

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus
altilis*) TERHADAP PEROKSIDASI LIPID HATI PADA
TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**THE EFFECT OF BREADFRUIT LEAF (*Artocarpus
altilis*) EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION IN
ALLOXAN-INDUCED RATS**

**NURHIKMAWATI HAMZAH
N111 16 308**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



Optimization Software:
www.balesio.com

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus
altilis*) TERHADAP PEROKSIDASI LIPID HATI PADA
TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**THE EFFECT OF BREADFRUIT LEAF (*Artocarpus
altilis*) EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION IN
ALLOXAN-INDUCED RATS**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat
untuk mencapai gelar sarjana

**NURHIKMAWATI HAMZAH
N111 16 308**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



SKRIPSI

UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*) TERHADAP PEROKSIDASI LIPID HATI PADA TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN

THE EFFECT OF BREADFRUIT LEAF (*Artocarpus altilis*) EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION IN ALLOXAN-INDUCED RATS

Disusun dan diajukan oleh:

NURHIKMAWATI HAMZAH
N111 16 308

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada Tanggal,
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi:

1. Ketua : Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBMSc.,M.Si., Ph.D., Apt.
2. Sekretaris : Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
3. Anggota : Aminullah, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
4. Anggota : Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt.



Mengetahui,
Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012



**UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*)
TERHADAP PEROKSIDASI LIPID HATI PADA TIKUS PUTIH YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

NURHIKMAWATI HAMZAH

N111 16 308

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



**Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBMSc.,
M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19780728 200212 2 003**

**Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc.Ph.D.,
Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002**

Pada tanggal:



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan sebelumnya untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, Agustus 2020

Yang menyatakan,



Nurhikmawati Hamzah
N111 16 308



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur yang sebesar-besarnya penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkah dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar kesarjanaan pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, terutama kepada :

1. Ibu Yulia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bpk Subehan, S.Si., M.Pharm, Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing penyusunan skripsi.
2. Bpk Aminullah, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. dan Ibu Prof.Dr.Elly Wahyudin, DEA., Apt selaku tim penguji ujian skripsi yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi, para Wakil Dekan, serta bapak/ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan yang nantinya akan mejadi motivasi ke depannya.



4. Ilham Makhmud, S.Si., M.Sc., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan nasehat selama belajar di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Afdhaliyah Annisa, Rini Andriani, Dini Ayu Zhafira, Iswanto, Maria Tandiarrang dan teman-teman WANITAH terima kasih yang selalu memberikan semangat dan motivasi selama ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman Farmasi Unhas Angkatan 2016 “NEOSTIGMINE” yang selama ini telah menjadi penopang selama perjalanan di Farmasi dan memberikan banyak pelajaran tentang kebersamaan.

Terima kasih sebesar-besarnya saya berikan kepada Ibu tercinta Haniah dan Saudara-saudaraku yang selama ini menjadi penyemangat dan selalu memberikan nasehat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Kepada semua pihak yang tidak sempat disebut namanya. Semoga Tuhan senantiasa memberikan rahmat-Nya kepada kita.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin

Makassar, Agustus 2020

Nurhikmawati Hamzah



ABSTRAK

NURHIKMAWATI HAMZAH. *Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sukun (Artocarpus altilis) Terhadap Peroksidasi Lipid Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Subehan)*

Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB selama 14 hari terhadap kadar malondialdehid hati tikus putih. Sebanyak 20 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok, tiap kelompok terdiri atas 4 tikus. Kelompok pertama sebagai kontrol sehat (normal), kelompok kedua sebagai hanya diberi NaCMC 1% sebagai pembawa, kelompok ketiga ekstrak daun sukun dosis 100 mg/kgBB, kelompok keempat ekstrak daun sukun dosis 200 mg/kgBB dan kelompok kelima ekstrak daun sukun dosis 400 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan sehari satu kali selama 14 hari secara peroral lalu dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hati. Kadar malondialdehid hati tikus putih diukur dengan menggunakan alat spektrofotometer Uv-Vis. Hasil pengukuran menunjukkan kelompok ekstrak daun sukun 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB memiliki kadar malondialdehid yang lebih rendah yaitu 7% dan 14% dibandingkan kelompok NaCMC ($p < 0,05$). Disimpulkan bahwa ekstrak daun sukun memiliki aktivitas menghambat peningkatan malondialdehid pada hati tikus putih diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

Kata kunci: Peroksidasi lipid, Ekstrak daun sukun, *Artocarpus altilis*, Aloksan



ABSTRACT

NURHIKMAWATI HAMZAH. *The Effect of Breadfruit Leaf (Artocarpus altilis) Extract on Lipid Peroxidation In Alloxan-Induced Rats (Supervised by Yulia Yusrini Djabir and Subehan)*

