalam penyerapan kolesterol, sintesis kolesterol, transportasi serta ekskresi. Komponen bioaktif ini adalah antioksidan yang beragam seperti alkaloid (berberin), saponin, (ginsenoside), polifenol (delima) dan flavonoid (taxifolin, kuersetin). Selain itu, senyawa bioaktif dari obat-obatan herbal sebagian besar aman dan ditoleransi dengan sangat baik. Obat-obatan herbal yang mengandung komponen bioaktif dapat memodulasi metabolisme jalur yang berbeda dan mengatur kadar lipid plasma dengan mekanisme yang berbeda (Ji, et.al, 2019).

Intervensi ekstrak daun sukun menggunakan metanol pada tikus yang mengalami hiperkolesterolemia secara signifikan dapat mengurangi berat organ dan mempengaruhi peningkatan kadar serum HDL dengan dosis 200 mg/kg bb (Adaramoye dan Olubukola, 2014). Pada penelitian lainnya, dengan dosis 500 mg/kg bb, ekstrak daun sukun menghasilkan efek hipolipidemik yang dapat menurunkan kolesterol (Florian, 2013). Penelitian Hendriyani dan Nanang (2017) menunjukkan bahwa ekstrak daun sukun dosis 130 mg/kgBB dan 260 mg/kgBB mampu menurunkan kadar profil lipid (kolesterol, trigeliserida, LDL, dan HDL) dengan ($p < 0,05$) pada hari ke 80 setelah pemberian ekstrak. Dosis 130 mg / kgBB dan 260 mg/kgBB merupakan dosis efektif dalam menurunkan kadar profil lipid pada kelinci yang diinduksi diet lemak tinggi.

Walaupun menjanjikan dalam penanganan penyakit, kekurangan pengobatan herbal adalah kurangnya informasi yang pasti dan lengkap

tentang komposisi ekstrak. Turunan herbal membutuhkan penilaian yang kuat dan mendalam tentang kualitas dan keamanan farmakologisnya. Penggunaan produk herbal dengan minimnya informasi dan pengetahuan yang kurang memadai tentang cara kerja, efek yang ditimbulkan, kontraindikasi, dan interaksi produk dengan makanan menjadi tantangan yang dihadapi saat ini. Kenyataan bahwa keamanan dan bahan alami yang digunakan perlu distandarisasi dan diperkuat secara global. Hal ini dilakukan untuk melindungi kesehatan masyarakat dengan memastikan produk aman dan berkualitas (Ekor, Martins, 2014).

Efek samping yang signifikan bisa saja timbul dari penggunaan produk herbal, kontaminasi baik secara sengaja maupun tidak sengaja, serta pemalsuan. Oleh karena itu, untuk memperoleh jaminan keamanan dari suatu produk, bisa dilakukan dengan identifikasi dan penilaian terhadap efek toksik. Pengujian efek toksik perlu dilakukan untuk memprediksi derajat kerusakan yang diakibatkan dari senyawa pada produk terhadap biologik maupun nonbiologik. Pengujian ini dilakukan untuk memenuhi persyaratan edar dari produk yang diharapkan menjadi bahan intervensi pada manusia. Pengujian efek toksik dilakukan untuk menentukan efek dari pemberian dosis tunggal dengan pengamatan selama 14 hari pada hewan coba yang umumnya direkomendasikan dilakukan terhadap dua jenis hewan (rodensia dan non rodensia) seperti tikus, mencit, dan hewan lainnya. Kematian dari hewan uji yang terjadi selama masa pengujian diamati, bisa diuji secara morfologi, biokimia, patologi dan histopatologi.

Dari pengujian toksisitas akut dihasilkan nilai *Lethal dose* (LD_{50}). Pengujian berupa uji toksisitas akut dilakukan untuk menentukan efek dari pemberian dosis tunggal suatu senyawa pada hewan.

Penelitian Sairam dan Asna (2014), pemberian dosis ekstrak daun sukun 2000 mg/kg bb tikus selama 14 hari menggunakan methanol 80%. Selain mencari potensi toksik dengan nilai LD_{50} , dilakukan juga pengamatan terhadap perubahan fisik pada tikus wistar seperti kulit, bulu, mata dan selaput lendir, pernapasan, aktivitas, pola perilaku, dan kematian. Pengamatan lainnya adalah seperti tremor, kejang, air liur, diare, lesu, tidur, dan koma. Hasilnya, ekstrak daun sukun tidak menunjukkan gejala toksik dan aman sebagai penggunaan terapeutik. Penelitian lain dari Astuti, dkk (2021), menggunakan infusa daun sukun dengan metode OECD425 dengan dosis 2000 mg/kg bb mencit, tidak terjadi kematian maupun tanda toksisitas dan nilai LD_{50} sebesar 2000 mg/kg bb.

Pengujian toksisitas pada penelitian ini dengan memberikan ekstrak daun sukun pada kelompok tikus wistar jantan dengan dosis 3000, 5000, dan 10000 mg/kg bb tikus. Dosis ini disesuaikan dengan pedoman OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* dan PerKB POM No. 7 thn 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis secara In vivo yang mempunyai batas maksimal pemberian dosis yaitu 15000 mg/kg bb hewan uji. Pemberian ekstrak menggunakan sediaan cair yang dilarutkan dengan pelarut polar selanjutnya diberikan satu kali dan dilakukan pengamatan selama 14 hari serta perhitungan nilai LD_{50} . Selain pemeliharaan yang

relatif mudah dan kemampuan adaptasi yang baik, pemilihan hewan rodensia yaitu tikus wistar dikarenakan dianggap memiliki anatomi fisiologi organ yang mirip dengan organ manusia.

Penggunaan produk herbal yang semakin meluas harus memenuhi persyaratan edar. Selain untuk manfaat kesehatan, produk diharapkan tidak memiliki efek yang tidak dikehendaki didalam tubuh agar aman dikonsumsi dalam jangka panjang. Dari latar belakang di atas, pemanfaatan daun sukun secara optimal untuk pengobatan herbal perlu didukung dengan pengujian efek toksik dan waktu hancur kapsul ekstrak daun sukun. Untuk menilai efek toksik, dilakukan uji toksisitas akut dilakukan dengan mencari dosis yang mampu membunuh 50% hewan uji. Penelitian ini perlu dilakukan, untuk mengetahui apakah ekstrak daun sukun dapat digunakan dalam mencegah kejadian dislipidemia secara aman dan efektif sebagai *herbal medicine*.

Penelitian ini merupakan bagian dari Penelitian Hibah Disertasi Kementerian Riset dan Pendidikan Tinggi dengan judul penelitian "Pengaruh Ekstrak Daun Sukun Terhadap Glukosa Darah Penderita Pradiabetes di Kabupaten Maros".

B. Rumusan

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak daun sukun menimbulkan gejala toksisitas pada tikus wistar jantan?
2. Berapa nilai LD₅₀ dari ekstrak daun sukun pada tikus wistar jantan?

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek toksisitas akut ekstrak daun sukun pada tikus wistar jantan

2. Tujuan Khusus

- a. Mengamati gejala toksisitas ekstrak daun sukun pada tikus wistar jantan
- b. Menentukan nilai (LD₅₀) ekstrak daun sukun pada tikus wistar jantan.

D. Manfaat

1. Manfaat Ilmiah

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi *evidence base* sebagai sumber informasi mengenai potensi aman dari sifat toksik daun sukun sebagai bahan obat terutama bagi pasien dislipidemia. Serta bahan referensi dalam mengembangkan penelitian selanjutnya.

2. Manfaat Institusi

Sebagai salah satu Tri Dharma Perguruan Tinggi yaitu penelitian dan pengembangan kepada masyarakat.

3. Manfaat bagi Peneliti

Penelitian ini menjadi pengalaman berharga bagi peneliti karena menjadi proses belajar serta memperluas wawasan dan dapat dijadikan acuan bagi peneliti selanjutnya.

