

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*  
(Park.) Fosberg) TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN HATI MENCIT  
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl<sub>4</sub>)**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**SALSABILA ISTIKOMAH  
NPM 2217021060**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*  
(Park.) Fosberg) TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN HATI MENCIT  
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl<sub>4</sub>)**

**Oleh**

**SALSABILA ISTIKOMAH**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA SAINS**

**Pada**

**Jurusan Biologi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Lampung**



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2026**

## ABSTRAK

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN HATI MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA (CCl<sub>4</sub>)**

Oleh

**SALSABILA ISTIKOMAH**

Hati merupakan organ parenkim terbesar yang berperan penting dalam metabolisme tubuh termasuk detoksifikasi, metabolisme zat gizi, dan produksi empedu. Kerusakan hati dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi, paparan obat-obatan, dan stres oksidatif. Salah satu senyawa yang dikenal dapat memicu kerusakan hati adalah karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) yang menghasilkan radikal bebas melalui metabolisme oleh enzim sitokrom P450. Kerusakan akibat CCl<sub>4</sub> dapat berupa degenerasi lemak, nekrosis, hingga sirosis. Untuk mencegah kerusakan hati diperlukan senyawa antioksidan salah satunya berasal dari tanaman sukun. Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) mengandung senyawa aktif flavonoid sebagai antioksidan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sukun terhadap perbaikan kerusakan hati mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) sebagai berikut: KN (pakan dan minum), K- (CMC 0,5 % + CCl<sub>4</sub> 1 ml/kgBB), pemberian ekstrak daun sukun dosis P1 (125 mg/kgBB), P2 (250 mg/kgBB), dan P3 (500 mg/kgBB) secara peroral selama 14 hari. Selanjutnya dilakukan pengambilan organ hati, pengamatan secara makroskopis dan pembuatan preparat histologi. Data warna dan permukaan hati dianalisis secara deskriptif. Data *Hepatosomatic Index* (HSI) dianalisis menggunakan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) pada tingkat kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Data hasil skoring histologi hati dianalisis menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sukun dengan dosis 500 mg/kgBB mampu memperbaiki kerusakan hati mencit yang diinduksi CCl<sub>4</sub> berdasarkan parameter histologi.

Kata kunci: daun sukun, hati, histologi, karbon tetraklorida.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF BREADFRUIT LEAF EXTRACT (*Artocarpus altilis* (PARK.) FOSBERG) ON THE REPAIR OF LIVER DAMAGE IN MICE (*Mus musculus* L.) INDUCED BY CARBON TETRACHLORIDE (CCl<sub>4</sub>)

By

SALSABILA ISTIKOMAH

The liver is the largest parenchymal organ that plays a vital role in the body's metabolism, including detoxification, nutrient metabolism, and bile production. Liver damage can be caused by various factors, such as infection, drug exposure, and oxidative stress. One compound known to trigger liver damage is carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>), which produces free radicals through metabolism by the cytochrome P450 enzyme. Damage caused by CCl<sub>4</sub> can include fatty degeneration, necrosis, and even cirrhosis. To prevent liver damage, antioxidant compounds are needed, one of which is derived from the breadfruit plant. Breadfruit (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) contains active flavonoid compounds as antioxidants. The purpose of this study was to determine the effect of breadfruit leaf extract on the repair of liver damage in mice (*Mus musculus* L.) induced by CCl<sub>4</sub>. This study used 25 male mice divided into 5 treatment groups using a Completely Randomized Design (CRD) method as follows: KN (food and water), K- (CMC 0.5% + CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg BW), oral administration of breadfruit leaf extract at doses P1 (125 mg/kgBB), P2 (250 mg/kgBB), and P3 (500 mg/kgBB) for 14 days. Subsequently, liver organ removal, macroscopic observation, and histological preparations were performed. Data on liver color and surface were analyzed descriptively. *Hepatosomatic Index* (HSI) data were analyzed using ANOVA (*Analysis of Variance*) at a 95% confidence level and continued with *Duncan's* test. Data from liver histology scoring were analyzed using the non-parametric *Kruskal-Wallis* statistical test and continued with the *Mann-Whitney* test. The results showed that administration of breadfruit leaf extract at a dose of 500 mg/kgBB was able to improve CCl<sub>4</sub> induced liver damage in mice based on histological parameters.

**Keywords:** breadfruit leaves, liver, histology, carbon tetrachloride.

Judul Skripsi

: PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN  
SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg)  
TERHADAP PERBAIKAN KERUSAKAN HATI  
MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI  
KARBON TETRAKLORIDA ( $\text{CCl}_4$ )

Nama Mahasiswa

: Salsabila Istikomah

NPM

: 2217021060

Jurusan/Program Studi

: Biologi/S1 Biologi

Fakultas

: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

A handwritten signature in black ink, belonging to Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.

**Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**  
NIP. 196603051991032001

Pembimbing II

A handwritten signature in black ink, belonging to Priyambodo, S.Pd., M.Sc.

**Priyambodo, S.Pd., M.Sc.**  
NIP. 198611142015041003

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung

A handwritten signature in black ink, belonging to Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.

**Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.**  
NIP. 198301312008121001

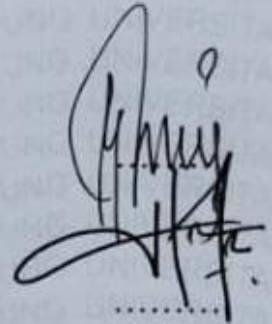


## MENGESAHKAN

### 1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.

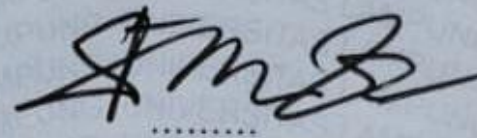


Sekretasi

: Priyambodo, S.Pd., M.Sc.

Penguji

Bukan Pembimbing : Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.



### 2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.

NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 9 Februari 2026

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

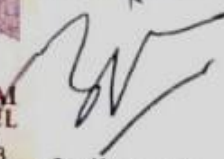
Nama : Salsabila Istikomah  
NPM : 2217021060  
Jurusan : Biologi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya dan sesungguhnya, bahwa skripsi saya yang berjudul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Perbaikan Kerusakan Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Karbon Tetraklorida ( $CCl_4$ )”** adalah benar karya saya sendiri yang saya susun dengan mengikuti norma dan etika akademik yang berlaku. Kemudian, saya juga tidak keberatan apabila sebagian atau seluruh data dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan.

Demikian pernyataan ini saya buat. Apabila dikemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, Februari 2026

nyatakan,

  
Istikomah  
NPM. 2217021060



## RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Salsabila Istikomah lahir di Sekampung, pada tanggal 11 Januari 2004 dari pasangan Bapak Sunarto dan Ibu Siti Khotimah. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara yang bertempat tinggal di Dusun IV, RT 008 RW 004, Desa Negeri Tua, Kec. Marga Tiga, Kab. Lampung Timur. Pendidikan formal diawali pada tahun 2009-2010 di TK PGR1 1 Tanjung Harapan. Pada tahun 2010 penulis melanjutkan pendidikan ke sekolah dasar di SD Negeri 1 Negeri Katon. Kemudian, pada tahun 2016 penulis melanjutkan pendidikan di SMP Negeri 2 Sekampung dan pada tahun 2019 penulis melanjutkan pendidikan di SMA Negeri 1 Sekampung.

Pada tahun 2022, penulis diterima dan terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa biologi, penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Mikroteknik Tumbuhan, Fisiologi Hewan, Genetika, Mikroteknik, dan Zoologi Vertebrata. Penulis juga pernah aktif di organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila sebagai Sekretaris Pelaksana acara PKTI 2023 yang diselenggarakan oleh Bidang Sains dan Teknologi serta Anggota Webinar Konservasi dalam acara Pekan Konservasi Sumber Daya Alam (PKSDA) XXVII pada tahun 2023.



Pada bulan Desember 2024 – Januari 2025, penulis melaksanakan kegiatan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Balai Veteriner Lampung diruang Laboratorium Bakteriologi dan menghasilkan laporan dengan judul **“Isolasi dan Identifikasi Bakteri *Salmonella* sp. Pada Pakan Konsentrat Babi di Balai Veteriner Lampung”**. Selanjutnya, pada bulan Juni-Agustus 2025 penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Kelurahan Tanjung Raya, Kec. Kedamaian, Kota Bandarlampung. Sebagai penutup akhir perkuliahan, penulis membuat skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Perbaikan Kerusakan Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)”**.

## **PERSEMBAHAN**

*Bismillahirrahmaanirrahiim*

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT. karena berkat dan karunia-

Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shlawat serta salam semoga  
senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Kupersembahkan karya kecil ini kepada:

Bapakku Sunarto dan Mamakku Siti Khotimah yang telah membesarkan,  
menyayangi dan selalu mendoakanku di setiap langkah hidup yang ku ambil.

Kakakku Nurmelisa yang telah mendukungku sejauh ini untuk terus tumbuh dan  
berkembang menjadi lebih baik.

Bapak dan Ibu Dosen yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan arahnya  
selama masa perkuliahan hingga tersusunnya skripsi ini.

Saudara dan Sahabat yang selalu menjadi bagian dari proses yang penuh cerita,  
suka, duka, tawa dan semangat. Terima kasih atas kebersamaan dan dukungan  
yang begitu berarti.

## MOTTO

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 5-6)

“Sesungguhnya jika kamu bersyukur, niscaya Aku akan menambah (nikmat) kepadamu, tetapi jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), maka sesungguhnya azab-Ku sangat pedih”

(QS. Ibrahim: 7)

“Semua jatuh bangunmu, hal yang biasa. Angan dan pertanyaan, waktu yang menjawabnya. Berikan tenggat waktu, bersedihlah secukupnya. Rayakan perasaanmu sebagai manusia”

(Mata Air - Hindia/Daniel Baskara Putra)

“Hadapi semuanya langsung dimuka, apapun yang terjadi tidak apa. Setiap hari ku bersyukur melihatmu berselimut harapan, berbekal cerita”

(Ramai Sepi Bersama - Hindia/Daniel Baskara Putra)

*”All big things come from small beginning. The seed of every habit is a single, tiny decision”*

*(James Clear)*

## SANWACANA

*Bismillahirrahmanirrahim.*

*Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT, rasa syukur Penulis ucapkan kepada Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurahkan kepada nabi Muhammad SAW., suri tauladan yang akan memberikan syafa'at kelak di hari akhir. Penulis telah menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap Perbaikan Kerusakan Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)”**.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis telah didukung dan dibantu oleh berbagai pihak baik berupa dorongan moril, materil, saran dan kritik. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih banyak kepada:

1. Kedua orang tuaku, Bapak Sunarto dan Mamak Siti Khotimah yang telah membesarkan, memberi dukungan, dan memberi segala bentuk kasih sayang sehingga dapat meraih mimpi.
2. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku pembimbing akademik sekaligus Pembimbing I yang telah dengan sabar membimbing, memberi masukan, ilmu, perhatian, pengalaman serta membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi.
3. Bapak Priyambodo, S.Pd., M.Sc., selaku pembimbing II yang telah dengan sabar memberi masukan dan saran selama proses penelitian dan penulisan skripsi.
4. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed., selaku Pembahas yang telah dengan sabar memberikan arahan, pembelajaran dan masukan dalam menyelesaikan skripsi.

5. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A, IPM., selaku Rektor Universitas Lampung.
6. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si. selaku Ketua Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
8. Ibu Dr. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi S1 Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.
9. Seluruh dosen Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan pengalaman selama masa perkuliahan hingga penulis memperoleh bekal pengetahuan yang bermanfaat.
10. Seluruh staff, laboran dan karyawan Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung .
11. Kakakku Nurmelisa dan Tri Santoso, adik Elvio, kakek Kawid Kasmardi dan seluruh keluarga besar yang telah mendukung, memberi semangat dan do'a selama kuliah.
12. Sahabatku Lidya Suci Haryati Cahyani dan Israhul yang telah merangkul saya selama perkuliahan dan penelitian hingga akhir.
13. Sahabatku Niki Cahpindo Nurhidayah, Rochmah Agustina, Tesa Yemima Silalahi, Nabila Aulia Rhamadaningtyas, Meliana Geovini Sinurat, Calesta Adinda, Early Rahmawati, Devi Aulia Putri, Ratna Ayu Wulansari, dan Annisa Lidya Maharani yang menjadi tempat berbagi suka duka, selalu ada dan mendukung penulis sampai akhir.
14. Teman-temanku Afifah, Elly, Patrick, Nabil, Indah, Elisa, Firly, Sasa, Awa, Kaifa, Karin, Fernanda, Biologi Kelas D, dan Biologi Angkatan 2022 yang telah kebersamai penulis dan menjadi bagian dari perjalanan kuliah.
15. Teman-teman KKN Tanjung Raya yaitu Ais, Ara, Adel, Novia, Nabil, Komang, dan Gemilang terima kasih atas pengalaman singkat dan pembelajaran hidup yang bermakna.



16. Teman-teman sepenelitian mencit Doni, Dedi, Dita, Yulita, Mitri, Vania, dan Rizky yang selalu menghibur dan memberi dukungan saat penelitian.
17. Serta almamater Universitas Lampung tercinta.

Semoga Allah SWT membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama menjalankan perkuliahan dan menyusun skripsi. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh sebab itu kritik dan saran yang membangun sangat dibutuhkan untuk melengkapi skripsi ini. Penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada setiap orang yang membacanya.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Bandar Lampung, Februari 2026