Breadfruit Plant (*Artocarpus altilis*) is a plant used in traditional medicine. This study aimed to evaluate the effect of Breadfruit leaf extract (*Artocarpus altilis*) at the doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW and 400 mg/kgBW for 14 days against the malondialdehyde levels in rat liver. A total of 20 rats were divided into 5 groups, each group consisting of 4 rats. The first group as a healthy control, the second group was given 1% NaCMC as placebo, the third group was given 100 mg/kg breadfruit extract, the fourth group was given 200 mg/kg breadfruit extract and the fifth group was given 400 mg/kg breadfruit leaf extract group. The treatment is done once a day for 14 days orally, and then the liver was surgically removed. Malondialdehyde levels of rat liver were measured using a UV-Vis spectrophotometer. The measurement showed that the breadfruit leaf extract group of 200 mg/kgBB and 400 mg/kgBB had lower malondialdehyde levels, as much as 7% and 14% respectively compared to NaCMC group ($p < 0.05$). It is concluded breadfruit leaf extract inhibits the increased of malondialdehyde in the liver of alloxan-induced diabetic rats.

Keywords: Lipid peroxidation, Breadfruit leaf extract, *Artocarpus altilis*, Alloxan



DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Tanaman Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>)	4
II.1.1. Taksonomi Tanaman	4
II.1.2 Nama Umum	4
II.1.3 Morfologi Tanaman	5
II.1.3.1. Pohon	5
II.1.3.2. Daun	5
II.1.3.3. Bunga	6
II.1.3.4. Buah	6
II.1.3.5. Biji	7
II.1.4. Kandungan Kimia	7
II.1.5. Efek Farmakologi	8
II.2. Ekstraksi	9
II.2. Radikal Bebas	9
II.2. Peroksidasi Lipid	10
II.2. Malondialdehid	11
II.2. Anatomi Hati	14



II.6.2.	Fungsi Hati	15
II.7.	Aloksan	16
BAB III METODEDE KERJA		
III.1.	Alat dan Bahan	20
III.2.	Cara Kerja	20
III.2.1.	Penyiapan Hewan Coba	20
III.2.2.	Penyiapan dan Ekstraksi Daun Sukun	21
III.2.3.	Pembuatan Suspensi NaCMC 1%	21
III.2.4.	Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun Sukun 1%	22
III.2.5.	Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun Sukun 2%	22
III.2.6.	Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun Sukun 4%	22
III.3.	Prosedur Percobaan	22
III.4.	Pembuatan Larutan Asam Tiobarbiturat (TBA) 1%	24
III.5.	Pembuatan Larutan Asam Trikloroasetat (TCA) 10%	24
III.6.	Pembuatan Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4	24
III.7.	Pengambilan Sampel Organ	24
III.8.	Pembuatan Kurva baku	25
III.9.	Pengukuran MDA Hati	26
III.10.	Analisa Statistik	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		27
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
V.1.	Kesimpulan	32
V.2.	Saran	32
DAFTAR PUSTAKA		33
LAMPIRAN		38



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kadar malondialdehid tikus	45
2. Tabel distribusi <i>Kormogorov-Smirnov</i> kadar Malondialdehid	48
3. Tabel <i>ANOVA</i> kadar Malondialdehid	48
4. Tabel pengujian Post-hoc test	49
5. Tabel statistic deskriptif	49



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Morfologi daun sukun (<i>Artocarpus altilis</i>)	5
2. Proses pembentukan Malondialdehid	12
3. Reaksi antara MDA dan TBA menjadi kompleks MDA-TBA	13
4. Grafik rata-rata kadar MDA hati tikus	28
5. Data pengukuran malondialdeid	44
6. Pengambilan sampel	50
7. Ekstraksi sampel	50
8. Perlakuan hewan uji	50
9. Pengambilan darah	50
10. Pengukuran kadar glukosa darah tikus	50
11. Penimbangan ekstrak	50
12. Penggerusan sampel organ	51
13. Sampel organ ditambah PBS	51
14. Proses sentrifugasi	51
15. Pengukuran sampel	51
16. Lokasi pengambilan sampel	52



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Pembuatan Ekstrak	38
2. Perlakuan Hewan Coba	39
3. Perhitungan Penyiapan Stok Bahan	40
4. Kadar glukosa darah hati tikus putih	42
5. Kurva Baku	43
6. Hasil Pengukuran MDA	44
7. Kadar Malondialdehid hati Tikus	45
8. Perhitungan Kadar Malondialdehid	46
9. Data statistik	48
10. Dokumentasi Penelitian	50
11. Surat Persetujuan Kode Etik	53