4. Manfaat bagi Masyarakat

Melalui penelitian ini, diharapkan bisa menjadi bahan bacaan dan informasi masyarakat sehingga dapat digunakan sebagai herbal untuk mencegah dan menangani penyakit dislipidemia.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Dislipidemia

1. Pengertian dan Klasifikasi

Dislipidemia didefinisikan sebagai adanya kelainan metabolisme lipid pada tubuh manusia dengan meningkat atau menurunnya fraksi lipid dalam plasma sebagai indikatornya. Adapaun kelainan fraksi lipid yang dimaksud adalah kadar yang tinggi dari kolesterol total, LDL, trigeliserida serta penurunan HDL.

a. Klasifikasi menurut *EAS (European Atherosclerosis Society)*

Tabel 1. Klasifikasi Dislipidemia menurut *EAS (European Atherosclerosis Society)*

	Peningkatan Lipoprotein	Peningkatan Lipid Plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol \geq 200 mg/dL
Dislipidemia	VLDL	Trigeliserida \geq 200 mg/dL
Campuran (Kombinasi)	+	+
	LDL	Kolesteron \geq 240 mg/dL
Hipertrigeliseridemia	VLDL	Trigeliserida \geq 200

b. Klasifikasi dislipidemia menurut Perkeni (2015) dibagi menjadi dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder.

1) Dislipidemia primer

Dislipidemia primer adalah dislipidemia yang diakibatkan karena adanya kelainan genetik spesifik. Pasien dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya

karena hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnant dan hipertrigeliseridemia primer.

2) Dislipidemia sekunder

Dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang terjadi karena adanya penyakit lain yang menyebabkan kelainan metabolisme lemak dan lipoprotein misalnya hipotirodisme, sindrom nefrotik, diabetes mellitus dan sindrom metabolik.

2. Etiologi

Dislipidemia bisa dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya sebagai berikut:

a. Usia

Semua kelompok umur memiliki hubungan positif dengan peningkatan trigeliserida, dan LDL, namun bertambahnya usia merupakan faktor predisposisi untuk dislipidemia (Opoku, 2019). Semakin meningkatnya usia, terjadi perubahan komposisi tubuh berupa peningkatan massa lemak, penurunan massa tulang, perubahan distribusi lemak. Hal ini karena, kecenderungan menurunnya aktivitas fisik dan gerakan tubuh pada orang dewasa dan orang tua sehingga jaringan lemak bertambah (Soertadjo, 2011).

b. Jenis Kelamin

Prevalensi dislipidemia lebih tinggi pada perempuan daripada laki-laki. Hal ini terkait dengan perubahan hormonal pada perempuan (Qi et al, 2015).

c. Obesitas

Overweight, obesitas, obesitas sentral dan diabetes dikaitkan dengan dislipidemia. Orang yang gemuk mengalami peningkatan partikel LDL dan peningkatan kadar apolipoprotein (Qi et al, 2015).

3. Patofisiologis

Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL yang akan menghasilkan HDL dengan sedikit kolesterol ester tapi kaya trigliserid. HDL seperti demikian mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum akan menurun. Oleh sebab itu pada keadaan resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum, dimana terjadi peningkatan trigliserid, penurunan HDL, serta peningkatan small dense LDL.

Trigliserida yang banyak terdapat di VLDL dalam sirkulasi akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL, sehingga menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserid tapi kurang kolesterol ester. Trigliserida dalam LDL tersebut dihidrolisis oleh enzim hepatic lipase yang biasanya tinggi pada resistensi insulin, sehingga

menghasilkan LDL kecil tapi padat (*small dense LDL*). Small dense LDL ini bersifat aterogenik karena sangat mudah teroksidasi.

Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL yang akan menghasilkan HDL dengan sedikit kolesterol ester tapi kaya trigliserid. HDL seperti demikian mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum akan menurun. Oleh sebab itu pada keadaan resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum, dimana terjadi peningkatan trigliserid, penurunan HDL, serta peningkatan small dense LDL.

B. Tinjauan Umum tentang *Herbal Medicine*

Herbal medicine dalam bentuk yang paling sederhana adalah obat-obatan yang terbuat dari tumbuh-tumbuhan atau yang menjadi bahan baku obat yaitu, *phytomedicines*, obat-obatan nabati, obat-obatan hijau, obat-obatan tradisional, tanaman obat tradisional. Di beberapa negara, herbal dikenakan standar manufaktur yang ketat, yang tidak terlihat di mana-mana. Di Jerman, produk herbal dijual sebagai *phytomedicines*, dimana keamanan dan kualitas seperti produk obat lainnya. Di Amerika Serikat, sebagian besar produk herbal dijual sebagai suplemen makanan yang tidak memerlukan persetujuan(Sikarwar, et al, 2015)..

Adanya krisis ekonomi diikuti dengan meningkatnya harga obat modern sehingga memunculkan alternatif lain dalam pengobatan. *Herbal medicine* yang merupakan bentuk pelayanan kesehatan tertua menjadi potensi obat tradisional dari sumber daya alam. Saat mencari

makanan dahulu, secara tidak sengaja mereka menemukan tanaman tertentu mempunyai khasiat untuk meminimalisir atau menyembuhkan gejala penyakit. Komponen bioaktif dari ekstrak tumbuhan kemudian diidentifikasi lebih lanjut karena dahulu pemakaiannya hanya berdasarkan pengetahuan lokal dari masyarakat setempat/etnis tertentu. Indonesia yang merupakan negara tropis dengan ketersediaan sumber daya alam yang melimpah dan jika dimanfaatkan sesuai dosis dan indikasi maka bisa menghasilkan efek yang optimal. Dosis yang tepat dari herbal untuk menghindari terjadinya reaksi alergi, keracunan, kontaminasi dan interaksi herbal-obat modern (Qomariyah, 2003).

Tanaman herbal dapat diproses dalam berbagai cara dan bentuk, termasuk ramuan utuh, teh, sirup, minyak atsiri, salep, kapsul dan tablet yang mengandung bentuk bubuk atau bubuk dari ramuan mentah dari ekstrak keringnya. Pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi tumbuhan dan herbal bervariasi seperti ekstrak alkohol, cuka, air. Suhu dan waktu ekstraksi juga bervariasi seperti ekstrak yang direbus dengan waktu yang lama. Biasanya akar atau kulit kayu diekstrak dengan suhu rendah (Benzi dan Sissi, 2011).

Tumbuhan dan hewan merupakan sumber utama obat-obatan, dimana senyawa aktif berasal dari sumber tersebut dan diformulasikan sesuai dengan kebutuhan untuk mengobati berbagai penyakit manusia (Raman, Sudhakar dan Anandarajagopal, 2012). Kandungan dari tanaman herbal seperti antioksidan yang banyak dimanfaatkan untuk

kesehatan. Antioksidan adalah suatu molekul yang memiliki kemampuan untuk menghambat atau mencegah molekul lain menjadi teroksidasi. Senyawa antioksidan antara lain seperti saponin, polifenol, tanin, asam hidrosianat, asetilkolin, riboflavin dan flavonoid (Riasari, dkk., 2017).

C. Tinjauan Umum tentang Daun Sukun

Tanaman sukun, *Artocarpus altilis* Park dapat digolongkan menjadi sukun yang berbiji disebut *breadnut* dan yang tanpa biji disebut *breadfruit*. Sukun tergolong tanaman tropik sejati, tumbuh yang paling baik di dataran rendah yang panas. Tanaman ini tumbuh baik di daerah basah, tetapi juga dapat tumbuh di daerah yang sangat kering asalkan ada air tanah dan aerasi tanah yang cukup. Sukun bahkan dapat tumbuh baik di pulau karang dan di pantai. Di musim kering, di saat tanaman lain tidak dapat atau merosot produksinya, justru sukun dapat tumbuh dan berbuah dengan lebat.