Penulis,

Salsabila Istikomah

## DAFTAR ISI

|                                                | Halaman      |
|------------------------------------------------|--------------|
| <b>ABSTRAK .....</b>                           | <b>iii</b>   |
| <b>MENGESAHKAN .....</b>                       | <b>vi</b>    |
| <b>SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....</b> | <b>vii</b>   |
| <b>RIWAYAT HIDUP .....</b>                     | <b>viii</b>  |
| <b>PERSEMBAHAN.....</b>                        | <b>x</b>     |
| <b>SANWACANA .....</b>                         | <b>xii</b>   |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                         | <b>xv</b>    |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                      | <b>xviii</b> |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                      | <b>xix</b>   |
| <br><b>I. PENDAHULUAN .....</b>                | <br><b>1</b> |
| 1.1 Latar Belakang .....                       | 1            |
| 1.2 Tujuan Penelitian .....                    | 4            |
| 1.3 Manfaat Penelitian .....                   | 5            |
| 1.4 Kerangka Pemikiran.....                    | 5            |
| 1.5 Hipotesis .....                            | 6            |
| <br><b>II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>           | <br><b>7</b> |
| 2.1 Hati.....                                  | 7            |
| 2.1.1 Anatomi Hati.....                        | 7            |

|             |                                                                         |           |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.2       | Histologi Hati .....                                                    | 9         |
| 2.1.3       | Kerusakan Sel Hepatosit .....                                           | 11        |
| 2.1.4       | Gangguan Penyakit Pada Hati.....                                        | 16        |
| 2.2         | Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> (Park.) Fosberg).....                 | 18        |
| 2.2.1       | Klasifikasi .....                                                       | 18        |
| 2.2.2       | Morfologi .....                                                         | 19        |
| 2.2.3       | Habitat .....                                                           | 21        |
| 2.2.4       | Kandungan Kimia .....                                                   | 22        |
| 2.2.5       | Manfaat .....                                                           | 23        |
| 2.3         | Karbon Tetraklorida (CCl <sub>4</sub> ) .....                           | 24        |
| 2.4         | Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) .....                                  | 27        |
| 2.4.1       | Klasifikasi .....                                                       | 27        |
| 2.4.2       | Morfologi .....                                                         | 27        |
| 2.4.3       | Hewan Uji .....                                                         | 28        |
| 2.5         | Ekstrak dan Ekstraksi.....                                              | 29        |
| 2.6         | Pemilihan Pelarut .....                                                 | 30        |
| <b>III.</b> | <b>METODE PENELITIAN .....</b>                                          | <b>32</b> |
| 3.1         | Waktu dan Tempat.....                                                   | 32        |
| 3.2         | Rancangan Penelitian.....                                               | 32        |
| 3.3         | Sampel Penelitian.....                                                  | 33        |
| 3.4         | Variabel Penelitian.....                                                | 33        |
| 3.4.1       | Variabel Bebas .....                                                    | 33        |
| 3.4.2       | Variabel Terikat .....                                                  | 34        |
| 3.4.3       | Variabel Terkendali.....                                                | 34        |
| 3.5         | Alat dan Bahan.....                                                     | 34        |
| 3.5.1       | Alat.....                                                               | 34        |
| 3.5.2       | Bahan.....                                                              | 35        |
| 3.6         | Prosedur Penelitian .....                                               | 35        |
| 3.6.1       | Persiapan Hewan Uji.....                                                | 35        |
| 3.6.2       | Pembuatan Ekstrak Daun Sukun.....                                       | 36        |
| 3.6.3       | Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5%.....                                     | 39        |
| 3.6.4       | Pembuatan Larutan Karbon Tetraklorida (CCl <sub>4</sub> ) 1 ml/kgBB.... | 39        |
| 3.6.5       | Perlakuan Hewan Uji .....                                               | 40        |

|            |                                                                                                                                                            |           |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.6.6      | Pengambilan Sampel.....                                                                                                                                    | 41        |
| 3.6.7      | Pembuatan Preparat Histologi.....                                                                                                                          | 42        |
| 3.6.8      | Pengamatan .....                                                                                                                                           | 43        |
| 3.6.9      | Analisis Data .....                                                                                                                                        | 44        |
| 3.6.10     | Diagram Alir Penelitian .....                                                                                                                              | 45        |
| <b>IV.</b> | <b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>                                                                                                                           | <b>47</b> |
| 4.1        | Hasil Pengamatan.....                                                                                                                                      | 47        |
| 4.1.1      | Morfologi Hati .....                                                                                                                                       | 47        |
| 4.1.2      | Berat Badan, Berat Hati dan <i>Hepatosomatic Index</i> (HSI) .....                                                                                         | 48        |
| 4.1.3      | Skor Kerusakan Hati .....                                                                                                                                  | 50        |
| 4.2        | Pembahasan.....                                                                                                                                            | 53        |
| 4.2.1      | Morfologi Hati .....                                                                                                                                       | 53        |
| 4.2.2      | Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sukun terhadap Berat Badan, Berat Hati dan <i>Hepatosomatic Index</i> (HSI) Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida..... | 54        |
| 4.2.3      | Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sukun Terhadap Perbaikan Kerusakan Hati yang Diinduksi CCl <sub>4</sub> .....                                              | 56        |
| 4.2.4      | Mekanisme Senyawa Flavonoid Sebagai Antioksidan Terhadap Kerusakan Hati yang Diinduksi CCl <sub>4</sub> .....                                              | 57        |
| <b>V.</b>  | <b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                                                                                                          | <b>60</b> |
| 5.1        | Kesimpulan .....                                                                                                                                           | 60        |
| 5.2        | Saran .....                                                                                                                                                | 60        |
|            | <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                                                                                                                                 | <b>61</b> |
|            | <b>LAMPIRAN.....</b>                                                                                                                                       | <b>72</b> |

## DAFTAR TABEL

| Tabel                                                                          | Halaman |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Perlakuan hewan uji .....                                                   | 40      |
| 2. Skoring histopatologi Manja Roenigk .....                                   | 44      |
| 3. Hasil pengamatan makroskopis hati mencit.....                               | 48      |
| 4. Rata-rata berat badan, berat hati dan <i>Hepatosomatic Index</i> (HSI)..... | 50      |
| 5. Hasil uji <i>Mann Whitney</i> pada skoring kerusakan histologi hati.....    | 51      |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar                                    | Halaman |
|-------------------------------------------|---------|
| 1. Anatomi hati.....                      | 7       |
| 2. Lobulus hati.....                      | 9       |
| 3. Hepatosit dan sinusoid .....           | 10      |
| 4. Histopatologi tikus Wistar.....        | 12      |
| 5. Degenerasi hidropik .....              | 13      |
| 6. Degenerasi melemak (steatosis).....    | 13      |
| 7. Nekrosis .....                         | 14      |
| 8. Infiltrasi sel radang.....             | 15      |
| 9. Kongesti .....                         | 16      |
| 10. Pohon sukun.....                      | 19      |
| 11. Daun sukun .....                      | 20      |
| 12. Bagian tanaman sukun .....            | 21      |
| 13. Stres oksidatif pada hati .....       | 26      |
| 14. Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.)..... | 27      |
| 15. Skema rancangan acak. ....            | 32      |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 16. Diagram alir pembuatan ekstrak daun sukun. ....                         | 45 |
| 17. Diagram alir penelitian.....                                            | 46 |
| 19. Rata-rata skor kerusakan histologi hati mencit pada tiap perlakuan..... | 50 |
| 20. Struktur histologi hati mencit.....                                     | 52 |



## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hati adalah organ parenkim yang berukuran besar dan berperan penting dalam metabolisme tubuh (Nussa *et al.*, 2024). Hati memiliki berat kira-kira 1200–1500 gram dan terletak di bagian abdomen kuadrat kanan atas yang menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu (Rosida, 2016). Hati berfungsi dalam pembentukan dan sekresi empedu, metabolisme zat-zat penting dalam tubuh, mempertahankan tubuh melalui detoksifikasi maupun perlindungan, serta fungsi vaskuler (Kurniawan dkk., 2014). Hati menerima pendarahan dari sirkulasi sistemik melalui arteri hepatica dan menampung aliran darah dari sistem porta yang mengandung zat makanan yang diabsorpsi oleh usus (Rosida, 2016).

Sel hepatosit merupakan sel penyusun utama hati yang dicirikan dengan sel-sel yang menumpuk membentuk lapisan sel, satu atau dua inti bulat serta memiliki satu atau lebih nukleus. Hepatosit mengandung banyak retikulum endoplasma kasar dan halus yang berperan dalam oksidasi, metilasi dan konjugasi dalam proses detoksifikasi tubuh sebelum diekskresikan (Maulina, 2018). Sel-sel hepatosit memiliki kemampuan regenerasi yang cepat. Oleh karena itu, hati mampu mempertahankan fungsinya sampai batas tertentu bila terjadi gangguan ringan. Apabila hati mengalami gangguan lebih maka akan terjadi gangguan fungsi hati yang serius dan berakibat fatal. Beberapa jenis penyakit yang menyerang hati antara lain yaitu hepatitis, sirosis, kanker hati, *jaundice* (penyakit kuning), kolangitis, leptospirosis dan abses hati (Rafsanjani dkk., 2018).

Penyebab penyakit hati bervariasi, sebagian besar disebabkan oleh virus yang menular secara fekal-oral, parenteral, seksual, perinatal dan sebagainya. Penyebab lain dari penyakit hati adalah efek toksik dari obat-obatan, alkohol, racun, dan jamur (Rafsanjani dkk., 2018). Konsumsi obat dan bahan kimia secara terus menerus dalam jangka panjang dapat menyebabkan sel hepatosit mengalami perubahan seperti degenerasi melemak dan nekrosis yang mampu menurunkan kemampuan regenerasi sel sehingga dapat mengakibatkan kerusakan permanen hingga kematian sel (Anggraeny dkk., 2014). Faktor lain penyebab kerusakan hati adalah stres oksidatif yang merupakan kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan yang berfungsi dalam mempertahankan kondisi terhadap kerusakan yang terjadi (Arief dan Widodo, 2018). Salah satu zat toksik yang dapat menimbulkan stres oksidatif hingga menyebabkan kerusakan hati adalah karbon tetraklorida (Sediarso dkk., 2014).

Karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) adalah senyawa halogen hidrokarbon alifatik yang banyak digunakan sebagai pestisida, pemadam kebakaran, bahan pendingin, dan pembersih pakaian (Marks *et al.*, 2013). Karbon tetraklorida telah diakui manfaatnya sebagai model eksperimental dalam mempelajari efek hepatotoksik. Alasan penggunaan karbon tetraklorida adalah memiliki kemampuan dalam merusak hati tergantung dengan dosis yang diberikan (Weber *et al.*, 2003). Metabolisme  $\text{CCl}_4$  dibantu oleh enzim sitokrom P450 di hati yang menghasilkan radikal bebas triklorometil ( $\text{CCl}_3$ ) sehingga menyebabkan kerusakan hati pada manusia dan hewan uji. Kerusakan yang terjadi akibat  $\text{CCl}_4$  dapat berupa infiltrasi lemak, nekrosis sentrobular dan sirosis. Keracunan akut  $\text{CCl}_4$  dapat berpengaruh terhadap sistem saraf pusat seperti depresi, efek gastrointestinal dan neurologis (Tappi dkk., 2013).

Untuk mencegah kerusakan sel hati akibat radikal bebas diperlukan senyawa antioksidan. Di Indonesia, banyak tanaman dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan karena banyaknya kandungan senyawa aktif di

dalamnya. Selain itu, penggunaan tanaman herbal relatif lebih aman dan harganya yang terjangkau dibandingkan dengan penggunaan obat-obatan kimia yang dapat menimbulkan efek samping bila dikonsumsi secara terus-menerus (Santoso dan Yuda, 2016). Salah satu tanaman obat yang dapat dimanfaatkan dalam penelitian ini adalah sukun.

Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) adalah tumbuhan dari genus *Artocarpus* dalam famili Moraceae yang banyak tumbuh di kawasan tropik seperti Malaysia dan Indonesia. Sukun merupakan salah satu jenis tanaman serbaguna yang memiliki nilai ekonomis karena menghasilkan buah dengan kandungan nilai gizi tinggi (Sumadji dkk., 2022). Selain itu, daun sukun juga dapat digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit. Daun sukun mengandung senyawa flavonoid, asam hidrosionat, tanin, quersetin, protein, kalori, lemak, kalsium, fosfor, vitamin B1, vitamin C, vitamin B2, dan polifenol yang memiliki protensi sebagai antioksidan (Ahmad dan Fahmi, 2017). Kandungan senyawa dalam daun sukun bermanfaat dalam mengobati dan mencegah penyakit seperti asma, ginjal, hati, jantung, tekanan darah tinggi, pembesaran limpa, kencing manis dan kanker (Maharani dkk., 2014).

Bagian tanaman sukun yang digunakan dalam penelitian adalah bagian daun karena sudah terbukti mengandung berbagai macam senyawa bermanfaat. Selain itu, daun sukun juga lebih mudah didapatkan dibandingkan penggunaan bagian lain seperti akar, batang dan bunga. Secara empiris, masyarakat biasanya menggunakan 3 lembar daun sukun kering yang setara dengan 15 gram perhari (Atmaja dkk., 2010). Masyarakat Sulawesi Selatan sejak dulu menggunakan air rebusan daun sukun untuk mengobati penyakit dalam dan memulihkan stamina dengan cara diminum setiap malam sebelum tidur (Makmun dkk., 2022).

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Susilo *et al.* (2024) menyatakan bahwa ekstrak daun sukun mengandung senyawa saponin, cycloartenol, B-sitosterol, tanin dan flavonoid yang secara signifikan dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA), Aspartat Amino Transferase (AST), dan Alanine Amino Transferase (ALT) pada model hepatotoksitas tikus akibat diet dengan *Diethylene Glycol* (DEG). Penelitian yang dilakukan oleh Atmaja dkk. (2010) menyatakan bahwa infus daun sukun dengan dosis 54 g/kg BB yang diberikan selama tujuh hari berturut-turut sebelum induksi karbon tetraklorida dosis 0,4 ml/kg BB memiliki efek hepatoprotektif terhadap kerusakan hati tikus ditinjau dari aktivitas ALT plasma dan kadar peroksida lipid hati.

Berdasarkan uraian di atas serta tinjauan dari banyaknya manfaat daun sukun, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh serta dosis ekstrak daun sukun yang paling efektif untuk memperbaiki kerusakan hati pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida sehingga mampu memberikan informasi sebagai landasan ilmiah dalam pemanfaatan daun sukun untuk penelitian selanjutnya.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) terhadap perbaikan kerusakan hati mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).

### 1.3 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan referensi ilmiah kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ).

### 1.4 Kerangka Pemikiran

Hati merupakan organ vital yang memiliki peran penting dalam metabolisme, detoksifikasi, dan produksi empedu. Struktur mikroskopis hati terdiri atas lobulus yang tersusun oleh sel-sel hepatosit yang menjalankan fungsi metabolik dan protektif. Paparan jangka panjang terhadap senyawa kimia dan obat-obatan tertentu dapat merusak hepatosit dan menyebabkan gangguan fungsi hati. Salah satu agen toksik yang sering digunakan dalam model eksperimental untuk menimbulkan kerusakan hati adalah karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ). Karbon tetraklorida adalah senyawa halogen hidrokarbon alifatik yang banyak digunakan sebagai pestisida, pemadam kebakaran, bahan pendingin, dan pembersih pakaian. Senyawa ini dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 di hati sehingga mampu menghasilkan radikal bebas.

Stres oksidatif menyebabkan kerusakan hati melalui pembentukan radikal bebas berlebih seperti triklorometil  $\text{CCl}_3$  dari hasil metabolisme karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) oleh enzim sitokrom P450. Radikal ini memicu peroksidasi lipid yang merusak membran sel hepatosit, menyebabkan kebocoran enzim, gangguan fungsi sel, hingga nekrosis. Kerusakan ini memicu inflamasi, mengganggu regenerasi sel dan jika berlangsung kronis dapat menyebabkan fibrosis atau sirosis. Kerusakan hati akibat radikal bebas dapat dicegah atau diminimalisir dengan senyawa antioksidan. Penggunaan tanaman herbal sebagai sumber antioksidan

semakin diminati karena bersifat alami, lebih aman, dan ekonomis. Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai agen hepatoprotektif adalah daun sukun (*Artocarpus altilis*).

Daun sukun mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, quercetin, dan polifenol yang telah terbukti secara empiris dan ilmiah memiliki aktivitas antioksidan dan mampu melindungi hati dari kerusakan akibat paparan toksin. Senyawa-senyawa ini bekerja sebagai antioksidan alami yang mampu menangkal dan menetralkan radikal bebas. Senyawa flavonoid dan polifenol dalam daun sukun diketahui mampu menghambat peroksidasi lipid, menurunkan kadar malondialdehida (MDA) sebagai indikator stres oksidatif, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen dalam tubuh. Dengan demikian, diharapkan ekstrak daun sukun yang diuji cobakan pada mencit mampu memperbaiki kerusakan sel hati akibat paparan CCl<sub>4</sub>.