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

NaCMC	: Natrium Carboxymethyle Cellulose
TBA	: Thiobarbiturat acid
TCA	: Tricloroacetate acid
PBS	: Phospat Buffered Saline
ANOVA	: Analisis of Variant
MDA	: Malondialdehyd
ROS	: Reactive Oxygen Species



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kerusakan sel dapat terjadi akibat aktivitas radikal bebas yang sangat mudah bereaksi dengan biomolekul dalam tubuh. Aktivitas radikal bebas secara normal dapat ditangkal menggunakan antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh. Namun, apabila radikal bebas berlebih dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang kemudian berpotensi menimbulkan kerusakan sel dan dilaporkan berperan penting pada proses kerusakan hati (Elgaml dan Hashish, 2014). Kondisi stres oksidatif dapat meningkatkan peroksidasi lipid yang kemudian akan mengalami dekomposisi menjadi malondialdehyde (MDA) dalam darah. Oleh karena itu, MDA menjadi penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas (Latifa *et al*, 2015), semakin tinggi kadar MDA yang terbentuk maka semakin tinggi aktivitas stress oksidatif (Halliwell,1999).

Beberapa senyawa telah diketahui dapat menyebabkan terjadinya kondisi stress oksidatif. Salah satunya adalah aloksan, yang mana senyawa ini sebenarnya sering digunakan untuk menginduksi hewan model diabetes mellitus tipe 1 (Lenzen,2008). Aloksan menghasilkan superoksida dan radikal hidrosil, dan secara cepat menginduksi nekrotik (in sel). Kerusakan sel akibat aloksan bersifat selektif hanya pada sel-sel yang memiliki transporter glukosa GLUT2, termasuk pankreas,



ginjal dan hati. Dosis intravena yang digunakan untuk menginduksi kerusakan pankreas biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001). Selain kerusakan pankreas, aloksan juga menginduksi kerusakan hati yang terlihat dari peningkatan SGPT dan kerusakan histologi hati (Setiawati, 2019). Efek samping yang ditimbulkan oleh aloksan dapat dihilangkan dengan penggunaan antioksidan yang bersumber dari tanaman. Diantara beberapa tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional, yang diduga memiliki kemampuan antidiabetik sekaligus antioksidan adalah tanaman sukun. Tanaman sukun termasuk dalam family Moraceae dikenal sebagai tanaman yang kaya akan pati, sekitar 50 spesies tersebar luas di daerah tropis dan subtropis (Jones *et al*, 2011). Menurut Suryanto dan Wehantouw (2009), daun sukun kaya akan senyawa fenolik, flavonoid, tannin dan lignan. Dosis yang biasa digunakan sebagai antidiabetik adalah 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB (Tandi *et al*, 2017).

Ekstrak daun sukun mengandung senyawa yang berpotensi menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat (Leng *et al*, 2018). Ekstrak fenolik dari daun sukun memiliki aktivitas antiradikal bebas dan mengandung antioksidan yang tinggi (Suryanto dan Wehantouw, 2009). Hal ini juga didukung pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan di Universitas Hasanuddin, ekstrak daun sukun juga mempunyai senyawa

berpotensi sebagai hepatoprotektor yang terlihat pada histologi hati (Setiawati, 2019). Penelitian lain mengatakan bahwa flavonoid yang



terkandung pada daun sukun umumnya bersifat sebagai antikarsinogenik dan antioksidan (Surh,2003). Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun sukun terhadap peningkatan kadar MDA hati pada tikus putih yang diinduksi aloksan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, permasalahan yang timbul adalah Apakah pemberian ekstrak daun sukun dapat menurunkan peroksidasi lipid hati pada tikus putih yang telah diinduksi aloksan.

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah Untuk mengetahui aktivitas ekstrak daun sukun terhadap peningkatan peroksidasi lipid akibat induksi aloksan dengan menggunakan parameter kadar MDA hati tikus putih.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Sukun

Sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang menghasilkan buah dari bulan Maret hingga Juni dan dari bulan juli hingga September. Sukun dikenal sebagai tanaman yang kaya akan pati, sekitar 50 spesies tersebar luas di daerah tropis dan subtropics (Jones *et al*,2011).

II.1.1 Taksonomi Tanaman (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Urticales
Suku	: Moraceae
Marga	: <i>Artocarpus</i>
Jenis	: <i>Artocarpusa altilis</i>

II.1.2 Nama Umum (Ragone, 2006)

Inggris	: Breadfruit
Vanuatu	: <i>beta</i>
Papua New Genie	: <i>kapiak</i>
Phillipines	: <i>rimas</i>
Palau	: <i>meduu</i>





Gambar 1. Morfologi Daun Sukun

II.1.3 Morfologi Tanaman

II.1.3.1 Pohon

Secara umum, pohon sukun sangat besar, hijau sepanjang tahun bisa mencapai ketinggian 15 hingga 20 meter. Pohon sukun terdiri dari kulit kayu yang halus dan berwarna terang, dan batangnya besar memiliki ukuran berdiameter 1,2 meter. Sesekali tumbuh ketinggian hingga mencapai 4 metersebelum bercabang. Kayunya berwarna emas, tetapi ketika kontak dengan udara, akan berubah menjadi warna yang lebih gelap. Lateks dapat dilihat disemua bagian pohon dengan tekstur seperti susu (Ragone,2006).