Di Indonesia, daerah penyebaran hampir merata di seluruh daerah Sumatera, Jawa, Bali, Nusa Tenggara, Sulawesi, Maluku dan Papua. Mengingat penyebaran sukun terdapat di sebagian besar kepulauan Indonesia, serta jarang terserang hama dan penyakit yang membahayakan, maka hal ini memungkinkan sukun untuk dikembangkan.

1. Morfologi dan Klasifikasi Tanaman Sukun

Klasifikasi tanaman sukun :

Kingdom : Plantae
Filum : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliophyta
Ordo : Rosales
Famili : Moraceae
Genus : Artocarpus
Spesies : Artocarpus altilis

Daun sukun (*Artocarpus altilis*) memiliki bentuk oval-lonjong dengan ukuran panjang 20-60 cm dan lebar 20-40 cm, tangkai daun 3-7 cm dan

berdaun tunggal. Bentuk daun sukun dapat dibagi menjadi tiga yaitu berlekuk dangkal, berlekuk agak dalam, dan berlekuk dalam (Ragone, 1997). Daun sukun memiliki ciri yaitu daunnya 0-sangat tebal, keras, hijau gelap dan kilap di bagian atas, hijau pucat dan kasar di bagian bawah.

2. Kandungan dan Manfaat

Penelitian Lee et al (2012) menyimpulkan bahwa bahwa daun tanaman sukun mengandung beberapa zat berkhasiat seperti asam hidrosianat, asetilkolin, kalium, tanin, riboflavin dan sebagainya. Zat-zat tersebut mampu mengatasi peradangan, menurunkan kadar kolesterol, mengobati penyakit hati, inflamasi, jantung, ginjal dan pembuluh darah.

Kandungan daun sukun antara lain polifenol, flavonoid, saponin, alkaloid dan tanin (Tsai and Maeda, 2005). Kandungan flavonoid tertinggi terdapat pada daun sukun tua yaitu sebesar 100,68 mg/g, daun sukun muda 87,03 mg/g, dan daun sukun tua yang sudah gugur 42,89 mg/g (Mardiana, 2013). Flavonoid meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga mempengaruhi serum kadar trigliserida dalam kondisi normal lemak yang berasal dari makanan akan mengalami proses pencernaan di usus menjadi asam lemak bebas, trigliserida; fosfolipid dan kolesterol diserap ke dalam bentuk kilomikron (Rinaldi, Kamadjaja, dan Sumarta, 2018). Peningkatan aktivitas enzim ini menyebabkan proses konversi VLDL menjadi IDL sehingga akumulasi VLDL di hati dapat dikurangi, kadar trigliserida darah sangat dipengaruhi oleh kadar asam lemak bebas dalam tubuh, hati adalah organ yang sangat berperan dalam pembentukan trigliserida.

Flavonoid juga memiliki kemampuan mencegah radikal bebas pada sel/organ tubuh manusia, mekanisme ini dapat dibagi tiga yaitu: memperlambat pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS), memecah ROS dan meregulasi/proteksi dengan antioksidan (Halliwell, 2006). Gugus hidroksil diyakini mampu menetralkan radikal bebas hal karena proses donor hidrogen. Flavonoid memiliki reaktivitas yang tinggi sebagai donor hidrogen yang menstabilkan radikan bebas.

Menurut penelitian Riasari H (2015), ekstrak daun sukun menggunakan *Soxhlet apparatus*, *fractionation by VLC* dan *setrifugal chromatography* analisis HPLC menunjukkan daun sukun kering mengandung flavonoid tertinggi. Senyawa flavonoid yang terkandung pada daun sukun dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid. Flavonoid menunjukkan aktivitas antihiperlipidemia melalui penghambatan HMG co-A reductase (Sasidharan et al., 2009).

Hasil penelitian Nanang Fakhruddin (2016) menyimpulkan ekstrak daun *Artocarpus Altilis* dalam etil asetat, etanol dan air memiliki aktivitas antihiperlipidemia dimana terjadi penurunan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL serta meningkatkan kadar HDL pada tikus jantan yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dan propiltiourasil

Daun sukun dibuat menjadi minuman untuk obat penyakit tekanan darah tinggi, jantung, dan kencing manis, karena mengandung quersetin dan kalium, di India ramuan daun sukun dapat menurunkan tekanan darah tinggi dan meringankan asma (Utami et al., 2015). Banyaknya manfaat daun sukun diatas didukung dengan jumlah tanaman sukun yang ada di Indonesia. Quersetin yang merupakan turunan dari flavonoid memiliki khasiat antihipertensi yaitu memperlebar saluran pembuluh darah yang

menyempit dan melancarkan peredaran darah (Maharani et al., 2014).

Menurut Nwokocha et al., (2012), daun sukun memiliki kandungan kalium sebanyak 573,68 mg/l yang artinya daun sukun memungkinkan untuk dimanfaatkan dalam membantu metabolisme karbohidrat dan protein untuk menurunkan tekanan darah. Kalium mempunyai kemampuan menembus membran sel lebih besar dibanding natrium.

3. Dosis Daun Sukun

Secara empiris (turun temurun) masyarakat menggunakan daun sukun untuk mengobati penyakit liver, diabetes, ginjal 1-2 lembar daun sukun yang direbus dalam 1 L air setiap hari (K.j, 2010). Menurut I Putu et al, dosis efektif untuk tikus ekstrak (etanol) daun sukun adalah 100mg/200grbb tikus sehingga dapat dikonversikan dosis tikus ke kemandusia : 100mg/200gr (Ari, Dipa, Wayan, et al, 2015).

$$100 \text{ mg/kgbb} \times 0,2 (200/1000) = 20\text{mg}$$

$$20\text{mg} \times 56,0 (\text{nilai konversi tikus ke manusia})$$

$$=1.120 \text{ mg} (\text{dosis untuk manusia dengan berat badan } 70\text{kg})$$

$$=1.120/70= 16\text{mg/kgbb}$$

4. Efek Antioksidan Daun Sukun terhadap Dislipidemia

Daun sukun yang dikeringkan pada suhu 100°C menunjukkan sifat antioksidan dan fitokimia tertinggi dan dapat dijadikan sebagai

makanan fungsional dan nutraceutical (Shafiqah, et al., 2018). Antioksidan adalah senyawa bioaktif yang melindungi target biologis terhadap kerusakan oksidatif (Haliwel, 2015). Antioksidan mencegah pembentukan spesies reaktif seperti peroksida atau hidrogen peroksida (H_2O_2), menonaktifkan radikal bebas dengan menangkap radikal bebas dan memperbaikinya kerusakan sekaligus terjadi pada tubuh (Leng, et al., 2017).

Senyawa antioksidan dan enzim dalam tubuh tidak sepenuhnya cukup untuk mencegah oksidasi berbahaya, terutama kondisi hiperlipidemia dan diabetes di mana radikal bebas diproduksi secara berlebihan (Brown, 1996). Dalam penelitian Kim, et al., (2019), diet antioksidan menurunkan dislipidemia, terutama hipertrigliseridemia. Hal ini disebabkan oleh antioksidan dalam makanan, yang melindungi LDL terhadap oksidasi.

Suplementasi antosianin dapat mengurangi dislipidemia, dimana mekanisme antosianin pada diabetes juga berhubungan dengan pencegahan dislipidemia, penurunan kerusakan oksidatif sistemik dan peningkatan sensitivitas insulin. Antosianin menyebabkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi serum trigeliserida (TG). Efek penurunan TG yang diamati pada subjek yang diobati dengan antosianin terutama disebabkan oleh penurunan serum apo B- dan apo C-III yang mengandung partikel kaya TG karena intervensi antosianin juga menurunkan konsentrasi

serum apo B dan apo C-III. Jadi, antosianin mampu mengurangi partikel sisa yang berpotensi pro-aterogenik, komponen utama dislipidemia diabetik. (Li, et al., 2015). Suplementasi antosianin secara signifikan mengurangi kadar serum TC, TG, dan LDL-C pada pasien dengan dislipidemia, dan meningkatkan HDL (Liu, et al., 2016).