## 1.5 Hipotesis

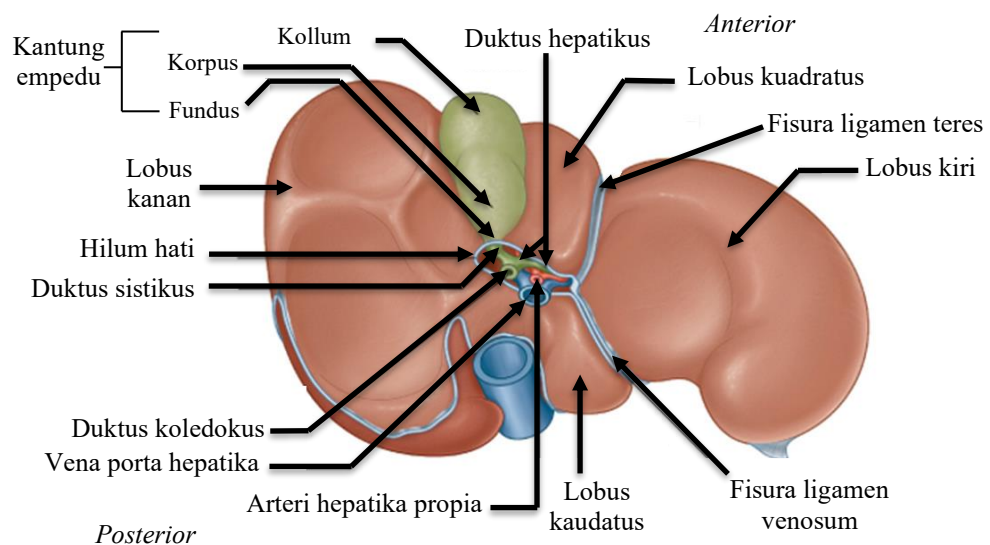
Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) mampu memperbaiki kerusakan hati mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>).

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hati

#### 2.1.1 Anatomi Hati

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh dengan berat 1,2–1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa yang terletak di kuadran kanan atas abdomen tepat di bawah diafragma (Azmi, 2016). Dua lobus utama hati yakni lobus kanan dan lobus kiri yang dipisahkan oleh ligamentum falsiforme hepatis dan ligamentum teres hepatis (Schunke *et al.*, 2018). Lobus kanan yang berukuran besar terdiri dari dua lobus yakni lobus kaudatus dan lobus kuadratus (Gambar 1). Lobus kaudatus berfungsi mengangkut darah yang telah terdeoksiganisasi ke atrium kanan hati sedangkan lobus kuadratus berfungsi membantu proses metabolisme tubuh karena terdapat sel-sel yang memproduksi enzim (Putri, 2023).



Gambar 1. Anatomi hati (Paulsen and Waschke, 2018).

Hati dilapisi oleh kapsul jaringan ikat atau yang disebut dengan kapsul Glisson (*capsula fibrosa perivascularis*) dan sebagian ditutupi oleh jaringan peritoneum visceral yang membentuk ligamen penunjang pelekatan hati pada permukaan diafragma (Maulina, 2018). Terdapat empat ligamen pada hati yaitu ligamen falciform yang memisahkan lobus kanan dan lobus kiri, ligamen koroner yang menempel pada bagian atas dan bawah hati sebagai penyangga, ligamen triangulat yang membelah lobus kiri, serta ligamen leser omentum yang menempel dibagian bawah hati dan berbatasan langsung dengan lambung dan usus besar (Putri, 2023). Hati normal akan berwarna merah kecoklatan yang disebabkan oleh aliran darah yang masuk ke organ hati (Fortes, 2017).

Hati memiliki sistem pembuluh darah yang berfungsi menyuplai darah dan menyimpan 473 ml atau sekitar 13% dari persediaan darah dalam tubuh. Terdapat dua sumber darah yang mengalir menuju hati yakni arteri hepatica dan vena porta. Arteri hepatica menyuplai darah yang kaya akan oksigen sedangkan vena porta kaya akan zat gizi. Selain itu, vena hati juga menerima darah dari organ lain yaitu limpa, pankreas, kantong empedu, dan usus yang terkumpul dalam pembuluh vena. Hati memiliki arteri dan arteriol yang berperan dalam mengangkut darah yang berisi oksigen ke jaringan organ (Putri, 2023).

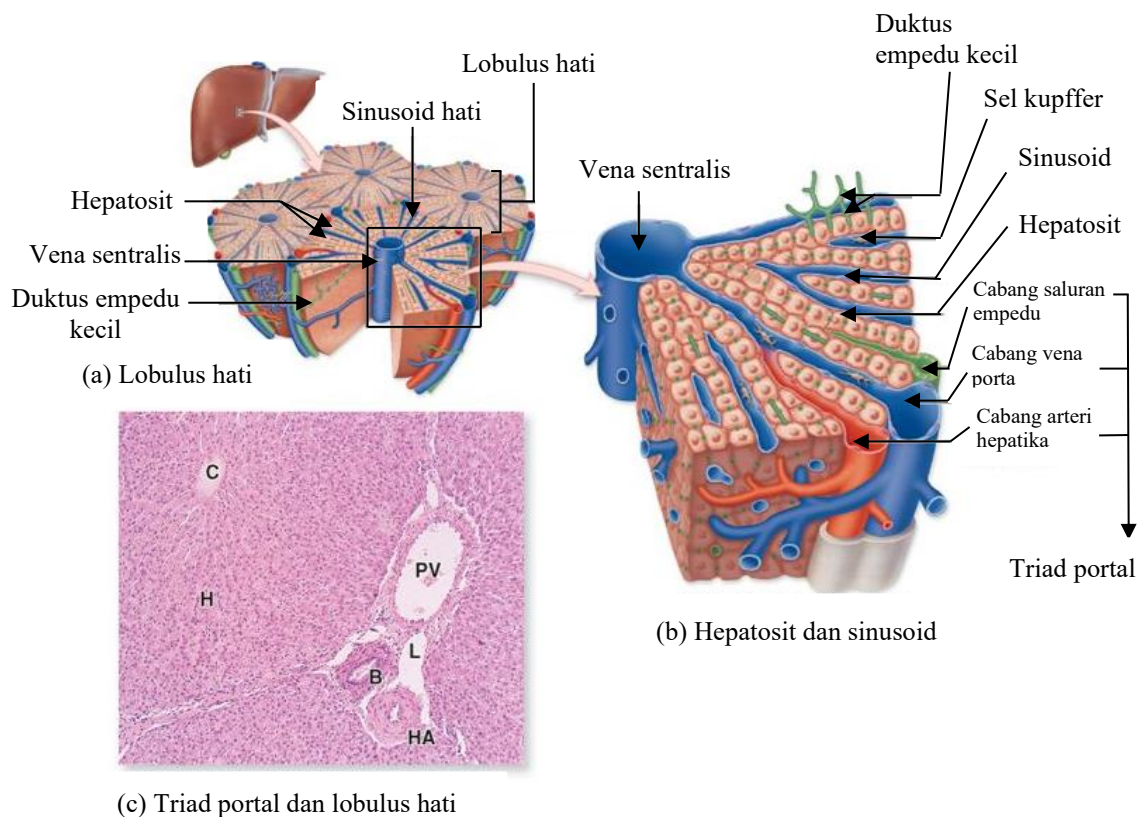
Darah yang disuplai akan masuk ke dalam sinusoid hepar. Drainase vena hepar akan berakhir di vena kava inferior melalui vena hepatikum. Terdapat tiga cabang utama dari vena hepatica yaitu vena hepatica dekstra, vena hepatica media, dan vena hepatica sinistra. Aliran limfe hepar berasal dari dua jaringan yaitu pleksus limfatik superfisial yang berada dalam kapsul Glisson dan jaringan limfatik profunda. Hampir seluruh drainase limfa superfisial dari posterior akan bergabung di area nuda dan berakhir di duktus



torasikus. Drainase limfa superfisial dari anterior berakhir di nodus coelieac melewati porta hepatis (Mahadevan, 2020).

### 2.1.2 Histologi Hati

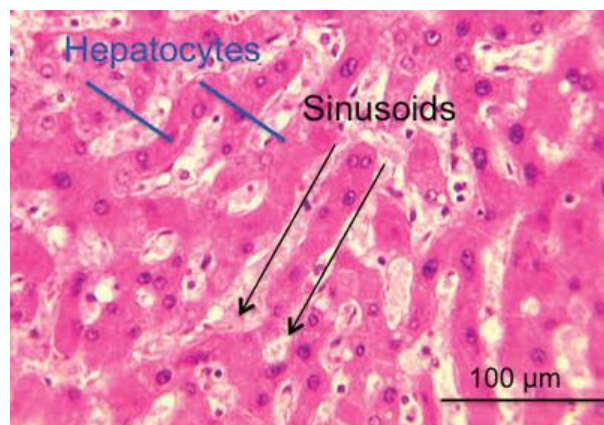
Hati memiliki banyak lobulus yang terdiri dari hepatosit, saluran sinusoid yang dikelilingi oleh endotel vaskuler dan sel kupffer (Gambar 2) (Snell, 2012). Lobulus merupakan unit fungsional dasar hati yang berbentuk silindris dengan diameter 0,8–2 mm dan tersusun atas sel-sel besar dengan satu atau dua inti dan sitoplasma granular yang halus. Di sekitar tepi lobulus terdapat kanal portal, masing-masing berisi vena porta (vena interlobular), arteri hepatika, dan duktus empedu kecil (bile canaliculi). Ketiga struktur ini bersatu dan disebut dengan triad portal (Azmi, 2016).



Gambar 2. Lobulus hati. Keterangan: C: vena sentralis, H: piringan hepatosit, L: limpatik, PV: vena porta, HA: arteri hepatika, dan B: Bile ductus. Perbesaran 220x. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Mescher, 2021).

Sel-sel yang terdapat di hati adalah sel hepatosit (60–70% dari total sel), sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kupffer dan sel ito (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus dan membentuk satu sampai dua lapisan sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut dengan sinusoid (Mescher *et al.*, 2016). Sel hepatosit dan sinusoid dapat dilihat pada Gambar 3.

Sinusoid adalah saluran vaskular bertekanan rendah yang menerima darah dari cabang terminal arteri hepatica dan vena porta di pinggiran lobulus dan menyalurkannya ke vena sentral (Brunt *et al.*, 2014). Sinusoid berliku-liku dan dilapisi oleh lapisan sel endotel berfenestra (*Endotheliolyctus fenestatum*) yang menunjukkan lamina basalis berpori dan tidak utuh (Gambar 3) (Eroschenko, 2013). Struktur tersebut memungkinkan makromolekul dan mikroorganisme untuk masuk ke dalam hepatosit (Shetty *et al.*, 2018).



Gambar 3. Hepatosit dan sinusoid. Perbesaran 100×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin. (Mak and Shin, 2020).

Pada lumen sinusoid terdapat sel-sel Kupffer yang tersebar. Sel Kupffer adalah makrofag khusus yang berumur panjang dan terbentuk di awal embriogenesis (Panjaitan dkk., 2022). Sel Kupffer

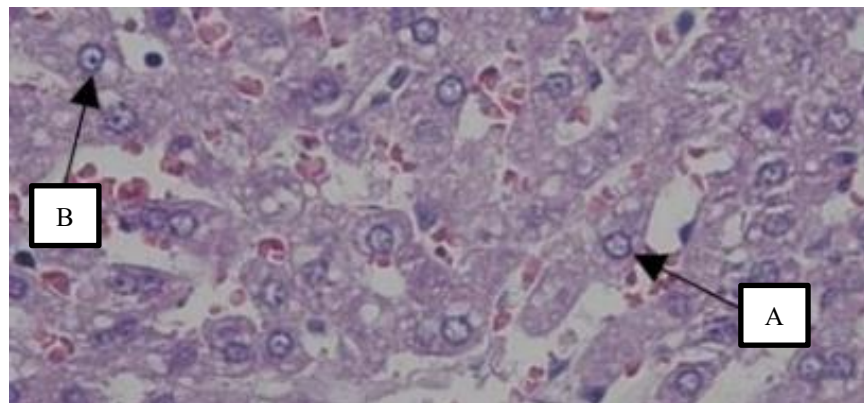
mengekspresikan penanda permukaan spesifik yang membedakannya dari makrofag hati lainnya. Sel Kupffer membantu mempertahankan homeostatis hati dan tubuh dengan cara menelan produk asing yang berasal dari usus dan sel-sel apoptosis tanpa memicu peradangan berlebihan. Secara fungsional sel Kupffer memainkan peran sentral dalam patogenesis cedera hati akut dan kronis (Li *et al.*, 2022).

Ruang Disse atau ruang perisinusoid adalah ruangan atau celah di antara epitel pelapis sinusoid dan lempeng hepatosit. Ruang Disse berfungsi sebagai tempat pertukaran zat di daerah basolateral hepatosit (Lowe and Anderson, 2015). Di dalam ruang Disse terdapat plasma, jaringan ikat, dan sel stelata atau sel ito yang tergolong dalam kelompok miofibrolas (Jevas, 2017). Sel stelata adalah sel khas dengan banyak droplet lipid yang berguna dalam menyimpan dan meregulasi transport retinoid (vitamin A) dalam tubuh makhluk hidup (Ovalle and Nahirney, 2013).

### 2.1.3 Kerusakan Sel Hepatosit

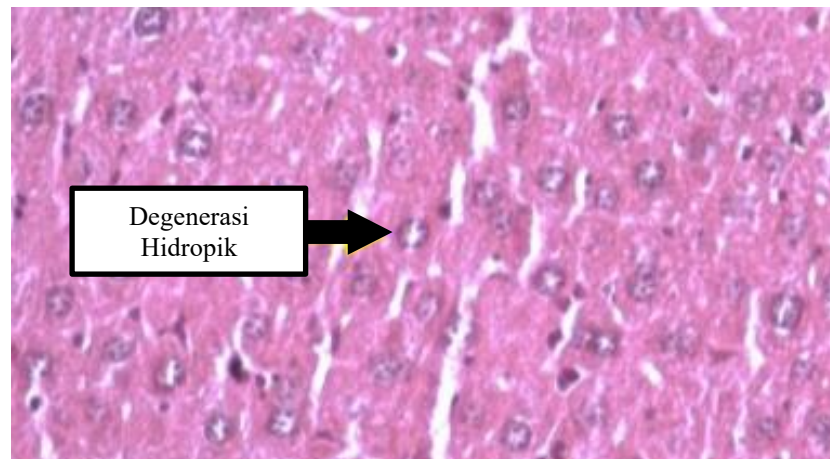
Beberapa kerusakan yang dapat terjadi pada sel hati akibat zat toksik di antaranya adalah degenerasi, nekrosis, infiltrasi sel radang, dan kongesti. Degenerasi adalah tanda awal terjadinya kerusakan sel yang disebabkan oleh senyawa toksik. Degenerasi adalah kelainan sel yang terjadi karena adanya cedera ringan yang mengenai struktur sel sehingga mengganggu proses metabolisme. Kerusakan ini bersifat *reversible* (masih dapat diperbaiki) jika penyebabnya segera dihilangkan. Jika tidak, maka sel akan menjadi nekrosis sehingga sifatnya *irreversibel* (Nazarudin dkk., 2017). Degenerasi sel dapat berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik dan degenerasi melemak (Tamad dkk., 2011).

Degenerasi parenkimatososa adalah degenerasi paling ringan yang ditandai dengan adanya sel yang membengkak akibat ketidakmampuan sel dalam mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel. Hal ini disebabkan karena adanya gangguan pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat oksidasi. Sementara itu, degenerasi hidropik merupakan derajat kerusakan yang lebih berat dibanding degenerasi parenkimatososa yang ditandai dengan adanya vakuolisasi berisi air di dalam sitoplasma (Gambar 4) (Alamsyah dkk., 2021).



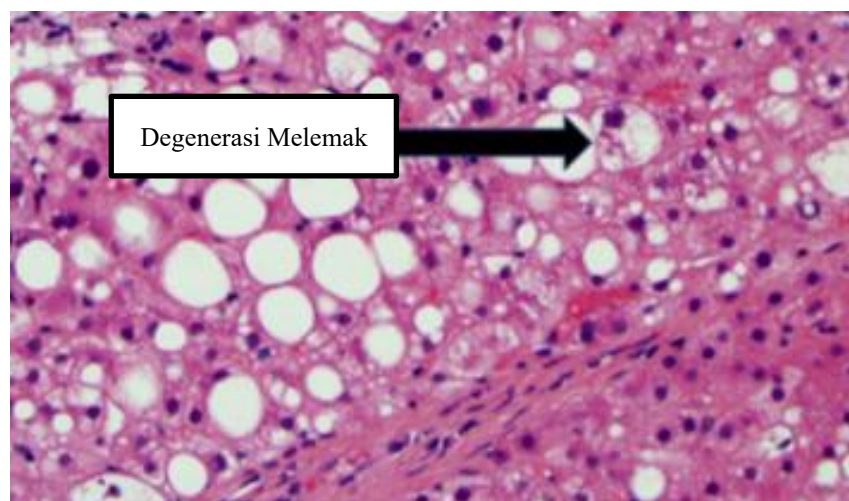
Gambar 4. Histopatologi tikus Wistar. Keterangan : (A) degenerasi parenkimatososa dan (B) degenerasi hidropik. Perbesaran 100×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Yustitia dkk., 2021).