II.1.3.2 Daun

Daun sukun memiliki tekstur yang tebal dan kasar dengan warna hijau gelap di sisi punggung, yang sering tampak mengkilap. Bagian bawah kusam dengan pelepah yang tinggi. Daunnya bervariasi dalam ukuran dan bentuk bahkan pada pohon yang sama. Di ujung cabang, terlihat sebagai kelompok. Mehkota yang berbentuk kerucut ketika muda atau tumbuh di bawah kondisi teduh dan menjadi bulat dan



tidak teratur ketika berubah lebih tua. Bilah umumnya halus, hijau tua mengkilap dengan hijau atau vena kuning-hijau dan banyak rambut putih hingga putih kemerahan di pelepah dan vena (Ragone,2006).

II.1.3.3 Bunga

Pohon sukun menghasilkan banyak bunga kecil. Sukun adalah monoecious yang berarti bunga betina dan jantan tumbuh di tanaman yang sama. Kumpulan duri yang berdiameter 5dm dan 45 cm ditemukan pada bunga jantan sedangkan bunga betina berbentuk bulat panjang, hijau, berduri berukuran panjang sekitar 6,35 cm. bunga mengalami penyerbukan silangdengan serbuk saritepung kecil yang disebarkan oleh angin dan serangga. Begitu bunga jantan dan betina disatukan akan tumbuh menjadi buah yang berdaging dan dapat dimakan (Ragone,2006).

II.1.3.4 Buah

Buah sukun memiliki struktur yang sangat spesifik. Dalam buah, bagian tengahnya mengandung banyak tabung dan getah. Getahnya dengan cepat berubah warna setelah dipotong karena aktivitas enzim oksidatif. Buahnya bervariasi dalam ukuran, bentuk dan tekstur permukaan. Sebagian besar bentuk bulat dan lonjong mulai dari 9-20 cm, lebih dari 30 cm dan biasanya memiliki berat sekitar 0,25-6 kg. buah dibentuk oleh pembesaran seluruh bunga betina. Buah matang dari bunga betina ini berbentuk bulat dan berdiameter 4-8 inci. Buah yang matang

kulit kuning atau kuning-coklat dengan tekstur lembut dan manis.



Warna sukun biasanya ringan berwarna hijau, hijau kekuningan, atau kuning pada saat matang (Ragone,2006).

II.1.3.5 Biji

Sukun tersedia dengan biji dan juga tanpa biji. Jenis sukun berbiji terdapat di Pasifik barat daya, sedangkan jenis sukun yang tidak ada biji adalah umum di Kepulauan Makronesia dan Kepulauan Polinesia Timur. Semua sukun varietas di tempat lain terutama di wilayah tropis adalah dari jenis tanpa biji. Biji berwarna coklat, mengkilap, bulat atau bulat telur dan bentuknya tidak beraturan. Bijinya hanya sedikit atau tidak memiliki endosperma, tidak memiliki periode dormansi dan dapat berkecambah dengan segera. Karena dapat berkecambah segera, maka tidak dapat dikeringkan atau disimpan. Pohon yang tumbuh dengan bantuan biji dapat menghasilkan buah dalam jangka waktu 6-10 tahun atau lebih cepat. Sebaliknya, pohon yang diperbanyak secara aseksual dapat mulai menghasilkan buah dalam jangka waktu 3-6 bulan (Ragone,2006).

II.1.4 Kandungan Kimia

Penelitian sebelumnya tentang kandungan kimia *Artocarpus altilis* telah mengakibatkan isolasi beberapa kelas senyawa seperti flavonoid (Lin *et al*, 1992; Ashok *et al*, 2002) dan triterpenoid (Altman dan Zito, 1976). Artocarpin dikenal sebagai senyawa flavonoid yang ditemukan di *Artocarpus* sp (Daud *et al*, 2019). Penelitian sebelumnya menunjukkan

beberapa flavonoid dari *A. altilis* dapat menghambat 5-
nase sel mastocytoma yang dikultur (Koshihara *et al*, 1988).