Flavonoid yang terkandung pada daun sukun dapat menghambat enzim yang memproduksi radikal anion superoksida seperti xantin oksidase dan protein kinase. Flavonoid menunjukkan penghambatan terhadap siklo-oksigenase, lipoksigenase, mikrosomal monooksigenase, glutathion S-transferase, suksin oksidase mitondria, dan NADH oksidase yang terkait dalam pembentukan ROS (Gustina, 2012). Gugus hidroksil dari antioksidan mampu menetralkan radikal bebas hal karena proses donor hidrogen. Flavonoid memiliki reaktivitas yang tinggi sebagai donor hidrogen yang menstabilkan radikan bebas.

D. Tinjauan Umum Tentang Metode Ekstraksi

1. Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan zat-zat aktif dari bagian tanaman melalui prosedur standard dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstraksi bertujuan untuk memisahkan zat yang terlarut dari zat yang tidak terlarut. Beberapa zat yang dapat tersaring

melalui ekstraksi seperti alkaloid, fenolik, terpenoid, dan flavonoid (Azwanida, 2015).

2. Jenis Ekstraksi

a. Maserasi

Maserasi merupakan teknik yang digunakan dalam pembuatan anggur dan telah banyak digunakan dalam penelitian tanaman obat. Metode ini dilakukan dengan cara merendam tanaman dengan pelarut yang sesuai di dalam wadah tertutup pada suhu ruang selama minimum 3 hari. Proses ini bertujuan untuk menghancurkan dinding sel tanaman, sehingga didapatkan senyawa fitokimia yang dapat larut. Teknik ini merupakan metode yang sederhana dan paling mudah. Selain itu, metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Azwanida, 2015).

Wijesekera (1991) menjelaskan bahwa pemilihan pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi merupakan faktor penting untuk mendapatkan senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas farmakologi. Pelarut ideal yang sering digunakan adalah alkohol atau campurannya dengan air karena merupakan pelarut pengestraksi yang terbaik untuk hampir semua senyawa dengan berat molekul rendah seperti saponin dan flavonoid.

Jenis pelarut pengestraksi juga mempengaruhi jumlah senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak, sesuai konsep *like*

dissolve like, dimana senyawa yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar dan senyawa yang bersifat nonpolar akan larut dalam pelarut nonpolar.

b. Perlokasi

Pada metode perkolasi, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru, sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Mukhriani, 2014).

c. Refluks

Pada metode refluks, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu (Mukhriani, 2014).

E. Tinjauan Umum tentang Toksisitas

Untuk meneliti berbagai macam efek yang berhubungan dengan masa pemejanaan, uji toksikologi dibagi menjadi tiga kategori yaitu:

1. Uji Toksisitas Akut

Uji ini dirancang untuk menentukan efek toksik suatu senyawa yang akan terjadi dalam masa pemejanaan dengan waktu yang singkat atau pemberiannya dengan takaran tertentu. Uji ini dilakukan dengan cara pemberian konsentrasi tunggal senyawa uji pada hewan uji. Takaran konsentrasi yang dianjurkan paling tidak empat peringkat konsentrasi, berkisar dari konsentrasi terendah yang tidak atau hampir tidak mematikan seluruh hewan uji sampai dengan konsentrasi tertinggi yang dapat mematikan seluruh atau hampir seluruh hewan uji. Biasanya pengamatan dilakukan selama 24 jam, kecuali pada kasus tertentu selama 7-14 hari.

Tabel 2. Kriteria Penggolongan Sediaan Uji

Tingkat Toksisitas	LD₅₀ oral (pada tikus)	Klasifikasi
1	≤ 1 mg/kg	Sangat toksik
2	1-50 mg	Toksik
3	50-500 mg	Toksik sedang
4	500-5000 mg	Toksik ringan
5	5 -15 g	Praktis tidak toksik
6	≥ 15 g	Relatif tidak membahayakan

(Hodge dan Sterner, 1995)

Untuk obat tradisional dan bahan lainnya (*Generally Recognized as Safe/GRAS*) seperti bahan pangan, penentuan kategori toksisitas akut digunakan penggolongan klasifikasi seperti pada tabel di atas.

Menurut Pedoman OECD (2001), Uji Toksisitas Akut dijabarkan menjadi beberapa metode yaitu :

a. Metode Standar OECD 420 *Fixed Dose Procedure* (FDP)

Sekelompok hewan uji dengan jenis kelamin yang sama diberikan dosis bertingkat menggunakan metode fixed doses antara lain: 5, 50, 300 dan 2000 mg/kg (dosis dapat ditambah hingga 5000 mg/kg). Dosis awal dipilih berdasarkan uji pendahuluan sebagai dosis yang dapat menimbulkan gejala toksisitas ringan tetapi tidak menimbulkan efek toksik yang berat atau kematian. Prosedur ini dilanjutkan hingga mencapai dosis yang menimbulkan efek toksik atau ditemukan tidak lebih dari 1 kematian, atau tidak tampak efek toksik hingga dosis yang tertinggi atau adanya kematian pada dosis yang lebih rendah

b. Metode Standar OECD 423 *Acute Toxic Class Method* (ATC)

Prinsip dari metode toksisitas akur oral ini adalah hewan uji yang digunakan lebih sedikit (3 hewan uji dengan jenis kelamin yang sama tiap tahap uji) dan menggunakan kematian hewan uji sebagai *endpoint*. Kelompok hewan uji diberikan dosis awal dan dilihat respon kematian dan respon fisiologisnya. Pemberian dosis selanjutnya mengikuti respon dari hewan uji yang diberikan dosis awal. Jika jumlah hewan uji yang mati lebih dari satu, maka dosis untuk uji berikutnya diturunkan, begitupun sebaliknya. Dosis yang diberikan pun sama dengan dosis pada pedoma OECD 420 yaitu 5, 50, 300, dan 2000 mg/ kg bb. Perbedaannya

hanya pada jumlah mencit tiap dosis. Nilai LD₅₀ ditentukan dari jumlah hewan uji yang mati pada kelompok dosis yang diberikan.

c. Metode Standar OECD 425 *Up-and-Down Procedure* (UDP)

Tabel 3 Perbedaan Metode Uji Toksikitas Akut Oral oleh OECD

Kriteria	OECD 420 "FDP"	OECD 423 "ATC"	OECD 425 "UDP"
Jenis Kelamin Hewan Uji	Rodentia, jenis kelamin sama	Rodentia, jenis kelamin sama	Rodentia, jenis kelamin sama
Jumlah Hewan Uji	5 hewan uji masing-masing kelompok dosis	3 hewan uji masing-masing kelompok dosis	Maksimal 8 hewan uji. 1 hewan uji tiap pemberian dosis
Dosis	Kelompok dosis 5, 50, 300, 2000 mg / kg bb	Kelompok dosis 5, 50, 300, 2000 mg / kg bb	Mengikuti faktor pengalihan 3,2. Dosis maksimal 2000 mg / kg bb atau 5000 mg / kg bb
Masa Berlaku Metode	Masih berlaku	Masih berlaku	Masih berlaku
<i>End Point</i>	Kematian hewan uji	Kematian hewan uji	Kematian hewan uji (48 jam) dan hewan uji yang hidup (48 jam)
Pengamatan Hewan Uji	Perubahan berat badan, gejala toksistas, patologi	Perubahan berat badan, gejala toksistas, patologi	Perubahan berat badan, gejala toksistas, patologi

Dalam metode standar OECD 425, hewan uji diberi seri dosis dengan faktor pengalihan 3,2 dan dosis yang dipilih harus berada dalam jarak LD₅₀ dari acuan. Pengamatan atas respon hewan uji dan kematian hewan uji dilakukan hingga 14 hari setelah pemberian dosis. Pemberian dosis selanjutnya dilakukan berdasarkan status dosis sebelumnya setelah 48 jam. Jika hewan uji hidup, maka dosis selanjutnya dinaikkan dengan faktor kenaikan 3,2. Jika hewan uji mati, maka dosis selanjutnya diturunkan dengan faktor penurunan 3,2.