Degenerasi hidropik (*ballooning degeneration*) adalah akumulasi molekul air dalam sitoplasma sel yang banyak terjadi pada sel-sel epitel. Degenerasi hidropik ditandai dengan ciri-ciri sitoplasma mengalami vakuolisasi, vakuola-vakuola nampak jernih dan terjadi karena peningkatan pemasukan air ke dalam sel. Air kemudian akan memasuki vakuola-vakuola dan terakumulasi di dalam sitoplasma sehingga sitoplasma tampak pucat dan sel membesar namun inti berada di tengah (Gambar 5) (Ringgi dkk., 2023). Penyebab terjadinya degenerasi hidropik diantaranya adalah kurangnya oksigen, defisiensi kalsium, shock berat, dan diabetes mellitus (Sijid dkk., 2020).



Gambar 5. Degenerasi hidropik. Perbesaran 100×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Mumtazah *et al.*, 2021).

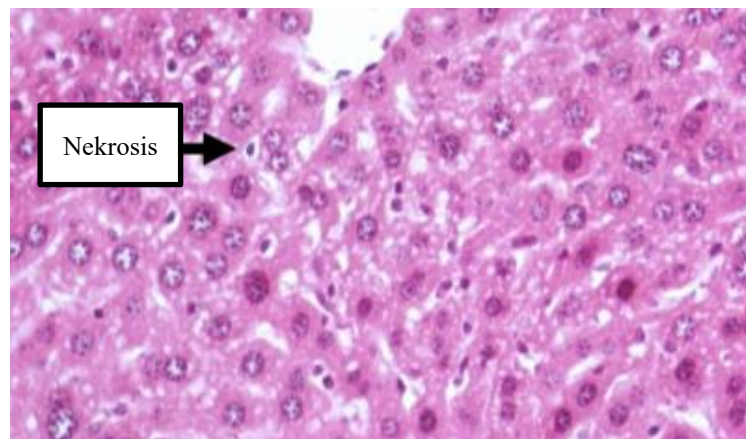
Degenerasi melemak adalah akumulasi abnormal lemak di dalam sitoplasma sel yang diakibatkan oleh gangguan metabolisme lemak (Islam *et al.*, 2020). Degenerasi melemak ditandai dengan adanya vakuola yang besarnya bervariasi dan pada beberapa kasus tertentu tampak lemak dalam sitoplasma mendesak nukleus ke tepi (Gambar 6). Lesi ini dapat diakibatkan oleh bahan toksik, disfungsi nutrisi, dan umur (Fahmi dkk., 2015).



Gambar 6. Degenerasi melemak (steatosis). Perbesaran 100×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Chen and Yeh, 2020).



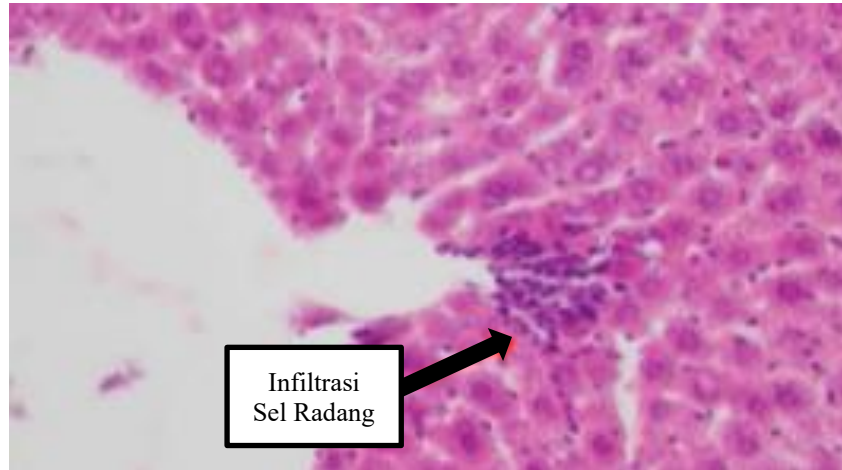
Nekrosis adalah kondisi cedera sebagai akibat dari kematian sel pada jaringan hidup yang bersifat *irreversibel* (Barata and Merdana, 2018). Lestari dan Mulyono (2011), tahapan nekrosis diawali dengan perubahan morfologi inti sel meliputi piknosis (inti sel keriput, lebih padat dan gelap), karioreksis (inti sel robek dan terbagi menjadi fragmen-fragmen), serta kariolisis (inti sel pucat dan tidak nyata) (Gambar 7). Penyebab piknosis adalah kerusakan di dalam sel meliputi kerusakan membran, mitokondria dan aparatus golgi sehingga sel tidak mampu mengeliminasi air dan trigliserida lalu tertimbun dalam sitoplasma sel (Adikara dan Winaya, 2013).



Gambar 7. Nekrosis. Perbesaran 100×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Mumtazah *et al.*, 2021).

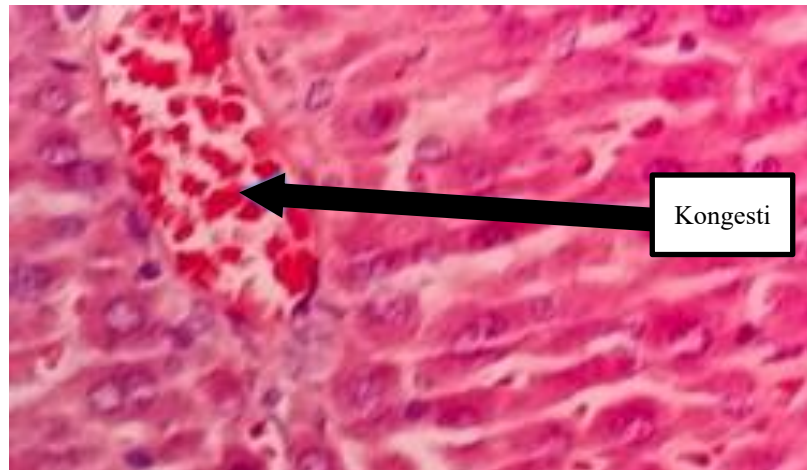
Infiltrasi sel radang adalah respon tubuh akibat adanya rangsangan berbahaya, seperti agen patogen bakteri berfungsi sebagai pertahanan non-spesifik yang akan melokalisasi patogen melalui fagositosis (Lukistyowati, 2012). Radang merupakan respon fisiologi lokal terhadap cedera jaringan. Infiltrasi sel radang limfosit pada vena sentralis disebabkan karena rusaknya sel endotel yang sangat peka terhadap zat racun, peradangan pada hepar dimulai pada vena sentralis sebagai tempat penampungan darah yang berasal dari arteri hepatika dan vena porta. Semakin lama paparan toksik terjadi maka infiltrasi sel radang akan difusi dan menyebar dari daerah porta ke daerah sentralis (Gambar 8) (Makiyah dan Khumaisah, 2018).

Peradangan dapat terjadi karena rusaknya sel endotel karena sangat peka terhadap zat toksin yang masuk ke dalam peredaran darah pada hati (Taek dkk., 2020).



Gambar 8. Infiltrasi sel radang. Perbesaran 400×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Faizah *et al.*, 2025).

Kongesti adalah gejala patologis pertama dari kerusakan jaringan dan terjadi peningkatan jumlah darah di dalam pembuluh darah sehingga akan tampak kapiler darah melebar dan sinusoid- sinusoid di hati terisi banyak eritrosit yang disebabkan oleh reaksi peradangan atau kerusakan pada jaringan (Andayani *et al.*, 2018). Secara mikroskopis, kongesti biasa disebut dengan bendung darah karena terlihat adanya sel-sel darah yang memenuhi lumen dalam pembuluh darah (Sijid *et al.*, 2020). Kongesti ditandai oleh warna merah akibat adanya peningkatan darah di dalam pembuluh darah seperti yang terlihat pada Gambar 9 (Mutia dkk., 2022).



Gambar 9. Kongesti. Perbesaran 400×. Pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Mudiana dkk., 2023).

#### 2.1.4 Gangguan Penyakit Pada Hati

Penyakit hati merupakan penyebab kematian terbesar dan menempati urutan ke-14 secara global dengan jumlah kematian mencapai sekitar 1,47 juta jiwa per tahun pada 2019 (Wu *et al.*, 2024). Menurut laporan terbaru pada tahun 2023, secara keseluruhan penyakit hati meliputi sirosis, hepatitis viral, dan kanker hati berkontribusi terhadap lebih dari 2 juta kematian setiap tahun atau sekitar 4 % dari total kematian global (Devarbhavi *et al.*, 2023). Beberapa penyakit hati dikaitkan dengan perilaku adiktif seperti konsumsi alkohol, merokok, kesetimbangan pola makan, obesitas, invensi virus dan parasit, paparan racun serta bahan kimia (Barouki *et al.*, 2023). Beberapa jenis penyakit hati antara lain adalah hepatitis, sirosis, kanker hati, penyakit kuning (*jaundice*), dan abses hati (Rafsanjani dkk., 2018).

Hepatitis adalah peradangan pada hati yang disebabkan oleh berbagai macam penyebab baik infeksi maupun non-infeksi. Penyakit hepatitis disebabkan oleh lima virus hepatotropik primer yang berbeda yaitu Virus Hepatitis A, Virus Hepatitis B, Virus



Hepatitis C, Virus Hepatitis D dan Virus Hepatitis E (Ho *et al.*, 2019). Hepatitis A dan E sering kali muncul sebagai kejadian luar biasa, bersifat akut dan tidak akan berkembang menjadi penyakit kronis. Sedangkan Hepatitis B, C dan D menyebabkan hepatitis kronis dan dapat berkembang menjadi penyakit sirosis serta *hepatocellular carcinoma* (Mehta and Reddivari, 2021). Gejala penyakit Hepatitis adalah timbul rasa nyeri pada bagian perut disertai dengan lemas, mual, muntah, dan hilangnya nafsu makan. Dalam beberapa kasus dapat ditemukan pasien yang mengalami gejala seperti penyakit flu, kulit dan mata terlihat kuning (Nurwananda dan Sulaiman, 2022).

Sirosis hati adalah keadaan patologis yang ditandai dengan terbentuknya jaringan fibrosis, perubahan jaringan hati normal dan perubahan nodul degeneratif yang mengakibatkan kerusakan hepatosit dan pengantiannya dengan jaringan fibrosa (Dipiro *et al.*, 2017). Penyebab sirosis hati antara lain konsumsi alkohol, hepatitis B, C dan D, penyakit hati metabolik, penyakit hati kolestatik dan penggunaan obat-obatan seperti isoniazid, metildopa, estrogen dan steroid. Penyebab lain sirosis meliputi penyakit bawaan seperti hemochromatosis dan penyakit Wilson, sirosis bilier primer, kolangitis sklerosis primer dan hepatitis autoimun (Zhou *et al.*, 2014). Gejala yang timbul pada sirosis adalah kelelahan, kehilangan tenaga, penurunan berat badan, mual, muntah, *jaundice*, hepatomegali serta gejala ekstrahepatik, ginekomastia dan atrofi testis pada pria, gangguan menstruasi pada wanita dan koagulopati (Khalili and Burman, 2014).

Kanker hati adalah kondisi ketika sel-sel dalam hati tumbuh di luar kendali. Pada tahun 2020, kanker hati menempati urutan keempat kanker dengan jumlah kasus baru dan kematian tertinggi di Indonesia. Faktor utama penyebab kanker hati meliputi penyakit hati

kronis (infeksi kronis virus hepatitis B atau virus hepatitis C dan sirosis), faktor metabolik (obesitas atau diabetes melitus tipe 2), serta faktor perilaku lainnya seperti asupan alkohol yang tinggi, kebiasaan merokok, dan paparan aflatoksin (Meidiansyah dan Herdayati, 2024). Kanker hati terbentuk karena adanya pertumbuhan sel-sel abnormal pada hati yang ditandai dengan meningkatnya jumlah sel hati dan perubahan karakteristik sel menjadi sel yang ganas (Saputri dan Yudhono, 2022).

Penyakit kuning adalah keadaan kulit dan bagian putih mata menjadi berwarna kuning yang disebabkan karena tingginya kadar bilirubin. Bilirubin dibentuk dari pemecahan sel darah merah. Tubuh biasanya mengeluarkan bilirubin melalui hati. Bayi baru lahir memiliki hati yang belum matang (imatur) dan terkadang bilirubin menumpuk lebih cepat sehingga menyebabkan terjadinya penyakit kuning (Pratama dkk., 2019). Abses hati merupakan infeksi pada organ hati yang disebabkan oleh mikroorganisme yang berasal dari sistem pencernaan. Infeksi ini dapat menyebabkan terbentuknya nanah di hati akibat invasi dan perkembangbiakan mikroba yang memasuki organ tersebut melalui cedera pada pembuluh darah atau saluran empedu (Bria, 2024).

## **2.2 Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg)**

### **2.2.1 Klasifikasi**

Klasifikasi tumbuhan sukun adalah sebagai berikut (Nayeem and Sushmita., 2013).

|          |                  |
|----------|------------------|
| Kerajaan | : Plantae        |
| Filum    | : Spermatophyta  |
| Kelas    | : Dicotyledoneae |

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| Bangsa | : Urticales                                 |
| Suku   | : Moraceae                                  |
| Marga  | : <i>Artocarpus</i>                         |
| Jenis  | : <i>Artocarpus altilis</i> (Park.) Fosberg |

### 2.2.2 Morfologi

Tumbuhan sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) dapat tumbuh mencapai ketinggian 15–20 meter. Sukun memiliki akar tunggang yang dalam dan akar samping yang dangkal. Akar sukun terpotong atau terluka akan memacu tumbuhnya tunas yang sering digunakan sebagai bibit. Sukun memiliki batang berkayu lunak dan tajuk yang rimbun dengan percabangan melebar ke arah samping (Gambar 10). Kulit batang berwarna hijau kecoklatan, bercorak kasar dan memiliki getah encer pada semua bagian tanaman (Marjoni, 2022).



Gambar 10. Pohon sukun (Sumadji dkk., 2022).

Tumbuhan sukun berdaun tunggal, ukuran bervariasi dengan panjang 20–60 cm, lebar 20–40 cm dan panjang tangkai daun 3–7 cm (Marjoni, 2022). Daun sukun memiliki permukaan halus berbentuk bulat telur, tepi daun bertoreh pinnatifidus dan ujung daunnya meruncing (Gambar 11). Helaian bagian atas daun berwarna hijau

mengkilap sedangkan helaian bagian bawah berwarna hijau kusam (Rizkyana dkk., 2022). Bentuk helaian daun sukun meyirip dan susunan tulang daun menjari. Ukuran helai daun di satu pohon bervariasi mulai dari 35-60 cm bahkan mencapai 63 cm (Pamungkas dkk., 2023). Berdasarkan bentuk daunnya, sukun dapat dibagi menjadi 3 macam yaitu sukun dengan bentuk daun berlekuk dangkal, berlekuk agak dalam dan berlekuk dalam (Marjoni, 2022).