II.1.5 Efek Farmakologi

Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg (Moraceae) dikenal sebagai sukun tersebar luas di daerah tropis dan daerah subtropis, termasuk Indonesia. Ramuan daun telah digunakan secara tradisional di Indonesia untuk pengobatan sirosis hati, hipertensi dan diabetes (Kasahara dan Hemmi, 1986). Flavonoid dari jenis ini dan spesies *Artocarpus* lain juga telah terbukti memiliki anti-inflamasi (Lu *et al*, 2002; Wei *et al*, 2005), antikanker (Hari *et al*, 2014) dan agregasi antiplatelet (Lin *et al*, 1996).

Ekstrak daun sukun mengandung senyawa yang berpotensi menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat (Leng *et al*, 2018). Ekstrak fenolik dari daun sukun memiliki aktivitas antiradikal bebas dan mengandung antioksidan yang tinggi (Suryanto dan Wehantouw, 2009). Penelitian lain mengatakan bahwa flavonoid yang terkandung pada daun sukun umumnya bersifat sebagai antikarsinogenik dan antioksidan (Surh,2003).

Selain itu, *Artocarpus altilis* juga memiliki potensi efek antiatherosclerotic. Sesuai dengan dengan hasil yang diperoleh, β -sitosterol sebelumnya dilaporkan menurunkan total kolesterol plasma dan mengurangi pengembangan sel busa aterosklerotik in vivo (Fady *et al*., 2003). Penelitian lain secara in vitro dilakukan pada melanosit B16F1 sel

na menunjukkan bahwa ekstrak *Artocarpus altilis* dalam sel-sel ini menghambat sintesis melanin. Sebaliknya dalam penelitian lain,



ditemukan bahwa ketika ekstrak kayu dari *Artocarpus altilis* diterapkan di bagian belakang kelinci percobaan, melanin biosintesis dihambat tanpa menyebabkan iritasi kulit (Sikarwar *et al*, 2014).

II.2 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses penarikan kandungan kimia bahan yang larut dengan pelarut cair sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut. Mengetahui senyawa aktif yang dikandung simplisia sebelumnya akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat.

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah metode maserasi. Maserasi adalah cara ekstraksi simplisia dengan merendam dalam pelarut pada suhu kamar sehingga kerusakan atau degradasi metabolit dapat diminimalisasi. Pada maserasi, terjadi proses keseimbangan antara larutan diluar dan didalam sel sehingga diperlukan penggantian pelarut secara berulang. Kinetik adalah cara ekstraksi, seperti maserasi yang dilakukan dengan pengadukan, sedangkan digesti adalah cara maserasi yang dilakukan pada suhu yang lebih tinggi dari suhu kamar, yaitu 40°- 60°C (Hanani,2014).

II.3 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki satu atau lebih electron yang tidak berpasangan. Merupakan pula sekelompok bahan kimia dengan reaksi

pendek. Sifat yang lebih reaktif dibandingkan dengan oksidan non akibatnya radikal bebas lebih berbahaya jika kontak dengan



senyawa lain yang berupa biomakromolekul, karena dapat membentuk radikal baru, lebih lanjut akan terjadi rekasi berantai secara simultan (Wahjuni, 2012).

II.4 Peroksidasi Lipid

Membran sel kaya akan sumber asam lemak tidak jenuh jamak yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksid, proses ini disebut peroksidasi lipid. Hal ini sangat merusak karena merupakan reaksi berkelanjutan melalui reaksi pemecahan hidroperoksida lemak yang sering melibatkan katalis ion logam transisi ((Wahjuni, 2012).

Peroksidasi lipid terjadi melalui reaksi enzimatik maupun non enzimatik yang melibatkan spesies kimia aktif yang dikenal sebagai oksigen reaktif yang bertanggung jawab terhadap efek toksik pada tubuh melalui berbagai kerusakan jaringan. Terdapat banyak molekul lipid yang mengandung ikatan ganda yang memicu peroksidasi lipid sangat kompleks, peroksidase lipid merupakan suatu rangkaian reaksi yang terjadi dalam 3 fase. Diawali dengan fase inisiasi, dimana terjadi abstraksi ion H dari ikatan C-H lipid dengan paparan oksidan dan terbentuk *carbon centred lipid radical*. Kemudian diikuti dengan fase propagasi, dimana radikal lipid dengan cepat mengalami penggabungan dengan O₂ dengan lipid radikal yang baru terbentuk, menambah jumlah peroksidasi membran lipid.

Disamping abstraksi ion H juga terjadi 3 reaksi penting lain yaitu

tasi, *rearrangement* dan *cyclizations*. Akhirnya rangkaian



peroksidasi lipid berakhir dengan satu atau lebih reaksi terminasi (Burcham, 1998).