2. Uji Toksisitas Subkronis atau Subakut

Uji ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji tersebut secara berulang-ulang terhadap hewan uji selama kurang dari 3 bulan. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan spektrum efek toksik senyawa uji, serta untuk melihatkan apakah spectrum toksik itu berkaitan dengan takaran konsentrasi.

3. Uji Toksisitas Kronis

Uji ini dilakukan dengan memberikan zat kimia secara berulang-ulang pada hewan uji selama lebih dari 3 bulan atau sebagian besar dari hidupnya. Meskipun pada penelitian digunakan waktu lebih pendek, tetapi tetap lebih lambat dibandingkan Uji Toksisitas Akut maupun Uji Toksisitas Sub Akut.

4. Ketentuan Umum Uji Toksisitas

Berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014, Uji Toksisitas memiliki ketentuan sebagai berikut:

a. Sediaan Uji

Hasil uji toksisitas sangat tergantung pada sifat zat yang diuji. Sediaan uji untuk uji toksisitas berupa zat yang dapat larut atau tersuspensi dalam air atau dapat larut dalam minyak, yang dapat berasal dari tanaman, hewan maupun hasil sintesis organik.

- 1) Sediaan uji yang berupa zat kimia memerlukan informasi berikut:

- a) Identitas bahan
 - b) Sifat fisiko- kimia
 - c) Kemurnian
 - d) Kadar cemaran
- 2) Sediaan uji yang berupa simplisia tanaman obat memerlukan informasi berikut:
- a) Nama latin dan nama daerah tanaman
 - b) Deskripsi daerah penanaman
 - c) Bagian tanaman yang digunakan
 - d) Pemerian simplisia
 - e) Cara pembuatan dan penanganan simplisia
 - f) Kandungan kimia simplisia
- b. Penyiapan Sediaan Uji

Sediaan uji dapat dibuat dengan bermacam-macam cara, sesuai dengan sifat sediaan uji dan cara pemberiannya. Sediaan uji dapat berupa:

- 1) Formulasi dalam media cair
 - a) Jika sediaan uji larut dalam air, sediaan uji harus dibuat dalam bentuk larutan dalam air.
 - b) Bila sediaan uji tidak larut dalam air, sediaan uji dibuat dalam bentuk suspensi menggunakan gom arab 3 - 5%, CMC (carboxy methyl cellulose) 0,3 – 1,0% atau dengan zat pensuspensi lain yang inert secara farmakologi.

c) Bila tidak dapat dilakukan dengan cara – cara tersebut diatas, sediaan uji dilarutkan dalam minyak yang tidak toksik, misalnya minyak zaitun atau minyak jagung.

2) Campuran pada makanan

Pada uji toksisitas dengan pemberian berulang seperti pada uji toksisitas subkronis, dengan pertimbangan kepraktisan, sediaan uji dapat diberikan dengan mencampurkan dalam makanan atau minuman hewan uji. Dosis yang diberikan harus tetap, berdasarkan berat badan dan perhitungan jumlah makanan dan minuman yang dikonsumsi setiap hari.

3) Sediaan uji simplisia tanaman obat

Pembuatan sediaan uji simplisia tanaman obat dibuat seperti penggunaan pada manusia atau cara lain yang sesuai, misalnya penyarian dengan etanol. Penyarian menggunakan air dapat dilakukan dengan cara diseduh, direbus atau dengan cara penyarian yang lain selama dapat menjamin tersarinya kandungan simplisia secara sempurna. Pada pemekatan untuk mencapai dosis yang diinginkan, maka suhu pemanasan tidak boleh menyebabkan berkurangnya kandungan zat berkhasiat. Simplisia yang mengandung minyak atsiri, penyiapan dan pemekatan sediaan uji dilakukan dalam wadah tertutup dan dilakukan

penyaringan setelah dingin. Penyarian dengan menggunakan etanol dapat dilakukan dengan cara dingin, misalnya maserasi, perkolasi, atau dengan cara panas misalnya direbus, disoksletasi, direfluks dan selanjutnya disaring kemudian diuapkan untuk menghilangkan etanol dan sisa penguapan dilarutkan dalam air dan disuspensikan menggunakan tragakan 1-2%, CMC 1-2% (sesuai kebutuhan), atau bahan pensuspensi lain yang sesuai

c. Dosis Uji

Dosis uji harus mencakup dosis yang setara dengan dosis penggunaan yang lazim pada manusia. Dosis lain meliputi dosis dengan faktor perkalian tetap yang mencakup dosis yang setara dengan dosis penggunaan lazim pada manusia sampai mencapai dosis yang dipersyaratkan untuk tujuan pengujian atau sampai batas dosis tertinggi yang masih dapat diberikan pada hewan uji.

d. Kelompok Kontrol

Pada setiap percobaan digunakan kelompok kontrol yang diberi pelarut/ pembawa sediaan uji dan digunakan juga kelompok kontrol tanpa perlakuan tergantung dari jenis uji toksisitas.

e. Cara Pemberian Sediaan Uji

Pemberian sediaan uji pada dasarnya harus disesuaikan dengan cara pemberian atau pemaparan yang diterapkan pada manusia misalnya peroral (PO), topikal, injeksi intravena (IV), injeksi intraperitoneal (IP), injeksi subkutan (SK), injeksi intrakutan (IK), inhalasi, melalui rektal dll.

f. Hewan Uji

Pada prinsipnya jenis hewan yang digunakan untuk uji toksisitas harus dipertimbangkan berdasarkan sensitivitas, cara metabolisme sediaan uji yang serupa dengan manusia, kecepatan tumbuh serta mudah tidaknya cara penanganan sewaktu dilakukan percobaan. Hewan pengerat merupakan jenis hewan yang memenuhi persyaratan tersebut diatas, sehingga paling banyak digunakan pada uji toksisitas. Hewan yang digunakan harus sehat; asal, jenis dan galur, jenis kelamin, usia serta berat badan harus jelas. Biasanya digunakan hewan muda dewasa, dengan variasi bobot tidak lebih dari 20%. Adapun kriteria hewan yang digunakan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Kriteria Hewan Uji yang Digunakan dalam Uji Toksisitas

No	Jenis Hewan	Bobot Minimal	Rentang Umur
1	Mencit	20 g	6-8 minggu
2	Tikus	120 g	6-8 minggu
3	Marmut	250 g	4-5 minggu
4	Kelinci	1800 g	8-9 bulan

g. Kondisi Ruangan dan Pemeliharaan Hewan Uji

Ruangan yang digunakan untuk percobaan hendaknya memenuhi persyaratan suhu, kelembaban, cahaya dan kebisingan yang sesuai dengan kebutuhan hidup hewan uji, yaitu suhu ruangan diatur menjadi $22^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{ C}$, dengan kelembaban relatif 30–70%, dan penerangan 12 jam terang 12 jam gelap. Ruangan harus selalu dijaga kebersihannya. Hewan diberi pakan yang sesuai standar laboratorium dan diberikan tanpa batas (*ad libitum*). Hewan dipelihara dalam kandang yang terbuat dari material yang kedap air, kuat dan mudah dibersihkan, ruang pemeliharaan bebas dari kebisingan. Luas area kandang per ekor hewan menurut *Cage Space Guidelines For Animals Used In Biomedical Research* (2008) sebagai berikut:

- 1) Mencit (berat 15 – 25 g) : luas alas kandang 77,4 cm², tinggi 12,7 cm
- 2) Tikus (berat 100 – 200 g) : luas alas kandang 148,4 cm² , tinggi 17,8 cm .
- 3) Kelinci (berat 2 – 4 kg) : luas alas kandang 270 cm² , tinggi 40,64 cm .
- 4) Marmut (berat 300 – 350 g) : luas alas kandang 387 cm², tinggi 17,18 cm .

h. Cara Mengorbankan Hewan Uji

Ada beberapa cara mengorbankan hewan uji pada uji toksisitas; pada prinsipnya hewan uji dikorbankan sesuai dengan kaidah-kaidah cara dan teknik pengorbanan hewan sesuai dengan *ethical clearance* deklarasi Helsinki serta tidak mempengaruhi hasil uji toksisitas.