Gambar 11. Daun sukun (Solichah dkk., 2021).

Sukun tergolong tanaman berumah satu dengan kelamin tunggal, bunga jantan dan bunga betinanya terpisah tetapi masih dalam satu tanaman. Bunga jantan muncul lebih awal dan disusul oleh bunga betina. Bunga betina yang disebut babal memiliki bentuk bulat, tangkai pendek, berduri lunak, dan warna hijau (Estalansa *et al.* 2018). Bentuk bunga jantan seperti tongkat panjang dengan variasi warna hijau muda dan kecoklatan (Gambar 11) (Rizkyana dkk., 2022). Bunga jantan muncul pada ujung batang dan ketiak daun. Seludang pada tanaman sukun akan mulai menguning dan gugur saat daun baru telah muncul. Bunga jantan akan gugur terlebih dahulu sedangkan bunga betina berkembang menjadi buah (Pamungkas dkk., 2023).

Buah sukun termasuk jenis buah majemuk yang berasal dari pembengkakan bunga betina. Buah sukun tidak memiliki biji (partenokarpi) sehingga segmen-segmennya terlihat seolah menyatu dengan kandungan pati yang relatif besar (Marjoni, 2022). Bentuk buah sukun bulat dengan lebar 12–20 cm dan panjangnya mencapai 12–30 cm. Kulit buah sukun berwarna hijau muda, hijau kekuningan atau kuning ketika buah masak (Gambar 12) (Sumadji dkk., 2022). Warna daging buah putih hingga putih kekuningan, tekstur daging buahnya halus, dan memiliki pola kulit buah polygonal (Rizkyana dkk., 2022). Tekstur kulit buah sukun yang sudah tua yaitu halus, terangkat tidak teratur, bulat berkerikil dan runcing dengan titik terangkat keras (Pamungkas dkk., 2023).



Gambar 12. Bagian tanaman sukun. Keterangan : (A) bunga dan (B) buah (Sumadji dkk., 2022).

### 2.2.3 Habitat

Tanaman sukun memiliki habitus pohon yang tingginya dapat mencapai 30 meter dengan rata-rata tinggi 12–15 meter. Tanaman sukun mampu tumbuh dengan baik sepanjang tahun (*evergreen*) pada daerah tropis basah dan bersifat *semi deciduous*. Selain itu, sukun dapat tumbuh pada daerah dengan iklim monsoon yaitu iklim yang terjadi karena pengaruh angin muson (Marjoni, 2022). Menurut Yuwono (2020), pohon sukun yang dapat tumbuh dengan

curah hujan 1.500 hingga 3000 mm/tahun serta dapat berumur hingga 50 tahun. Pohon sukun mampu tumbuh di segala lahan mulai dari dataran tinggi 1.200 mdpl hingga dataran rendah dengan pH tanah berkisar 6 hingga 7. Kemampuan adaptasi tumbuhan ini juga sangat baik, dapat tumbuh pada pH rendah, lingkungan yang kering, berair, serta berbatu karang.

Sebaran tumbuhan sukun di Indonesia meliputi Sumatera (Aceh, Sumatera Utara, Sumatera Barat, Riau, Nias, Lampung), Pulau Jawa (Kepulauan Seribu, Jawa Barat, Jawa Tengah, Yogyakarta, Jawa Timur, Madura), Bali, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Sulawesi (Minahasa, Gorontalo, Bone, Makasar, Malino), Maluku (Seram, Buru, Kai, Ambon, Halmahera dan Ternate) dan Papua (Sorong, Manokwari, pulau-pulau kecil di daerah "Kepala Burung" (Estalansa *et al.*, 2018).

#### 2.2.4 Kandungan Kimia

Secara umum pada daun, kulit dan buah sukun mengandung senyawa flavonoid, steroid/triterpenoid, glikosida antrakuinon, tanin, karbohidrat dan saponin. Daun sukun yang diekstraksi dengan metanol dan dipartisi dengan kloroform dapat ditemukan adanya senyawa auron H, auron I dan auron J serta 2 senyawa flavonoid yaitu 8-geranil-4',5,7-trihidroksiflavan dan sikloaltisin 7 (Thi *et al.*, 2012). Senyawa lain yang berhasil diisolasi dari buah dan kulit pohon sukun adalah senyawa golongan terpenoid dengan kerangka sikloarten yaitu sikloartenol, sikloeukalenol, 2,4-metilensikloartenon, dan sikloartenon (Hakim *et al.*, 2006).

Jalur biosintesis flavonoid dan terpenoid yang bertemu dalam sukun mengakibatkan adanya kandungan senyawa turunan flavonoid terprenilasi atau tergeranilasi seperti 2-geranil-2',3,4,4'-

tetrahidroksi dihidrokalkon yang dilaporkan merupakan senyawa utama dalam daun sukun (Fakhrudin *et al.*, 2020). Senyawa di dalam daun sukun yang berperan sebagai antioksidan adalah senyawa fenolik dan flavonoid. Senyawa utama yang dimiliki sukun adalah Artocarpin, Artonin E, dan Phytol. Senyawa ini diketahui memiliki bioaktivitas seperti antioksidan terhadap radikal DPPH, FRAP dan ABTS, dengan aktivitas masing-masing sebesar 22-91% (DPPH); 39-65% (FRAP); 9-31% (ATBS) pada konsentrasi 100 µg/mL (Mainasara and Bakar, 2019).

### 2.2.5 Manfaat

Kandungan zat yang ada di dalam sukun adalah karotenoid, omega 3 dan 6, serat yang tinggi, vitamin C, antioksidan, rendah lemak, bebas kolesterol, indeks glikemik yang lebih baik dibanding beras sorgum, gandum dan kentang serta tidak mengandung gluten. Buah sukun diketahui efektif dalam menurunkan berbagai risiko penyakit jantung, mencegah penyakit kanker, menurunkan gula darah dan mengatasi rambut rontok (Alifia, 2021). Buahnya dapat diolah menjadi produk setengah jadi seperti tepung dan pati yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku, pembentuk struktur, bahan pengental, pengemulsi, penstabil, serta pembentuk gel pada bahan pangan. Selain itu, sukun juga dapat diolah menjadi produk pangan seperti gorengan, keripik, brownies, teh, tapai dan getuk yang memiliki rasa nikmat serta kandungan gizi yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh (Novitasari dkk., 2023).

Batangnya dapat dimanfaatkan sebagai bahan konstruksi. Kulit batang sukun dapat digunakan sebagai bahan pembuatan pakaian. Selain itu, getah sukun dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku dalam pembuatan permen karet (Ifmaily, 2018). Daun sukun diketahui mengandung beberapa senyawa seperti asetilkolin,

riboflavin, tanin, hidrosianat yang berfungsi mengobati penyakit kronis seperti liver, jantung, pembesaran limpa, hepatitis dan sakit gigi (Lubis dan Mutia, 2018). Daun sukun telah dimanfaatkan oleh masyarakat Sulawesi Selatan sebagai obat hipertensi dan penyakit gula. Pemanfaatannya masih terbatas untuk kalangan tertentu saja karena masih kurangnya sosialisasi manfaat dari daun sukun. Cara mengolahnya yaitu dengan menggunakan daun yang tua/kuning kemudian dicuci dan dikeringkan. Selanjutnya, daun direbus dengan panci stainless dan hasil rebusan diminum setiap malam sebelum tidur (Makmun dkk., 2022).

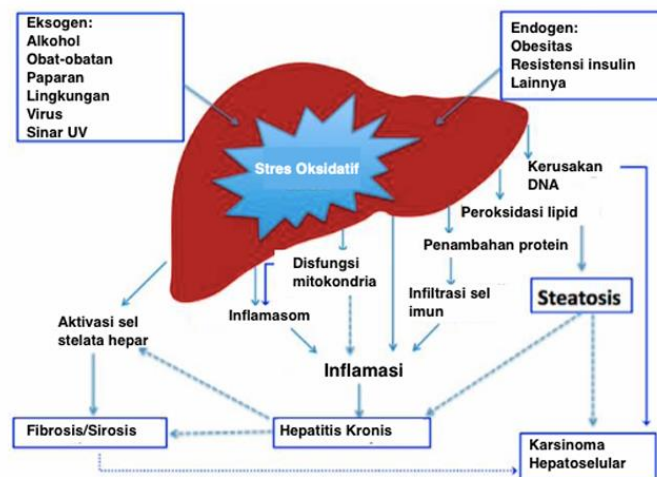
### 2.3 Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)

Karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) adalah senyawa halogen hidrokarbon alifatik yang banyak digunakan sebagai pestisida, pemadam kebakaran, bahan pendingin, dan pembersih pakaian (Marks *et al.*, 2013). Meskipun bersifat toksik, CCl<sub>4</sub> masih banyak digunakan terutama dalam industri bahan pendingin, alat pemadam kebakaran, fumigan pertanian, pestisida, cat, tinta, sebagai bahan pelarut aspal, karet, minyak, dan lemak, sebagai bahan tambahan pada bensin serta pembuatan semikonduktor (Fouw and WHO, 1999). Senyawa CCl<sub>4</sub> adalah cairan yang tidak berwarna, tidak larut dalam air dan digunakan dalam industri sebagai pelarut organik. Karbon tetraklorida dapat diserap melalui membran sel dan efek toksiknya dapat terlihat pada hati. Karbon tetraklorida akan bereaksi dengan makromolekul dalam tubuh seperti lipid pada membran sel, protein dalam jaringan atau enzim, karbohidrat, dan DNA sehingga terjadi kerusakan oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid yang dapat mengubah struktur dan fungsi membran sel. Selain itu, terjadi peningkatan permeabilitas membran sel yang diikuti oleh influks masif kalsium dan kematian sel (Kumar dkk., 2012).



Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian karbon tetraklorida secara oral maupun intravena dapat mengakibatkan nekrosis hati, fibrosis dan sirosis pada hewan uji (Ojeaburu and Oriakhi, 2021). Sari dan Nawawi (2023) menyatakan bahwa induksi  $\text{CCl}_4$  menyebabkan degenerasi sentralobular hingga adanya nekrosis, ditandai dengan perubahan mikroanatomi hepar seperti terjadinya piknotik, karioreksis, serta adanya droplet lipid pada sitoplasma.  $\text{CCl}_4$  dapat menimbulkan stress oksidatif pada berbagai organ, seperti hati, ginjal, paru-paru dan testis. Radikal bebas yang sangat berbahaya yaitu radikal bebas triklorometil ( $\text{CCl}_3\text{O}^\cdot$ ) dan triklorometil peroksil ( $\text{CCl}_3\text{OO}^\cdot$ ) yang dihasilkan oleh metabolisme  $\text{CCl}_4$  oleh sitokrom P450 dalam jaringan. Radikal bebas triklorometil menginisiasi peroksidasi lipid pada membran retikulum endoplasma dan menyebabkan kerusakan oksidatif pada berbagai organ (Khalil *et al.*, 2020).

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas atau prooksidan dan antioksidan yang dipicu oleh adanya dua kondisi di mana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya (Anto dan Prasetyani, 2022). Konsekuensi langsung dari produksi stres oksidatif yang berlebihan berasal dari interaksinya dengan biomolekul seluler seperti DNA, lipid, dan protein yang dimodifikasi dapat menyebabkan kematian sel. Selain sumber eksogen seperti radikal pengion, diet, logam, pestisida atau senyawa toksik lainnya, stres oksidatif juga dihasilkan secara endogen sebagai produk sampingan dari berbagai reaksi enzimatik dan jalur metabolisme yang membutuhkan oksigen molekuler dan kemungkinan terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit manusia termasuk penyakit hati. Sumber endogenus meliputi resistensi insulin, obesitas, permeabilitas usus, dan disbiosis (Gambar 13) (Rosa *et al.*, 2022).



Gambar 13. Stres oksidatif pada hati (Hassan, 2018).

Karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) bersifat toksik karena dapat berperan sebagai pelarut lipid yang dapat terabsorpsi dengan mudah dan terdistribusi ke semua organ. Karbon tetraklorida dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 membentuk metabolit reaktif yaitu radikal bebas triklorometil. Radikal bebas triklorometil ( $\text{CCl}_3$ ) akan mengalami oksidasi dengan oksigen membentuk triklorometil peroksil ( $\text{CCl}_3\text{O}_2$ ) yang mampu menyerang lipid membran endoplasmik retikulum dengan kecepatan melebihi radikal bebas triklorometil. Kemudian triklorometil peroksil ( $\text{CCl}_3\text{O}_2$ ) akan mengakibatkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostatis  $\text{Ca}^{2+}$  yang akhirnya dapat menyebabkan kematian sel. Pemberian  $\text{CCl}_4$  dalam dosis yang tinggi mampu merusak endoplasmik retikulum, mengakumulasi lipid, menyebabkan pembengkakan dan peningkatan bobot hati, serta pemberian jangka panjang dapat mengakibatkan nekrosis sentrilobular dan degenerasi lemak di hati. Toksisitas  $\text{CCl}_4$  banyak digunakan sebagai model kerusakan sel hepar. Efek toksik selektif dari  $\text{CCl}_4$  pada sel-sel hepar ditandai dengan terjadinya steatosis serta nekrosis sentrisonal (Laksmiawati dkk., 2022).

## 2.4 Mencit (*Mus musculus* L.)

### 2.4.1 Klasifikasi

Klasifikasi mencit adalah sebagai berikut (Arrington, 1972).

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| Kerajaan | : Animalia               |
| Filum    | : Chordata               |
| Kelas    | : Mamalia                |
| Bangsa   | : Rodentia               |
| Suku     | : Muridae                |
| Marga    | : <i>Mus</i>             |
| Jenis    | : <i>Mus musculus</i> L. |

### 2.4.2 Morfologi

Tubuh mencit tersusun dari 4 bagian utama yakni kepala, badan, leher, dan ekor. Kulit mencit tertutup oleh rambut berwarna putih, perut pucat, dan mata merah (Rudini dkk., 2021). Ekor mencit berbentuk silindris, panjang, dan tipis. Mencit memiliki moncong berbentuk segitiga dengan kumis yang panjang. Telinga berukuran besar dan kaku. Kaki depan dan kaki belakang yang mencit masing-masing mempunyai 5 jari. Ukurannya lebih kecil dibandingkan tikus. Mencit memiliki panjang 12-20 cm dengan berat 20-45 gram (Rejeki dkk., 2018). Ciri morfologi mencit dapat dilihat pada Gambar 14.



Gambar 14. Mencit (*Mus musculus* L.). Sumber: dokumentasi pribadi.

### 2.4.3 Hewan Uji

Mencit adalah hewan yang paling banyak dipakai sebagai hewan percobaan di laboratorium dengan kisaran penggunaan sekitar 40-80%. Mencit sering dipakai dalam penelitian khususnya di bidang biologi yang berkaitan dengan farmakologi, toksikologi, fisiologi, patologi, dan histopatologi (Rejeki dkk., 2018). Mencit dipilih sebagai hewan uji karena memiliki beberapa kelebihan. Kelebihan tersebut adalah mudah ditangani, jumlah anak setiap kelahiran banyak, dan memiliki kesamaan reproduksi dengan mamalia lain. Selain itu, mencit juga memiliki siklus hidup pendek serta mempunyai struktur genetik, anatomi, dan fisiologi yang mirip dengan manusia sehingga sering dijadikan hewan percobaan (Mutiarahmi *et al.*, 2021).