II.5 Malondialdehid (MDA)

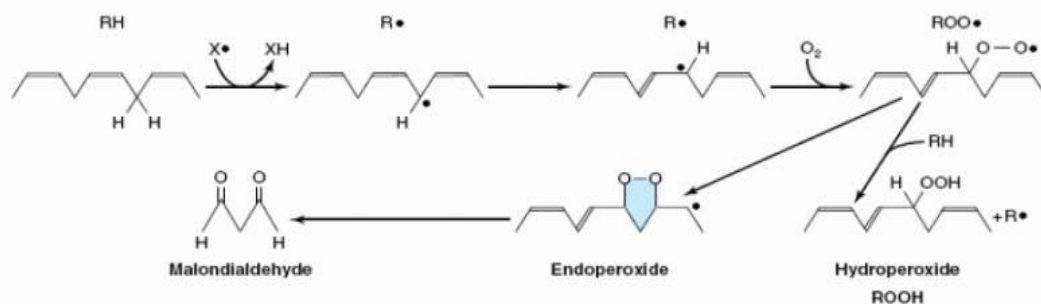
Malondialdehid (MDA), yang mungkin ada dalam bentuk bebas atau sebagai kompleks dengan berbagai konstituen jaringan, terbentuk selama proses oksidatif degradasi beberapa makromolekul, sebagai produk radikal bebas generasi dengan radiasi pengion dan sebagai produk sampingan dari biosintesis prostaglandin. Namun, peroksidasi tak jenuh asam lemak adalah sumber utamanya. MDA terbentuk pada saat terakhir tahap pemecahan endoperoksida yang terbentuk selama penataan ulang intramolekul dalam struktur tak jenuh ganda asam lemak. Pengaturan ulang ini diperlukan untuk menstabilkan radikal bebas terbentuk pada rantai alifatik dari asam lemak. Di situasi ini, meskipun asam lemak mengandung dua ikatan rangkap, sebagai asam linoleat, dapat membentuk MDA selama peroksidasi, lemak asam yang mengandung tiga atau lebih ikatan rangkap adalah sumber utama MDA dalam sampel biologis (Valenzuela, 1991).

MDA terbentuk selama peroksidasi lipid jaringan mungkin dimetabolisme pada tingkat sel. Misalnya saja bisa terdegradasi secara enzimatis oleh hati aldehyde dehydrogenase atau melalui jalur mitokondria dan atau diekskresikan (misalnya di urin hewan dikirim ke

sidatif yang kuat). MDA juga terlibat dalam kerusakan sel dan tukan lipofusin pigmen usia di mana itu terkondensasi dengan



gugus amino bebas dari pembentukan protein turunan fluoresen karena struktur tipe dasar Schiff. Bukti konsisten tersedia mengenai reaksi MDA dengan beberapa asam amino dan dengan DNA dan RNA. Untuk DNA dan RNA, aldehida memperkenalkan ikatan silang dan membentuk aduk mengandung vinylogous amidine linkages. Keberadaan Protein yang mengandung MDA dalam homogenat jaringan juga telah ditemukan dilaporkan. Selain itu, telah dilaporkan bahwa MDA memiliki beberapa sifat mutagenik dan dapat bertindak sebagai karsinogen kimia (Valenzuela,1991).



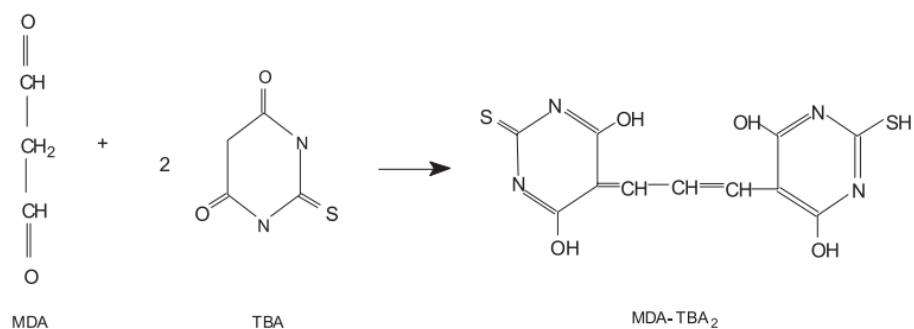
Gambar 2. Proses pembentukan Malondialdehid (Murray, 2012)

Uji TBARs (*thiobarbituric acid reactive substances*), merupakan salah satu uji yang paling lama dan paling sering digunakan untuk mengukur proses peroksidasi lipid asam lemak tidak jenuh. Uji TBARs dapat menilai stress oksidatif berdasarkan reaksi asam tiobarbiturat dengan malondialdehid (MDA). Supernatan plasma direaksikan dengan asam tiobarbiturat menghasilkan kromofom berwarna merah muda yang dibaca

panjang gelombang 532 nm (Gutteridge dkk, 2000; Siswonoto, 1,3,3-tetrametoksiopropan (TMP) digunakan sebagai larutan baku



untuk malonaldehid dikarenakan MDA merupakan senyawa toksik yang tidak stabil. Pembentukan MDA melalui proses hidrolisis 1,1,3,3-tetrametoksiopropan dengan diinkubasi pada 100°C (Utami dkk, 2018).