- 1) Eutanasi Sebelum hewan uji dikorbankan, dilakukan anestesi terlebih dahulu. Hewan dipegang secara hati-hati tanpa menimbulkan rasa takut, lalu hewan di korbankan dengan salah satu teknik mengorbankan hewan di suatu tempat terpisah dan dijaga agar tidak ada hewan hidup di sekitarnya.
- 2) Teknik mengorbankan hewan uji ada beberapa cara antara lain
 - a) Cara dislokasi leher untuk hewan kecil seperti mencit, tikus,
 - b) Cara anestesi secara inhalasi atau penyuntikan.
 - c) Cara pengeluaran darah melalui vena jugularis atau arteri karotis.

5. Metode Penentuan Nilai LD₅₀

Penentuan LD₅₀ merupakan tahap awal untuk mengetahui keamanan bahan yang akan digunakan manusia dengan menentukan besarnya dosis yang menyebabkan kematian 50%

pada hewan uji setelah pemberian dosis tunggal (Lu, 1994). Metode penentuan nilai LD50 ialah sebagai berikut:

a. Metode Farmakope Indonesia Edisi III

Dalam metode ini terdapat syarat yang harus dipenuhi yaitu perlakuan menggunakan dosis atau konsentrasi yang berkelipatan tetap, jumlah hewan percobaan tiap kelompok harus sama dan dosis harus diatur sedemikian rupa supaya memberikan respon dari 0-100%.

$$\text{Rumus: } m = a - b (\sum p_i - 0,5)$$

Keterangan:

$$m = \log \text{LD50}$$

a = logaritma dosis terendah yang masih menyebabkan jumlah kematian 100% tiap kelompok

b = beda log dosis yang berurutan

p_i = jumlah hewan yang mati setelah menerima dosis i, dibagi dengan jumlah seluruh hewan uji yang menerima dosis I (Ditjen Pom, 1979 dalam Elisa, 2018).

b. Metode Aritmatik Reed dan Muench

Metode ini menggunakan nilai-nilai kumulatif. Asumsi yang dipakai bahwa hewan yang mati akibat dosis tertentu akan mengalami kematian juga oleh dosis yang lebih besar dan hewan yang bertahan hidup pada dosis tertentu juga akan tetap bertahan hidup pada dosis yang lebih rendah. Nilai kumulatif

diperoleh dari menjumlah kematian hewan uji pada dosis terbesar yang menyebabkan kematian 100% hewan uji dengan jumlah hewan uji yang mati pada dosis-dosis yang lebih kecil. Nilai kumulatif survivor (hidup) diperoleh dari menjumlahkan hewan uji yang tetap hidup pada dosis terkecil yang tidak menyebabkan kematian dengan jumlah hewan uji yang tetap hidup pada dosis-dosis di atasnya. Persen hidup dari dosis-dosis yang berdekatan dengan LD50 dihitung. Penentuan LD50 didapatkan berdasarkan persamaan berikut:

$$P.D = \frac{50\% - \% \text{ kematian tepat di bawah } 50\%}{\% \text{ kematian tepat di atas } 50\% - \% \text{ kematian tepat di bawah } 50\%}$$

Keterangan:

P.D = Jarak proporsional (Supriyono, 2007 dalam Elisa, 2018).

c. Metode Thomsom dan Weil

Penentuan nilai LD50 dengan cara ini menggunakan tabel yang dibuat oleh Thomson dan Weil. Percobaan harus memenuhi beberapa syarat, yaitu: jumlah hewan uji tiap kelompok peringkat dosis sama, interval merupakan kelipatan tetap dan jumlah kelompok paling tidak terdapat 4 peringkat dosis.

Rumus: $\log m = \log D + d (f + 1)$

Keterangan:

m = nilai LD50

D = dosis terkecil yang digunakan

d = log dari kelipatan dosis

f = suatu nilai dalam tabel Thomson dan Weil (Supriyono, 2007 dalam Elisa, 2018).

d. Metode Karber

Prinsip metode ini ialah menggunakan rerata interval jumlah kematian dalam masing-masing kelompok hewan uji dan selisih dosis pada interval yang sama. Hasil dari dosis yang lebih besar dari dosis yang menyebabkan kematian seluruh hewan uji dalam sekelompok dosis dan dosis yang lebih rendah yang dapat ditolerir oleh seluruh hewan uji dalam suatu kelompok tidak digunakan. Jumlah perkalian diperoleh dari hasil kali beda dosis dengan rerata kematian pada interval yang sama. Nilai LD50 didapatkan dari dosis terkecil yang menyebabkan kematian seluruh hewan uji dalam satu kelompok, dikurangi dengan jumlah perkalian dibagi jumlah hewan uji dalam tiap kelompok.

Rumus: $LD50 = a - (b/c)$

Keterangan:

a = dosis terkecil yang menyebabkan kematian tertinggi dalam satu kelompok

b = jumlah perkalian antara beda dosis dengan rata-rata kematian pada interval yang sama

c = jumlah hewan dalam satu kelompok (Supriyono, 2007 dalam Elisa, 2018).

e. Metode Grafik Miller-Tainter

Metode ini menggunakan kertas grafik khusus yaitu kertas logaritma-probit yang memiliki skala logaritmik sebagai absis dan skala probit sebagai ordinat. Persentase kematian dikonversikan menjadi nilai probit sesuai dengan nilai yang terdapat pada tabel probit. Dosis yang menyebabkan 50% kematian pada hewan uji atau memiliki nilai probit 5 diambil sebagai nilai LD50 (Gupta dan Bhardwaj, 2012).