Mencit jantan lebih banyak digunakan dalam penelitian dibandingkan dengan mencit betina. Salah satu penyebabnya adalah lebih aktif dalam beraktivitas. Penggunaan mencit berjenis kelamin jantan didasarkan pada pertimbangan bahwa mencit jantan tidak memiliki hormon estrogen, jika ada maka hanya ada dalam jumlah yang relatif lebih sedikit (Legorreta-Herrera, 2018). Mencit jantan memiliki kondisi hormonal yang lebih stabil. Perubahan hormon yang terjadi pada mencit betina menjadi penyebab digunakannya mencit jantan. Masa-masa hormonal pada mencit betina meliputi fase estrus, fase kehamilan, serta menyusui. Masa tersebut dapat menyebabkan kondisi psikologis dari hewan uji menjadi terganggu atau tidak stabil. Tingkat stress yang dimiliki oleh mencit betina lebih tinggi daripada mencit jantan yang kemudian dapat menghambat proses penelitian (Yusuf dkk., 2022).

## 2.5 Ekstrak dan Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengeskraksi zat aktif menggunakan pelarut yang sesuai kemudian pelarut diuapkan sehingga menyisakan massa atau serbuk yang memenuhi baku yang telah ditetapkan (Yuniwati dkk., 2019). Berdasarkan bentuk fisiknya, ekstrak dibedakan menjadi ekstrak cair, ekstrak kental dan ekstrak kering. Ekstrak cair memiliki kadar air tinggi yang biasanya lebih dari 30% serta mudah dituang dan digunakan. Ekstrak kental memiliki kadar air sekitar 5-30% dan sering digunakan sebagai bahan baku pembuatan tablet dan kapsul. Ekstrak kering memiliki kadar air yang sangat rendah yakni kurang dari 5%, berbentuk serbuk atau granul, mudah disimpan, dan sering digunakan dalam formulasi obat-obatan modern (Dimpudus, 2017).

Ekstraksi merupakan proses memisahkan suatu zat kimia dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi berakhir ketika konsentrasi komponen dalam pelarut dan konsentrasi dalam sel tanaman mencapai keseimbangan. Setelah dilakukan ekstraksi, pelarut akan dipisahkan dari sampel melalui proses penyaringan (Mukhriani 2014). Prinsip ekstraksi didasarkan pada sebaran atau distribusi zat terlarut dalam senyawa aktif dengan penggunaan perbandingan dua pelarut yang tidak saling bercampur atau sifat polaritas yang berbeda (Handoyo, 2020). Berdasarkan suhu pemanasannya, metode ekstraksi dibedakan menjadi dua macam yakni cara dingin dan cara panas. Cara dingin terdiri dari metode maserasi dan perkolasi sedangkan cara panas meliputi refluks, soxhletasi, infusa, dekokta, destilasi, dan digesti. Selain itu, terdapat juga metode ekstraksi yang lebih modern meliputi ekstraksi sentrifugasi, superkritikal, dan ultrasonik (sonikasi) (Syamsul dkk., 2020).

Maserasi merupakan salah satu metode pemisahan senyawa yang dilakukan dengan cara perendaman menggunakan pelarut organik pada temperatur tertentu (Fakhruzy, 2020). Proses maserasi melibatkan pencampuran serbuk tumbuhan dengan pelarut yang cocok dalam wadah tertutup pada suhu

ruangan (Triyanti dkk., 2025). Kelebihan metode maserasi adalah lebih efisien, biaya ekstraksi yang rendah, dan kemampuan untuk melindungi zat-zat yang sensitif terhadap panas (Agung, 2017). Kelemahan utama dari metode maserasi adalah membutuhkan waktu yang cukup lama, penggunaan pelarut dalam jumlah besar, dan risiko kehilangan beberapa senyawa mungkin juga sulit diekstraksi pada suhu ruang (Triyanti dkk., 2025).

Teknik maserasi dilakukan dengan cara pengocokan atau pengadukan yang berulang agar dapat mempercepat waktu larutan penyari dalam mengekstraksi sampel. Hal tersebut dimanfaatkan oleh simplisia yang tidak tahan panas agar terhindar dari kerusakan atau terurainya beberapa komponen kimia aktif yang ada (Handoyo, 2020). Simplisia banyak digunakan sebagai bahan dasar ekstraksi (Syamsul dkk., 2020). Simplisia merupakan bahan alami yang belum mengalami proses pengolahan kecuali proses pengeringan (Sapitri dkk., 2022). Proses pengeringan simplisia bertujuan untuk menurunkan kadar air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri, menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zat aktif, serta memudahkan proses pengelolaan (ringkas, mudah disimpan dan tahan lama) (Riyani, 2016).

## 2.6 Pemilihan Pelarut

Faktor yang mempengaruhi pemilihan pelarut diantaranya adalah jenis tumbuhan, bagian tumbuhan yang digunakan, komposisi senyawa bioaktif, dan aksesibilitas pelarut. Pelarut polar seperti air, metanol, dan etanol umumnya digunakan untuk ekstraksi senyawa polar sedangkan pelarut non-polar seperti heksana dan diklorometana digunakan untuk ekstraksi senyawa non-polar (Altemimi *et al.*, 2017). Pelarut polar digunakan untuk mengekstrak senyawa seperti alkaloid kuarternar, komponen fenolik, karotenoid, tanin, gula, asam amino, dan glikosida. Pelarut semi polar digunakan untuk mengekstrak senyawa fenol, terpenoid, alkaloid, aglikon,

dan glikosida. Sedangkan pelarut non-polar digunakan untuk mengekstrak senyawa seperti terpenoid dan steroid (Yuniwati dkk., 2019).

Salah satu jenis pelarut yang sering digunakan dalam ekstraksi senyawa aktif pada tumbuhan adalah etanol. Etanol merupakan senyawa non-toksik, memiliki sifat polaritas yang tinggi serta mudah larut di dalam air dan hampir semua pelarut organik (Dianda dan Suharti, 2022). Alasan pemilihan etanol sebagai pelarut adalah ketersediaannya yang cukup luas, bersifat polar, dan universal. Etanol 96% memiliki kapasitas ekstraksi yang tinggi, absorpsi yang baik, tidak beracun, dan selektivitas yang baik untuk mengekstrak senyawa polar, semi-polar, dan non-polar. Dinding sel simplisia dapat ditembus lebih efektif apabila menggunakan etanol 96%, daripada menggunakan etanol dengan konsentrasi yang lebih rendah sehingga hasil yang di peroleh juga lebih pekat (Wendersteyt dkk., 2021)

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September–Desember 2025 di tiga tempat berbeda meliputi Laboratorium Botani I, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung sebagai tempat ekstraksi daun sukun, Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung sebagai tempat perlakuan hewan percobaan serta Laboratorium Patologi, Balai Veteriner Lampung sebagai tempat pembuatan preprarat histologi.

#### 3.2 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 perlakuan yaitu Kontrol Normal (KN) (pakan dan minum), Kontrol Negatif (K-) (CMC 0,5 % + CCl<sub>4</sub> 1 ml/kgBB) , P1 (125 mg/kgBB), P2 (250 mg/kgBB), dan P3 (500 mg/kgBB) ekstrak daun sukun. Masing-masing perlakuan dilakukan pengulangan sebanyak 5 kali. Skema rancangan acak yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

|      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|
| P1U2 | P1U3 | KNU3 | K-U1 | P1U4 |
| KNU5 | K-U5 | K-U2 | P3U2 | K-U3 |
| P2U5 | KNU4 | P2U3 | P2U1 | P3U4 |
| P1U5 | P3U1 | P2U4 | P3U5 | K-U4 |
| P2U2 | P1U4 | KNU2 | P3U3 | KNU1 |

Keterangan :

K : Kontrol (KN, K+)

P : Perlakuan (P1, P2, P3)

U : Ulangan (U1, U2, U3, U4, U5)

Gambar 15. Skema rancangan acak.



### 3.3 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan dengan masing-masing perlakuan menggunakan 5 sampel mencit. Pemilihan sampel menggunakan metode *random sampling*. Penentuan jumlah sampel pada setiap kelompok dihitung berdasarkan rumus Federer yaitu sebagai berikut (Indratama dan Yenita, 2019).

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel setiap kelompok

t = Banyaknya kelompok yang digunakan dalam penelitian

Jumlah sampel yang dibutuhkan untuk setiap kelompok adalah sebagai berikut.

$$(n-1)(t-1) \geq 15 \quad 4n-4 \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15 \quad 4n \geq 15 + 4$$

$$(n-1)(4) \geq 15 \quad 4n \geq 19$$

$$4n-4 \geq 15 \quad n \geq 19/4 = 4,75 \text{ (dibulatkan menjadi 5)}$$

Hasil perhitungan didapatkan bahwa perlakuan terdiri dari 5 ekor mencit dalam setiap kelompok.

### 3.4 Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol daun sukun dalam 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB yang diberikan selama 14 hari secara peroral.

### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah warna dan permukaan hati, berat relatif organ dan struktur histologi hati mencit yang meliputi sel hati normal, degenerasi hidropik, degenerasi melemak, dan nekrosis.

### 3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol penelitian ini meliputi metode ekstraksi, jenis mencit, usia mencit, berat badan mencit, jenis kelamin mencit, pemeliharaan mencit seperti pemberian makan dan minum.

## 3.5 Alat dan Bahan

### 3.5.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah peralatan gelas untuk pembuatan ekstrak daun sukun meliputi gelas ukur, gelas beaker, labu ukur, Erlenmeyer, corong kaca, batang pengaduk, vortex untuk menghomogenkan bahan, blender untuk menghaluskan daun sukun agar menjadi serbuk, oven untuk mengeringkan daun sukun, corong Buchner untuk melakukan penyaringan atau filtrasi vakum guna memisahkan padatan dari cairan, *rotary evaporator* untuk memisahkan pelarut dari larutan ekstrak daun sukun, *oral syringe*, neraca analitik (Ohaus) untuk menimbang bahan, dan *hot plate* untuk memanaskan bahan, alat pemeliharaan hewan uji meliputi kandang mencit, botol minum, wadah pakan, alat bedah meliputi *scalpel*, pinset, papan bedah, timbangan untuk mengukur berat tubuh mencit, kertas milimeter blok untuk melihat kisaran ukuran hati, *embedding cassette* sebagai wadah kecil untuk menampung sampel organ hati selama proses pembuatan preparat histologi, *tissue processor* untuk

memproses sampel melalui rangkaian tahapan fiksasi, dehidrasi, *clearing*, infiltrasi, *tissue embedding center* untuk menanamkan jaringan ke dalam blok parafin, mikrotom untuk memotong organ hati menjadi bagian tipis, gelas objek, *tissue flotation water bath & slides dryer* untuk menempelkan hasil irisan hati ke gelas objek, *slide stainer* untuk pewarnaan, dan mikroskop.

### 3.5.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan, daun sukun, karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>), akuades, CMC Na 0,5 %, minyak kelapa, etanol 96%, kloroform, *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10%, alkohol 50%, 70%, 80%, 90%, alkohol absolut, *xylol*, parafin, pewarna Hemtoksilin dan Eosin, kertas saring, pakan dan sekam hewan uji.

## 3.6 Prosedur Penelitian

### 3.6.1 Persiapan Hewan Uji

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical approval*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 6916/UN26.18/PP.05.02.00/2025 yang menyatakan bahwa seluruh tahapan penelitian berjalan dengan memperhatikan implikasi etik, hukum, sosial dan non klinis lainnya yang berlaku.

Dalam penelitian ini digunakan mencit (*Mus musculus* L.) jantan dengan jumlah 25 ekor, usia 2-3 bulan dan berat badan 30–40 gram. Mencit diaklimatisasikan selama 1 minggu di rumah hewan uji, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu

Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Tujuan dari aklimatisasi adalah untuk melakukan penyesuaian kondisi mencit dengan lingkungan sekitar. Mencit diberi makan berupa *pellet* dan air minum setiap harinya.

### 3.6.2 Pembuatan Ekstrak Daun Sukun

Proses pembuatan ekstrak daun sukun dilakukan dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Mula-mula daun sukun diambil sebanyak 4 kg dari cabang ke-3 atau ke-4. Daun sukun kemudian dicuci hingga bersih dengan air mengalir dan dipotong-potong menjadi bagian yang lebih kecil. Selanjutnya, daun sukun dikeringkan dan diblender untuk menghasilkan serbuk. Serbuk daun sukun kemudian ditimbang sebanyak 500 gram dan dilakukan maserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 3 liter selama 3 hari. Selama perendaman dengan etanol dilakukan pengadukan setiap hari. Setelah itu, ekstrak disaring menggunakan kertas saring sehingga diperoleh filtrat dan dilakukan remaserasi selama 2 hari dengan pelarut etanol 96%. Hasil yang diperoleh disaring kembali menggunakan kertas saring. Kemudian filtrat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 60°C untuk menghilangkan sisa pelarut yang masih terdapat pada ekstrak. Hasil ekstrak yang diperoleh berupa hasil ekstrak kental (Tandi dkk., 2017). Hasil penguapan dengan menggunakan *rotary evaporator* dituangkan ke dalam cawan petri. Ekstrak dikentalkan menjadi seperti pasta menggunakan oven pada suhu 30–35°C. Hasil pasta ekstrak daun sukun tersebut lalu dilarutkan menggunakan gelas beaker 500 ml dengan dicampurkan etanol 96% dan Na-CMC 0,5% di atas *hot plate* pada suhu 30°C agar ekstrak tercampur secara merata.

Dosis ekstrak daun sukun yang diberikan pada mencit untuk Perlakuan 1 (P1) sebesar 125 mg/kgBB, Perlakuan 2 (P2) 250 mg/kgBB dan Perlakuan 3 (P3) 500 mg/kgBB. Penelitian yang dilakukan oleh Oktavia dkk. (2015) menyatakan bahwa pemberian ekstrak 125 dan 250 mg/kgBB sudah menunjukkan penurunan secara signifikan terhadap aktivitas SGOT dan SGPT pada mencit jantan. Sedangkan ekstrak sukun dengan dosis 500 mg/kg BB dengan lama pemberian 30 hari memiliki aktivitas hepatoprotektif yang lebih efektif karena dapat menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT pada mencit jantan setelah induksi CCl<sub>4</sub>. Adapun perhitungan pemberian dosis ekstrak daun sukun adalah sebagai berikut.

a. Perlakuan 1 (Dosis 125 mg/kgBB)

$$\frac{\text{Berat badan mencit}}{1000 \text{ gram}} \times 125 \text{ mg} = \frac{40}{1000} \times 125 \text{ mg} \\ = 5 \text{ mg}/40 \text{ g BB mencit}$$

Konversi dosis dari 70 kg BB manusia untuk mencit

$$5 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,013 \text{ mg/kgBB mencit}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume yang dibutuhkan} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian} \times \\ &\quad \text{lama pemberian} \\ &= 5 \times 1 \text{ ml} \times 14 \text{ hari} \\ &= 70 \text{ ml (volume dibuat 100 ml)} \end{aligned}$$

Jumlah ekstrak yang ditimbang untuk 100 ml

$$\frac{5 \text{ mg}}{1 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 500 \text{ mg (0,5 gram)}$$

Ekstrak ditimbang sebanyak 0,5 gram dan dilarutkan dengan suspensi Na CMC 0,5% dalam akuades 100 ml.

## b. Perlakuan 2 (Dosis 250 mg/kgBB)

$$\begin{aligned}\frac{\text{Berat badan mencit}}{1000 \text{ gram}} \times 250 \text{ mg} &= \frac{40}{1000} \times 250 \text{ mg} \\ &= 10 \text{ mg}/40 \text{ g BB mencit}\end{aligned}$$

Konversi dosis dari 70 kg BB manusia untuk mencit

$$10 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,026 \text{ mg/kg BB mencit}$$

$$\begin{aligned}\text{Volume yang dibutuhkan} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian} \times \\ &\quad \text{lama pemberian} \\ &= 5 \times 1 \text{ ml} \times 14 \text{ hari} \\ &= 70 \text{ ml (volume dibuat 100 ml)}\end{aligned}$$

Jumlah ekstrak yang ditimbang untuk 100 ml

$$\frac{10 \text{ mg}}{1 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 1.000 \text{ mg (1 gram)}$$

Ekstrak ditimbang sebanyak 1 gram dan dilarutkan dengan suspensi Na CMC 0,5% dalam akuades 100 ml.