Gambar 3. Reaksi antara MDA dan TBA menjadi kompleks MDA-TBA
(Grotto, 2009)



II.6 Hati

II.6.1 Anatomi Hati

Hati ialah organ yang sangat penting untuk mempertahankan fungsi metabolik tubuh sehingga harus dijaga agar tetap berfungsi dengan baik (Price & Wilson, 1994). Hati merupakan kelenjar terbesar di dalam rongga tubuh, yang terletak di bagian teratas dalam rongga abdomen sebelah kanan di bawah diafragma (Pearce, 2011). Hati secara luas dilindungi iga-iga. Hati terbagi dalam dua belahan utama, kanan dan kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma; permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan. Permukaannya dilintasi berbagai pembuluh darah yang masuk-keluar hati. *Fisura longitudinal* memisahkan belahan kanan dan kiri di permukaan bawah, sedangkan *ligamen falsiformis* melakukan hal yang sama di permukaan atas hati. Hati bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas cavitas abdominalis tepat di bawah diaphragma. Sebagian besar hati terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hati dari pleura, pulmo, pericardium, dan cor. Hati terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006).

Selanjutnya hati dibagi-bagi dalam empat belahan (kanna, kiri, kaudata dan kuadrata). Dan setiap belahan atau lobus terdiri atas lobulus.

Hati mempunyai dua jenis persediaan darah, yaitu yang datang melalui

patena dan yang melalui vena porta (Pearce, 2011).



II.6.2 Fungsi Hati

Adapun fungsi hati diantaranya adalah :

- a. Hati dapat mengubah zat buangan dan bahan racun agar mudah untuk ekskresi ke dalam empedu dan urine (Pearce, 2011).
- b. Fungsi glikogenik. Karena dirangsang kerja suatu enzim, sel hati menghasilkan glikogen (yaitu zat tepung hewani) dari konsentrasi glukosa yang diambil dari makanan. Zat ini disimpan sementara oleh sel hati dan diubah kembali menjadi glukosa oleh kerja enzim bila diperlukan jaringan tubuh (Pearce, 2011).
- c. Sekresi empedu. Beberapa unsure empedu, misalnya garam empedu dibuat dalam hati; unsure lain, misalnya pigmen empedu, dibentuk di dalam system retiko-endotelium dan dialirkan ke dalam empedu oleh hati (Pearce, 2011).
- d. Pembentukan ureum. Hati menerima asam amino yang diabsorpsi darah. Di dalam hati terjadi deaminasi oleh sel; artinya nitrogen dipisahkan dari bagian asam amino, dan ammonia diubah menjadi ureum. Ureum dapat dikeluarkan dari darah oleh ginjal dan ekskresikan melalui urin (Pearce, 2011).
- e. Fungsi metabolik fungsinya terdapat dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Kujovich, 2005).
- f. Fungsi pertahanan tubuh hati sebagai fagositosis dan imunitas,

yang berperan dalam hal ini sel-sel kupffer, merupakan saringan



penting bagi bakteri dan bahan–bahan asing melalui proses fagositosis (Kujovich, 2005).

- g. Fungsi detoksifikasi hati juga berfungsi sebagai pusat detoksifikasi tubuh terhadap berbagai macam bahan seperti bakteri, virus, parasit, zat racun, logam berat dan obat over dosis. Kemampuan hati untuk melakukan detoksifikasi dari bahan berbahaya tersebut karena hati juga mengandung antioksidan dengan berat molekul rendah dan enzim yang merusak kelompok oksigen reaktif (ros) yaitu glutathion (gsh), vitamin c, vitamin e, superoksid dismutase (sod) dan katalase (Arief, 2007).

II.7 Aloksan

Aloksan (2,4,5,6 tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone) adalah turunan pirimidin teroksidasi dalam bentuk hidrat aloksan dalam larutan air. Awalnya Brugnatelli mengisolasi Aloksan pada tahun 1818 dan namanya diberikan oleh von Liebig dan Wohler pada tahun 1828 dan telah dianggap sebagai salah satu senyawa organik tertua yang ada. Nama aloksan muncul dari penggabungan dua kata, yaitu Allantoin dan Asam Oxaluric. Allantoin adalah produk asam urat yang diekskresikan oleh janin dalam allantoin dan asam oksalurat telah diturunkan dari asam oksalat dan urea yang ditemukan dalam urin. Selain itu, model aloksan induksi diabetes adalah yang pertama dilakukan pada kelinci oleh Dunn, Sheehan

etchie pada tahun 1943 (Rohila dan Ali, 2012).