F. Tabel Sintesa

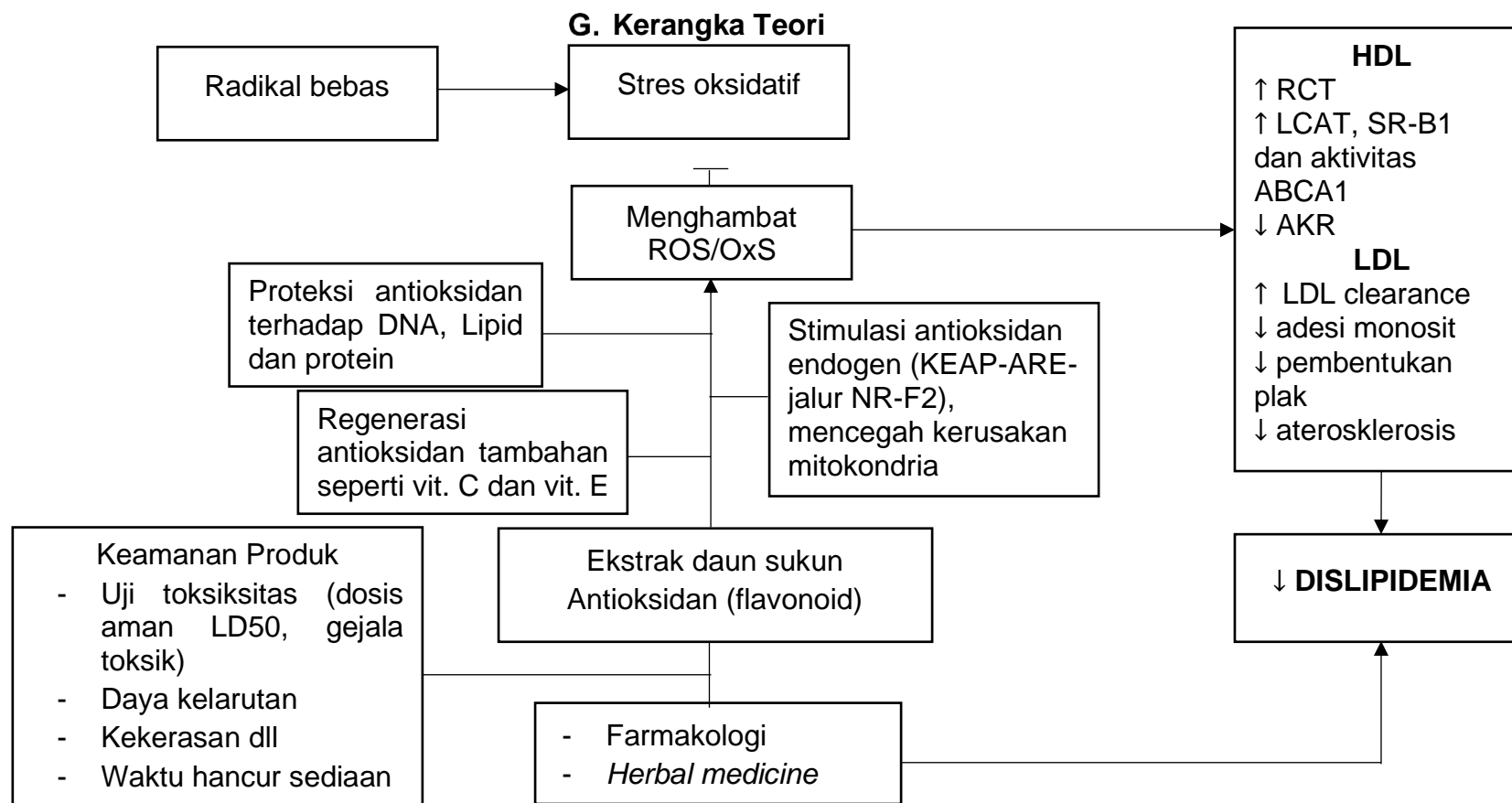
No	Peneliti (Tahun) dan Sumber Jurnal	Judul dan Nama Jurnal	Desain Penelitian	Sampel / Subjek	Temuan
1	Alimin et al (2020)	<i>Effects of Breadfruit Leaf Extract Reducing The Risk of Cornary Heart Disease</i>	Literature review	16 Sumber Pustaka sejak tahun 1996 - 2019	Daun sukun memiliki efek menurunkan kadar kolesterol darah, trigeliserida dan LDL.
2	Astuti dkk (2021)	Uji Toksisitas Akut Infusa Daun Sukun (<i>Artocarpus communis</i> Fost) terhadap Tikus (<i>Mus Musculus</i>) dengan Metode OECD425	Penelitian Eksperimental	5 ekor tikus betina galur (DDY) berumur 2-3 bulan dengan bobot 25-35 gram.	Tidak ada hewan yang mati maupun mengalami tanda-tanda toksisitas
3	Jurut dan Bilal (2019)	Uji Toksisitas Rebusan Daun Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>) Menggunakan Metode BSLT (Brine Shrimp Lethality Test)	Penelitian Eksperimental	180 ekor larva dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan dengan replikasi 3 kali.	pengujian toksisitas menunjukan nilai LC 50 sebesar 363,08 ppm yang artinya daun sukun mempunyai potensi toksisitas terhadap larva <i>Artemia salina</i> Leach

4	Rosmawaty dan Hellna (2013)	Skrining Fitokimia dan Uji Bioaktivitas Daun SUkun (Artocarpus altilis)	Penelitian Eksperimental	50 gram serbuk daun sukun yang diekstrak dengan pelarut n-heksan dengan cara maserasi	Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam sukun adalah alkaloid, steroid, terpenoid dan flavonoid sedangkan senyawa fenolik yang terkandung yaitu kloroform dan methanol. Hasil uji bioaktivitas cukup tinggi pada ekstrak kasar kloroform dimana ekstrak ini merupakan ekstrak daun sukun yang paling aktif yang menunjukkan bahwa daun sukun memiliki potensi untuk dijadikan obat
5	Agustin dkk (2015)	Uji Aktivitas Antihiperglikemia Ekstrak Etanol Daun Sukun (Artocarpus altilis) pada Tikus Swiss Webster Jantan dengan Metode Uji Toleransi Glukosa	Penelitian Eksperimental dengan penurunan glukosa sebagai paramater	Tikus swiss webster jantan sebanyak 7 kelompok	Ekstrak etanol daun sukun memiliki aktivitas sebagai antihiperglikemia dan pemberian dosis 400mg/kgBB lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan dosis lain
6	Vianney et al (2020)	<i>Antioxidant and Toxicity Activity of Aqueous Extracts from Various parts</i>	Penelitian eksperimental dengan beberapa pengujian untuk	Daun sukun dan biji sukun dikumpulkan di Surabaya, Jawa Timur	Ekstrak air dari daun sukun menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi dan toksisitas yang rendah dari daun sukun dan biji sukun

		<i>of Breadfruit and Breadnut</i>	kandungan antioksidan serta <i>Vibrio harveyi</i> bioluminescence untuk uji toksisitas akut		
7	Juliastuti et al (2017)	<i>Ethanol-based Breadfruit Leaf (Artocarpus altilis) Extract as Hepatoprotective in Carbon Tetrachloride Induced Liver Injury</i>	Penelitian eksperimental dengan pengujian kadar SPGT dan kadar MDA	Tikus wistar putih jantan dengan berat 200-300 gram yang berumur 6-8 minggu.	Ekstrak etanol daun sukun berpengaruh pada penurunan kadar MDA dan kadar SGPT tikus wistar sehingga disimpulkan ekstrak daun sukun efektif dalam melindungi hati dari cedera CC14
8	Palimbong dkk (2020)	Potensi Sirup Ekstrak Daun Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>) sebagai Pangan Fungsional bagi Penderita Penyakit Hepatitis	Penelitian eksperimental dengan pengujian fitokimia dan uji sensori	10 lembar daun sukun yang digunakan sedangkan untuk uji sensori menggunakan 50 orang panelis tidak terlatih dengan rentang usia 18-45 tahun	Dari 3 formulasi, dsirup daun sukup memiliki kandungan flavonoid yang tinggi. Sirup daun sukup direkomendasikan sebagai pangan fungsional bagi penderita hepatitis
9	Sari dkk (2019)	<i>Breadfruit Leaves Extract (Artocarpus</i>	Penelitian eksperimental	Tikus dewasa dengan berat 180-	Dari beberapa formula, ekstrak daun sukun 400

		<i>altilis) Effect on Pancreatic Damage in Diabetic Type II Animal Model Induced by Alloxan-Nicotinamide</i>	untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak daun sukun terhadap kerusakan pankreas yang diinduksi aloksa-nikotinamid	200 gram yang dibagi menjadi 4 kelompok	mg/kg BB memiliki potensi melindungi pankreas tikus diabetes terhadap stress dan kerusakan oksidatif yang lebih baik dibandingkan dengan dosis lainnya
10	Riasari dkk (2015)	<i>Metabolite Profile of Various Development Breadt Fruit Leaves (Artocarpus altilis) and The Identification of Their Major Components</i>	Penelitian eksperimental dengan menguji kandungan flavonoid yang dilakukan dengan HPLC	Daun Sukun dikumpulkan dari beberapa daerah di Bandung, Jawa Barat dengan beberapa kriteria seperti daun yang masih hijau, kuning, daun gugur yang berwarna kuning, daun kering yang gugur dan daun hijau yang difermentasi	Daun sukun kering yang gugur mengandung senyawa flavonoid paling tinggi.
11	Fitriani, FA, et al (2019)	<i>The Effect of Ethanolic Extract of Breadfruit Leaves</i>	Penelitian eksperimental dengan menguji efek ekstrak daun sukun		Ekstrak daun sukun dosis 100mg/kgbb dan 400mg/kgbb mampu menurunkan glukosa darah dan mengurangi berat