## c. Perlakuan 3 (Dosis 500 mg/kgBB)

$$\begin{aligned}\frac{\text{Berat badan mencit}}{1000 \text{ gram}} \times 500 \text{ mg} &= \frac{40}{1000} \times 500 \text{ mg} \\ &= 20 \text{ mg}/40 \text{ g BB mencit}\end{aligned}$$

Konversi dosis dari 70 kg BB manusia untuk mencit

$$20 \text{ mg} \times 0,0026 = 0,052 \text{ mg/kgBB mencit}$$

$$\begin{aligned}\text{Volume yang dibutuhkan} &= \sum \text{mencit} \times \text{volume pemberian} \times \\ &\quad \text{lama pemberian} \\ &= 5 \times 1 \text{ ml} \times 14 \text{ hari} \\ &= 70 \text{ ml (volume dibuat 100 ml)}\end{aligned}$$

Jumlah ekstrak yang ditimbang untuk 100 ml

$$\frac{20 \text{ mg}}{1 \text{ ml}} \times 100 \text{ ml} = 2.000 \text{ mg (2 gram)}$$

Ekstrak ditimbang sebanyak 2 gram dan dilarutkan dengan suspensi Na CMC 0,5% dalam akuades 100 ml.

### 3.6.3 Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5%

Larutan Na CMC 0,5% sebanyak 0,5 gram dilarutkan ke dalam 50 mL akuades panas sambil diaduk hingga homogen dan terbentuk massa yang kental. Selanjutnya larutan dituang ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan air hingga volume mencapai 100 ml sehingga diperoleh Na CMC konsentrasi 0,5% (Nurfitri dkk., 2021). Perhitungan volume pemberian yang dibutuhkan adalah sebagai berikut.

$$\text{Stok} = 0,5\% = \frac{0,5 \text{ gram}}{100 \text{ ml}} = 500 \text{ mg}/100 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian} = \frac{0,5 \text{ gram}}{100 \text{ ml}} \times 5 \text{ ml} = 5 \text{ ml}$$

### 3.6.4 Pembuatan Larutan Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) 1 ml/kgBB

Larutan CCl<sub>4</sub> yang diperlukan untuk membuat konsentrasi 1,3% adalah sebagai berikut.

$$V_1 \times M_1 = V_2 \times M_2$$

$$V_1 \times 100 \% = 100 \text{ ml} \times 1,3\%$$

$$\begin{aligned} V_1 &= \frac{100 \text{ ml} \times 1,3\%}{100\%} \\ &= 1,3 \text{ ml} \end{aligned}$$

Larutan CCl<sub>4</sub> konsentrasi 1,3% dibuat dengan cara sebanyak 1,3 ml CCl<sub>4</sub> dilarutkan dalam 100 ml minyak kelapa kemudian di aduk hingga homogen (Santoso dan Yuda, 2016).

### 3.6.5 Perlakuan Hewan Uji

Pemberian ekstrak daun sukun dengan dosis yang telah ditentukan dilakukan dengan cara dimasukkan ke dalam lambung mencit secara peroral menggunakan *oral syringe* selama 14 hari. Dosis yang diberikan masing-masing disesuaikan dengan berat badan mencit. Selama perlakuan, mencit tetap diberi makan dan minum. Pemberian larutan CCl<sub>4</sub> dilakukan pada hari ke-14 sebanyak 1 ml/kgBB secara intraperitoneal pada bagian kuadran posterior abdomen. Induksi secara interperitoneal dilakukan dengan cara mencit dipegang dibagian punggung kemudian jarum diinjeksikan di posisi bawah lekukan lutut pada bagian kiri atau kanan dari garis tengah. Hindari melakukan injeksi pada bagian tengah untuk mencegah penetrasi ke dalam kandung kemih. Sudut kemiringan jarum sekitar 45° ke tubuh (Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, 2016). Perlakuan hewan uji yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perlakuan hewan uji

| Kelompok             | Perlakuan                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kontrol Normal (KN)  | Diberi pakan dan minum hingga hari ke-14                                                                                                                                                                                                |
| Kontrol Negatif (K-) | Diberi larutan suspensi Na-CMC 0,5 % secara peroral hingga hari ke-14, kemudian 2 jam setelah pemberian dosis akhir larutan Na-CMC 0,5 % akan diinduksikan dengan CCl <sub>4</sub> secara intraperitoneal                               |
| Perlakuan 1 (P1)     | Diberi ekstrak daun sukun dosis 125 mg/kgBB dalam larutan suspensi Na-CMC 0,5 % secara peroral hingga hari ke-14, kemudian 2 jam setelah pemberian dosis hari terakhir akan diinduksikan dengan CCl <sub>4</sub> secara intraperitoneal |



| Kelompok         | Perlakuan                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perlakuan 2 (P2) | Diberi ekstrak daun sukun dosis 250 mg/kgBB dalam larutan suspensi Na-CMC 0,5 % secara peroral hingga hari ke-14, kemudian 2 jam setelah pemberian dosis hari terakhir akan diinduksikan dengan CCl <sub>4</sub> secara intraperitoneal |
| Perlakuan 3 (P3) | Diberi ekstrak daun sukun dosis 500 mg/kgBB dalam larutan suspensi Na-CMC 0,5 % secara peroral hingga hari ke-14, kemudian 2 jam setelah pemberian dosis hari terakhir akan diinduksikan dengan CCl <sub>4</sub> secara intraperitoneal |

### 3.6.6 Pengambilan Sampel

Pada hari ke-15, mencit ditimbang terlebih dahulu menggunakan timbangan untuk mengetahui berat tubuh mencit. Selanjutnya, mencit dibius menggunakan kloroform dan dilakukan pembedahan pada bagian perut secara horizontal dan vertikal. Organ hati diambil kemudian dibersihkan dengan larutan NaCl fisiologis 0,9% dan diletakan di atas kertas milimeter blok dan didokumentasikan menggunakan kamera. Tahap selanjutnya adalah pengamatan secara makroskopis yaitu mengamati morfometri hati (berat, warna, dan permukaan hati) dan *Hepatosomatic Index*. Untuk mengetahui *Hepatosomatic Index* (HSI) dihitung menggunakan persamaan berikut (Gupta *et al.*, 2017).

$$\text{Hepatosomatic Index (HSI)} = \frac{\text{Berat hati (g)}}{\text{Berat badan mencit (g)}} \times 100\%$$

Secara makroskopis, hati normal memiliki warna merah kecoklatan yang disebabkan oleh banyaknya darah yang mengalir difasilitasi oleh pembuluh darah (Lailatul dkk., 2015). Hati normal memiliki tekstur permukaan rata dan halus, sedangkan hati abnormal memiliki permukaan berupa jaringan ikat, kista maupun bintik-bintik dan mengalami perubahan warna (Robbins dan Kumar, 1992).

Penyebab hati berwarna pucat adalah pelepasan asam-asam lemak bebas secara cepat yang berasal dari lemak visceral (lemak yang menempel pada organ dalam tubuh) yang membesar (Westbrook *et al.*, 2016). Menurut Fortes (2017), penyebab warna pucat pada hati adalah adanya senyawa yang bersifat toksik sehingga mengakibatkan perlemakan pada hati. Hal tersebut mengganggu aliran darah masuk sehingga hati berwarna pucat (Lailatul dkk., 2015).

Setelah dilakukan penimbangan, organ hati diambil dan diletakkan dalam tabung organ yang berisi *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10% selama 24 jam untuk selanjutnya dibuat preparat histologi (Suvarna *et al.*, 2013).

### 3.6.7 Pembuatan Preparat Histologi

Tahapan dalam proses pembuatan preparat histologi hati adalah sebagai berikut (Suvarna *et al.*, 2013).

1. Fiksasi dilakukan dengan menyimpan potongan jaringan hati ke dalam *Neutral Buffered Formalin* 10% selama 24 jam.
2. Jaringan kemudian didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat 70%, 80%, dan 90%, absolut I, absolut II, absolut III masing-masing dilakukan selama 60 menit.

3. Setelah dehidrasi selesai kemudian dilakukan penjernihan (*clearing*) dengan menggunakan *xylol* I, *xylol* II dan *xylol* III.
4. Jaringan selanjutnya diinfiltrasi parafin cair 2 kali masing-masing selama 1 jam.
5. Jaringan lalu dicetak (*blocking*) dalam parafin cair dan dibiarkan hingga memadat. Blok parafin kemudian dipotong (*section*) menggunakan mikrotom dengan ukuran 3-5  $\mu\text{m}$ .
6. Pewarnaan HE dimulai dengan deparafinisasi menggunakan *xylol* I, *xylol* II dan *xylol* III masing-masing selama 5 menit.
7. Kemudian preparat direhidrasi dengan cara dimasukkan ke dalam alkohol absolut I, absolut II, absolut III, 90%, 80% dan 70% masing-masing selama 5 menit.
8. Preparat dibilas menggunakan akuades dan direndam dalam Hematoksilin selama 5 menit lalu dibilas kembali menggunakan air mengalir selama 5 menit. Preparat kemudian direndam dalam Eosin selama 3-5 menit.
9. Preparat direndam ke dalam alkohol 70%, 80%, 90%, absolut I, absolut II dan absolut III masing-masing selama 3 menit. Kemudian direndam dengan *xylol* I, *xylol* II dan *xylol* III masing-masing 5 menit.
10. Tahap terakhir adalah *mounting* atau ditutup dengan entelan dan gelas penutup lalu diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 400 $\times$ .

### 3.6.8 Pengamatan

Preparat histologi diamati sebanyak 5 lapang pandang menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 $\times$ . Setiap lapang pandang dihitung 20 sel secara acak sehingga dalam 1 preparat tersebut teramati 100 sel hati. Kemudian dihitung rerata bobot skor perubahan histopatologi hati menggunakan model skoring histopatologi Manja Roenigk dan dicatat persentase kerusakan

yang terjadi (Kristiana dkk., 2021). Nilai masing-masing skor histopatologi hati adalah sebagai berikut (Tabel 2).

Tabel 2. Skoring histopatologi Manja Roenigk (Rahmah dkk., 2021)

| Skor | Tingkat Kerusakan   |
|------|---------------------|
| 1    | Normal              |
| 2    | Degenerasi hidropik |
| 3    | Degenerasi melemak  |
| 4    | Nekrosis            |

### 3.6.9 Analisis Data

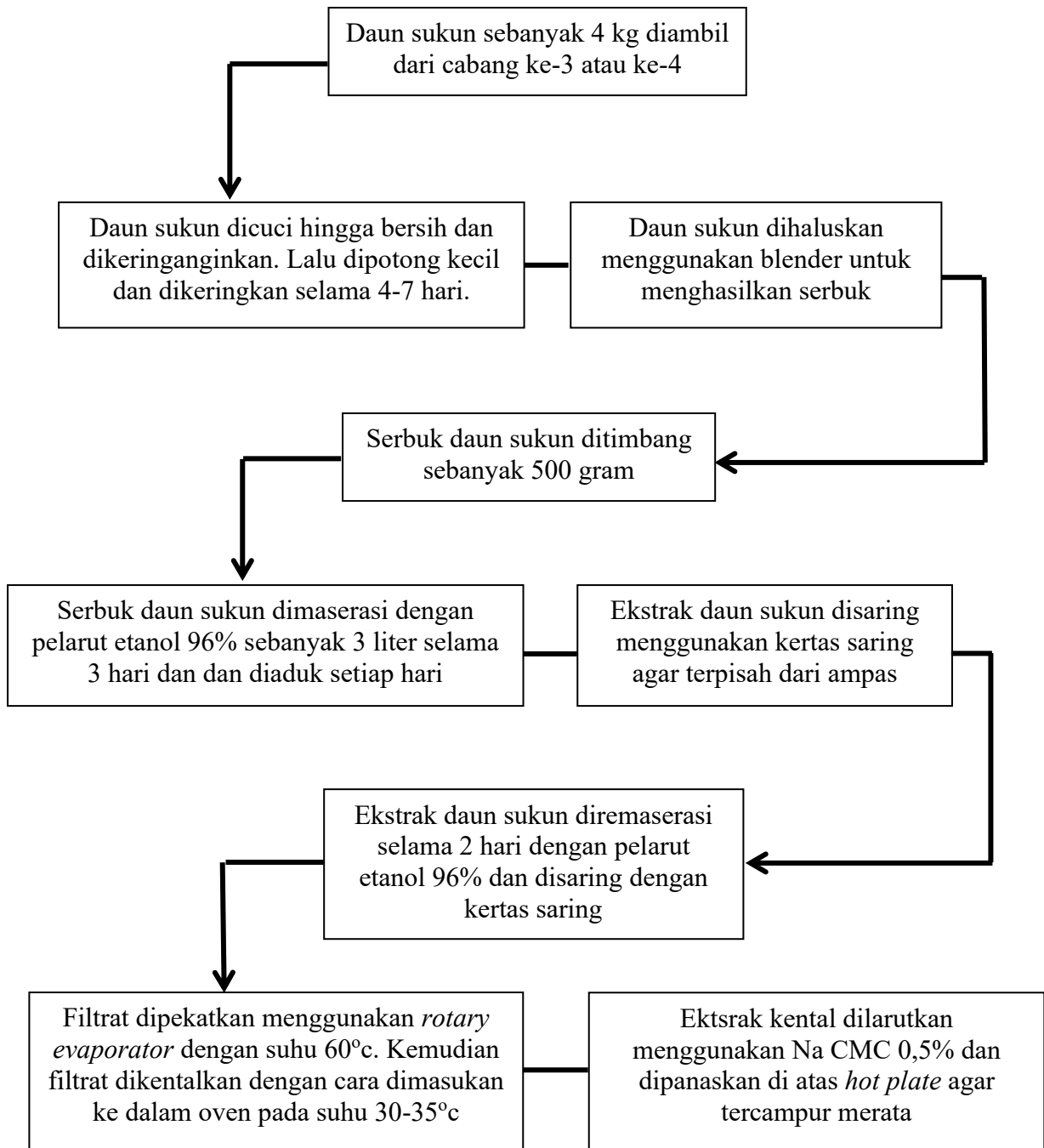
Data warna dan permukaan hati dianalisis secara deskriptif sedangkan data *Hepatosomatic Index* (HSI) dan skoring histologi dianalisis secara kuantitatif menggunakan *software* uji statistik SPSS versi 25.

Data *Hepatosomatic Index* (HSI) dianalisis menggunakan uji normalitas yang dilanjutkan dengan uji ANOVA (*Analysis of Variance*) pada tingkat kepercayaan 95%. Jika terdapat perbedaan nyata ( $p < 0,05$ ) maka dilanjutkan dengan uji *Duncan*.