Aloksan awalnya dibuat oleh oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Monohidrat secara simultan dibuat dengan oksidasi asam barbiturate oleh kromium trioksida. Selain itu, aloksan telah dianggap sebagai zat pengoksidasi kuat yang membentuk hemiasetal dengan produk reaksi yang berkurang, asam dialuric, dimana gugus karbonil direduksi menjadi gugus hidroksil, yang disebut Alosantin. Obat ini telah tercatat menyebabkan diabetogeniknya ketika diberikan secara parenteral, yaitu intravena, intraperitoneal, atau subkutan. Selain itu, dosis aloksan yang diperlukan untuk menginduksi diabetes tergantung pada spesies hewan, rute pemberian dan status gizi. Selain itu, aloksan telah terbukti tidak beracun bagi sel beta manusia, bahkan dalam dosis sangat tinggi, alasannya dikaitkan dengan mekanisme pengambilan glukosa yang berbeda pada manusia dan tikus (Rohila dan Ali, 2012).

Aloksan telah digunakan untuk menginduksi diabetes eksperimental karena penghancuran selektif beta-pankreas pulau penghasil insulin. Aloksan menginduksi respon glukosa darah multiphasic ketika disuntikkan ke hewan percobaan, yaitu disertai dengan perubahan kebalikan yang sesuai dalam konsentrasi insulin plasma diikuti oleh perubahan sel nekrotik (Rohila dan Ali, 2012).

Aloksan yang diinduksikan ke dalam tubuh hewan coba akan dikenali sebagai glukosa transporter GLUT 2 yang ada didalam sel beta

s. Aloksan akan dibawa menuju sitosol dan akan mengalami yang menghasilkan ROS. ROS yang terbentuk menyebabkan



depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca^{2+} . Depolarisasi membran sel beta pankreas dan peningkatan Ca^{2+} mengakibatkan meningkatnya permeabilitas membran sel sehingga mempercepat destruksi sel beta pankreas yang akan berdampak pada tidak produksinya atau menurunnya produksi insulin (Rohila dan Ali, 2012).

Aloksan secara selektif menghambat sekresi insulin oleh induksi glukosa melalui penghambatan spesifik glukokinase, deteksi gula oleh sel beta dan menginduksi pembentukan ROS sehingga menyebabkan nekrosis sel-sel beta secara selektif yang akhirnya menimbulkan kondisi diabetes yang tergantung pada insulin (Lenzen, 2008).

Pada sel beta pankreas akan terjadi proses reduksi dengan adanya agen pereduksi seperti berkurang glutathione (GSH), sistein, askorbat dan kelompok sulfhidril terikat protein (-SH) (Lenzen, 2008). Aloksan bereaksi dengan dua gugus -SH pada pengikatan gula glukokinase yang menghasilkan pembentukan ikatan disulfida dan inaktivasi enzim. Dengan berkurangnya aloksan, asam dialurik yang terbentuk kemudian dioksidasi kembali menjadi aloksan membentuk siklus redoks untuk menghasilkan *spesies oksigen reaktif* (ROS) dan superoksida (Rohila dan Ali, 2012).

Mekanisme yang telah dilaporkan adalah efek ROS pada DNA pulau pancreas. Fragmentasi DNA terjadi dalam sel beta yang terpapar aloksan yang menyebabkan kerusakan DNA, yang menstimulasi poli

osilasi, suatu proses yang berperan dalam perbaikan DNA. dan seperti superoksida dismutase, katalase dan non enzimatis



radikal hidroksil telah ditemukan untuk melindungi terhadap toksisitas aloksan. Selain itu, gangguan pada homeostasis kalsium intraseluler juga telah dilaporkan merupakan suatu langkah penting dalam aksi diabetogentik aloksan. Telah dicatat bahwa aloksan meningkatkan konsentrasi kalsium sitosolik bebas dalam sel beta pulau pancreas. Masuknya kalsium dihasilkan dari kemampuan aloksan untuk mendepolarisasi sel beta pankreas yang selanjutnya membuka tegangan bergantung saluran kalsium dan meningkatkan masuknya kalsium kedalam sel pnkreas. Peningkatan konsentrasii ion Ca^{2+} selanjutnya berkontribusi pada pelepasan insulin suprafisiologis yang bersama dengan ROS telah dicatat menyebabkan kerusakan sel beta pulau pankreas (Etuk,2010 ; Lenzen,2008 ; Szkudelski,2001).