		<i>(Artocarpus altilis) to Body Weight and Blood Sugar Level in Type II Diabetes Mellitus with Nicotinamide-Alloxan-Induction.</i>	pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan		badan pada dikus diabetes yang diinduksi aloksan
12	Pramono, A, et al, (2011)	<i>Effect of leaf stew breadfruit (artocarpus Altilis) on trigliceride, total cholesterol, and LDS (Low density lipoprotein blood serum rats (Rattus norvegicus)</i>	Penelitian eksperimental dengan pengujian kadar TG, kolesterol total dan LDL pada tikus menggunakan air rebusan daun sukun		Pemberian rebusan daun sukun dapat menurunkan Kadar TG, kolesterol total, LDL pada tikus putih



Gambar 3. Rancangan Penelitian (WHO (2006), Feldman, et al (2020), Pineiro, et al (2021), Vianney, et al (2020), BPOM (2014), Kemenkes (2020), dimodifikasi oleh penulis)

Dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid dan merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Penyakit tidak menular khususnya penyakit kardiovaskular adalah masalah kesehatan masyarakat yang menyebabkan kematian tertinggi di seluruh dunia. Kolesterol merupakan bagian dari lemak merupakan target dari radikal bebas sehingga tingginya kadar kolesterol dalam tubuh memicu terjadinya peroksidasi lipid, proses ini dapat dicegah dengan antioksidan yaitu senyawa flavonoid yang terdapat pada daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg.). Antioksidan adalah senyawa yang menetralkan radikal bebas yang dapat memicu stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi akibat pertahanan antioksidan seluler kelebihan *reactive oxygen species* (ROS). ROS dapat menginduksi kematian sel, peroksidasi DNA dan lipid, disfungsi endotel dan efek lainnya yang dapat memicu aterosklerosis. Antioksidan dapat menurunkan produksi ROS dan mengatasi stress oksidatif. Stres oksidatif berlebih dapat mengubah LDL dan HDL normal menjadi partikel LDL dan HDL teroksidasi yang dapat bertahan lebih lama di aliran darah karena interaksi dengan reseptor terganggu seperti reseptor lipoprotein dan SR-B1, LDL *clearance* yang berkurang yang berkontribusi pada timbulnya aterosklerosis, terjadi perubahan aktivitas *aldo-keto reductase* (AKR), *ATP-binding cassette A1* (ABCA1), *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT), dan *reverse cholesterol transport* (RCT). Peran HDL tidak hanya pada transport kolesterol tetapi juga sebagai agen antioksidan, anti-inflamasi, anti trombotik dan anti apoptosis.

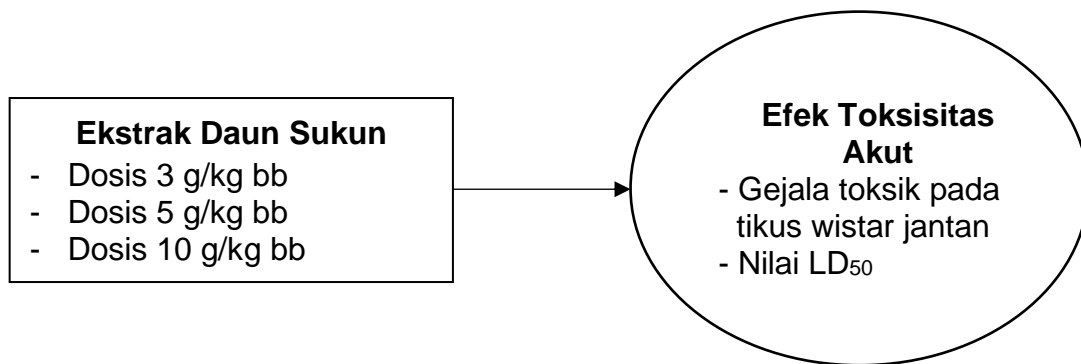
Peran antioksidan dapat melindungi terhadap stres oksidatif baik melalui mekanisme antioksidan langsung atau tidak langsung dengan menetralkan ROS sebelum terjadinya kerusakan oksidatif pada lipid, protein dan DNA. Selain itu, meningkatkan perlindungan dengan meregenerasi antioksidan eksogen tambahan seperti tokoferol dan askorbat asam. Kelarutan dan transportasi antioksidan oleh lipoprotein seperti kilomikron atau high-density lipoprotein/low-density partikel lipoprotein secara khusus dapat mencegah stress oksidatif yang berasal dari dislipidemia dan komplikasi kardiometabolik, terutama aterosklerosis. Secara tidak langsung, dapat merangsang antioksidan endogen, termasuk jalur regulasi KEAP-ARE-NRF2, untuk meningkatkan sintesis enzim sitoprotektif fase 2 (misalnya glutamylcysteine synthetase, glutathione peroxidase, glutathione reduktase, glutathione S-transferase, NADPH quinone oxidoreductase 1, thioredoxin, thioredoxin reduktase, katalase dan superoksida dismutase). Selanjutnya dapat merangsang jalur AMPK/SIRT1/PGC-1 untuk pencegahan disfungsi mitokondria. AMPK, protein kinase yang diaktifkan AMP; ARE, elemen respons antioksidan, KEAP, protein terkait ECH mirip Kelch; NRF-2, 2 seperti 2 turunan faktor eritroid nuklir; PGC1, peroksisom reseptor gamma koaktivator 1-alfa yang diaktifkan proliferasi; ROS, spesies oksigen reaktif; SIRT1, sirtuin 1.

Mayoritas masyarakat di negara berkembang menggunakan berbagai obat herbal tradisional untuk mengobati sejumlah penyakit. Beberapa uji klinis menggambarkan bahwa senyawa bioaktif dari obat herbal efektif dan

aman untuk memperbaiki profil lipid. Obat herbal telah digunakan sebagai pengobatan alternatif di seluruh dunia. Penggunaan produk herbal yang semakin meluas juga harus memenuhi persyaratan edar. Selain untuk manfaat kesehatan, produk diharapkan tidak memiliki efek yang tidak dikehendaki didalam tubuh agar aman dikonsumsi dalam jangka panjang. Selain aman, bentuk sediaan produk juga harus dalam bentuk mudah diterima dan dikonsumsi masyarakat. Namun, terlepas dari kemajuan pengobatan dan pencegahan dislipidemia, obat-obatan digunakan untuk mengobati dislipidemia terbatas pada obat-obatan kimia. Obat herbal sebagai pengobatan alternatif memiliki masa riwayat penggunaan dan memberikan lebih banyak pilihan pengobatan, dan studi terkait telah mengungkapkan target intervensi untuk dislipidemia.

Menurut Internasional Lipid Expert Panel (ILEP), terapi nutraceutical yang mengandung monomer herbal dan turunannya tampaknya sangat aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Meskipun senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman obat dapat berguna tetapi mungkin dapat memiliki efek samping yang serius terkait dosis. Namun, sampai sekarang toksisitas terkait dosis obat tanaman, terutama dari sisi histologis belum banyak diuji. Uji toksisitas penting dilakukan pada suatu produk yang akan diedarkan karena merupakan tahap awal (*screening test*) secara farmakologi dan toksiskologi untuk penentuan dosis, rentang waktu pemberian dan aplikasinya.

H. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

Keterangan :



: Variabel independen



: Variabel dependen



: Variabel yang diteliti

I. Hipotesis

1. Ekstrak daun sukun tidak menimbulkan gejala toksisitas pada tikus wistar jantan berupa perubahan secara fisik, perilaku maupun anatomi.
2. Ekstrak daun sukun tidak menimbulkan efek toksik yaitu menyebabkan kematian 50% populasi tikus wistar jantan

J. Definisi Operasional

1. Ekstrak Daun Sukun

Ekstrak daun sukun adalah daun sukun tua yang telah diolah menjadi simplisia kemudian dimaserasi untuk diperoleh ekstrak.

2. Uji Toksisitas akut

Uji toksisitas akut adalah uji untuk melihat efek merugikan yang muncul dalam jangka waktu singkat setelah pemberian secara oral bahan uji ekstrak daun sukun. Efek diamati selama 7-14 hari.