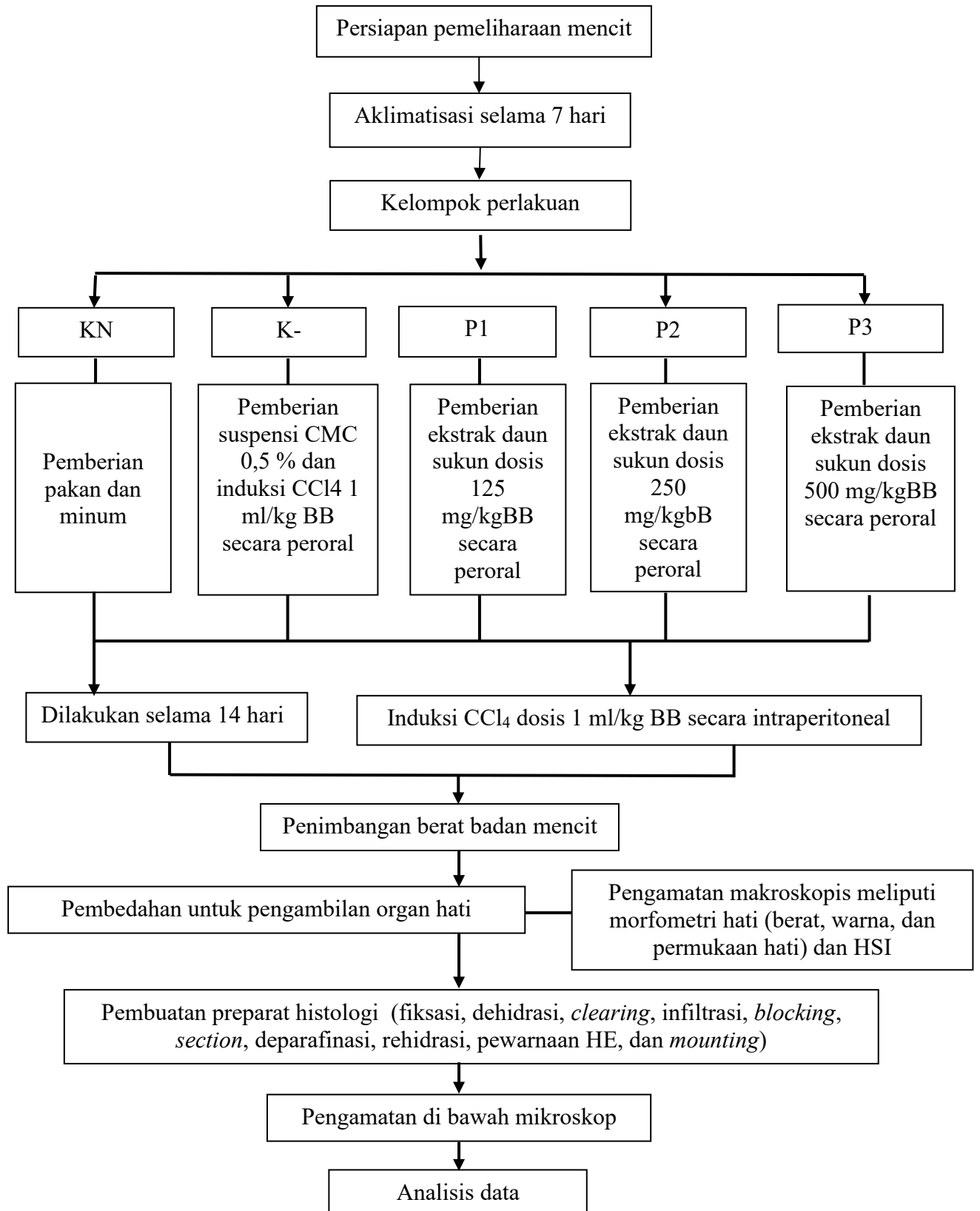
Data hasil skoring histologi hati dianalisis menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis*. Apabila terdapat perbedaan nyata ( $p < 0,05$ ) maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

### 3.6.10 Diagram Alir Penelitian

Diagram alir pada penelitian ini adalah sebagai berikut



Gambar 16. Diagram alir pembuatan ekstrak daun sukun.



Gambar 17. Diagram alir penelitian.

## **V. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun sukun dengan dosis 500 mg/kgBB mampu memperbaiki kerusakan hati yang diinduksi CCl<sub>4</sub> ditandai dengan penurunan kerusakan sel secara histologi.

### **5.2 Saran**

Dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan waktu pemberian ekstrak daun sukun yang lebih lama dan variasi dosis yang lebih tinggi serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek daun sukun terhadap pemeriksaan kadar gula darah, kadar malondialdehida (MDA) dan ekspresi gen pada hati mencit yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adikara, I., P., A., dan Winaya, I., B., O. 2013. Studi Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Kedondong (*Spondias dulcis* G.Forst) Secara Oral. *Buletin Veteriner Udayana*, 5 (2) :107-113.
- Agung, N. 2017. *Buku Ajar Teknologi Bahan Alam*. University Press. Lambung Mangkurat.
- Ahmad, H., H., dan Fahmi, N. 2017. Efektivitas Daun dan Bunga Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai Anti Nyamuk Elektrik dalam Membunuh Nyamuk *Aedes aegypti*. *Jurnal Sulolipu*, 17 (11).
- Alamsyah, Chaasani S., Widodo J.W., Nasihul T., Chodidjah dan Sumarawati T., 2021, Pengaruh Ekstrak Propolis (Metode CMCE) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Degenerasi Tubulus Renalis. *Jurnal Litbang Edusaintech*, 2 (1) : 1–7.
- Alifa, N. L., 2021. Pengaruh Perbedaan Pelarut terhadap Aktivitas Diuretik Ekstrak Buah Sukun (*Artocarpus altilis* F.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Skripsi*. Politeknik Harapan Bersama : Tegal.
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D., G., Lighfoot, D., A. 2017. Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants*, 6 (42) : 1-23.
- Andayani S., Suprastyani, H., dan Masfiah, I. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kasar Kulit Buah Naga (*Hylocereus costaricensis*) Terhadap Histopatologi Hati Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) yang Terinfeksi *Aeromonas hydrophil*. *Journal of Fisheries and Marine*, 3(2) : 149-159
- Anggraeny, E., Tjdanrakirana, dan Nur, D. 2014. Pengaruh Pemberian Filtrat Tuage Kacang Hijau Terhadap Histologi Hepar Mencit yang Terpapar MSG. *Jurnal Lenterabio*, 3 (3) : 186-191.
- Anto, E., J. dan Prasetiani, L., D. 2022. *Monograf Khasiat Daun Kenikir (Cosmos caudatus) untuk Hati (Liver)*. Yayasan Wiyata Bestari Samasta. Cirebon.



- Arbastutie, Y., dan Mufilhati. 2008. Isolasi dan Uji Aktivitas Kandungan Kimia Bioaktif dari Biji Duku (*Lansium domesticum* Corr). *Indonesian Journal*, 10 (2) : 70-86.
- Arief, H., dan Widodo, M. A., 2018. Peranan Stres Oksidatif pada Proses Penyembuhan Luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5 (2) : 22-29.
- Arrington, L., R. 1972. *Introductory Laboratory Animal Science, the Breeding, Care and Management of Experimental Animal*. The Interstate Printers and Publisers, Inc. Denville.
- Atmaja, K., J., W., Sari, S., P., dan Azizahwati. 2010. Efek Hepatoprotektif Infus Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) Terhadap kerusakan Hati Tikus yang Diinduksi dengan Karbon Tetraklorida. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 7 (2) : 27-42.
- Azmi, F. 2016. Anatomi dan Histologi Hepar. *Jurnal Kedokteran*, 1 (2) : 118-224.
- Barata, I., K., and Merdana I., M. 2018. The Pharmacodynamic Profile of Propolis and Paracetamol On White Rats (*Rattus norvegicus*). *Prosiding Musyawarah Nasional ke-III Asosiasi Farmakologi dan Farmasi Veteriner Indonesia*, 12-21.
- Barouki, R., Samson, M., Blanc, E. B., Colombo, M., Zucman-Rossi, J., Lazaridis, K. N., Miller, G. W., and Coumoul, X. 2023. The Exposome and Liver Disease - How Environmental Factors Affect Liver Health. *Journal of Hepatology*, 79 (2) : 492-505.
- Bria, M., D. 2024. Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana Abses Hepar Piogenik pada Rumah Sakit Perifer: Sebuah Laporan Kasus. *Jurnal Sehat Indonesia (JUSINDO)*, 6 (02) : 603-609.
- Brunt, E., M. Gouw, A., S., H., Hubscher, S., G., Tiniakos, D., G., Bedossa, P., Burt, A., D., Callea, F., Clouston, A., D., Dienes, H., P., Goodman, Z., D., Roberts, E., A., Roskams, T., Terracciano, L., Torbenson, M., S., and Wanless, I., R. 2014. Pathology of the Liver Sinusoids. *Histopathology*, 64 (7) : 907-920.
- Chen, Y., Y. and Yeh, M., M. 2020. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review with Clinical and Pathological Correlation. *Journal of the Formosan Medical Association*.
- Dewi, N., D., M., A., Wiratmini, N., I., dan Sudirga, S., K. 2021. Gambaran Histologi Hati dan Ginjal Mencit Terinduksi CCl<sub>4</sub>. *Jurnal Biologi Udayana*, 26 (1) : 21-31.
- Devarbhavi, H., Asrani, S., K., Arab, J., P., Nartey, Y., A., Pose, E., Kamath, P., S., and Shah, H. A. 2023. Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 13 (2) : 275-293.

- Dianda, T., P. dan Suharti, P., H. 2022. Pengaruh Waktu dan Kadar Etanol Pada Maserasi Lidah Buaya Terhadap Antiseptik Hand Sanitizer Gel. *Jurnal Teknologi Separasi*, 8 (4) : 1000-1008.
- Dimpudus, S., A. 2017. Formulasi Sediaan Sabun Cair Antiseptik Ekstrak Etanol Bunga Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) dan Uji Efektivitasnya Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara *in vitro*. *Pharmacon*, 6 (3).
- Dipiro, J., T., Dipiro, C., V., Wells, B., G., and Scwinghammer, T., L. 2017. *Pharmacotherapy Handbook Tenth Edition*. McGraw-Hill Company. USA.
- EL Sayed, H., E., S., A., Morsy, L., E., S., Emara, T., M., A., and Galhom, R., A. 2019. Effect of Carbon Tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) on Liver in Adult Albino Rats: Histological Study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 76 (6) : 4254-4261.
- Eroschenko, V., P. 2013. *Atlas Histologi Diflore dengan Korelasi Fungsional*. EGC. Jakarta.
- Estalansa, H., Yuniastuti, E., dan Hartati, S. 2018. The Diversity Of Breadfruit Plants (*Artocarpus altilis*) Based on Morphological Characters. *Agrotechnology Research Journal*, 2 (2) : 80-85.
- Fahmi, M., Fahmiral, Y., Aliza, D., Budiman, H., dan Hambala, M. 2015. Gambaran Histopatologis Hati Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinfeksi *Trypanosoma evansi* Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloh (*Salix tetrasperma* Roxb.) *Jurnal Medika Veterina*, 9 (2) : 141-145.
- Faizah, Z., Yuliawati., T., H., Rimbun, Susanto, J., and Hendarto, H. 2025. Non-Linear Histological Alteration in The Duodenum, Hepar, and Renal Mice Following Oral Aluminium Exposure at Varying Doses. *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies*, 8 (2) : 1642-1650.
- Fakhrudin, N., Pertiwi, K., K., Takubessi, M., I, Susiani, E., F, Nurrochmad, A., Widyarini, S., Sudarmanto, A., Nugroho, A., A., and Wahyuono, S. 2020. A Geranylated Chalcone with Antiplatelet Activity from the Leaves of Breadfruit (*Artocarpus altilis*). *Pharmacia*, 67 (4) : 173-180.
- Fakhruzy, F. 2020. Optimalisasi Metode Maserasi Untuk Ekstraksi Tanin Rendemen Tinggi. *Menara Ilmu: Jurnal Penelitian dan Kajian Ilmiah*, 14 (2).
- Fortes, R., C. 2017. Nutritional Implications in Chronic Liver Disease. *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*, 3 (5) : 00071.
- Fouw, J. D., and World Health Organization. 1999. *Carbon Tetrachloride*. World Health Organization.

- Galleano, M., Verstraeten, S., V., Oteiza, P., I., and Fraga, C., G. 2010. Antioxidant Actions of Flavonoid: Thermodynamic and Kinetic Analysis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501 (1) : 23-30.
- Gupta, N., Gupta, D., K., and Sharma, P., K. 2017. Condition Factor and Organosomatic Indices of Parasitized *Rattus rattus* as Indicators of Host Health. *Journal of Parasitic Diseases*, 41 (1) : 21-28.
- Hakim, E., H., Achmad, S., A., Juliawaty, L., D., Makmur, L., Syah, Y. M., Aimi, N., Kitajima, M., Takayama, H., and Ghisalberti, E., L. 2006. Prenylated Flavonoids and Related Compounds of the Indonesian *Artocarpus* (Moraceae). *Journal of Natural Medicines*, 60 (3) : 161-184.
- Handoyo, D., L., Y. 2020. Pengaruh Lama Waktu Maserasi (Perendaman) Terhadap Kekentalan Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*). *Jurnal Farmasi Tinctura*, 2 (1) : 34-41.
- Hassan, H. A. 2018. *The Liver: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Elsevier Inc.
- Ho, E., Van Hees, S., Goethals, S., Smits, E., Huizing, M., Francque, S., De Winter, B., Michielsen, P., and Vanwolleghem, T. 2019. Biobanking for Viral Hepatitis Research. *Frontiers in Medicine*, 6 : 1-8.
- Ifmaily. 2018. Penetapan Kadar Pati Pada Buah Sukun (*Artocarpus altitis* L.) dengan Metode *Luff Schoorl*. *Chempublish Journal*, 3 (1) : 1-10.
- Indratama, D., dan Yenita. 2019. Uji Efektivitas Antibiotik Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Pandu Husada*, 1 (1) : 61-65.
- Islam, M., A., Mamun, M., A., A., Faruk, M., Islam., M., T., U., Alam., M., N., Rahman, A., T., Reza, H., M., and Alam., H., A. 2020. Astaxanthin Ameliorates Hepatic Damage and Oxidative Stress in Carbon Tetraachloride-administered Rats.
- Jevas, O., C. 2017. Physiology of the Liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 16 (2) : 56-71.
- Khalil, I., Ghani, M., Khan, M. R., and Akbar, F. 2020. Evaluation of Biological Activities and in Vivo Amelioration of CCl<sub>4</sub> Induced Toxicity in Lung and Kidney with *Abutilon pannosum* (G.Forst.) Schltdl. in Rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 249 : 112395.
- Khalili, M., and Burman, B. 2014. *Liver Disease Pathophysiology of Disease: An Introduction To Clinical Medicine, Ed. 7th*. The McGraw-Hill Companies. USA.

- Kodariah, L., Maulana, W., Purwaeni, Fadilah, T.I., dan Murtafiah, N. 2022. Pengaruh Rebusan Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Histologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Prosiding Basic and Applied Medical Science Conference (BAMS-Co)*, 9-19.
- Kristiana, R., Pradini, A., dan Kusumaningsih, M., I. 2021. Efek Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Hepar Mencit Jantan (*Mus musculus*) Galur DDY Pada Uji Toksisitas Akut. *Medika Katika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 4 (5) : 493-506.
- Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S., L. 2012. *Buku Ajar Patologi*. EGC. Jakarta.
- Kurniawan, I., W., A., Y., Wiratmini, N., I., dan Sudatri, N., W. 2014. Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang diberi Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*). *Jurnal Simbiosis*, 2 (2) : 226-235.
- Lailatul, N., F., Diana, L., Y., dan Mudjiwijono, H. 2015. Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat Terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 1. *Jurnal Kedokteran Barawijaya*, 28 (3) : 170-177.
- Laksmiawati, D., R., Kartika, D., dan Widowati, W. 2022. *Empon-Empon Pelindung Hepar*. Mega Press Nusantara. Sumedang.
- Legorreta-Herrera, M. 2018. 'Sex-Associated differential mRNA expression of cytokines and its regulation by sex steroids in different brain regions in a plasmodium berghei ANKA model of Cerebral Malaria'. *Mediators of Inflammation*.
- Lestari, A., S., P. dan Mulyono, A. 2011. Analisis Citra Ginjal untuk Identifikasi Sel Piknosis dan Sel Nekrosis. *Jurnal Neutrino*, 4 (1) : 48-66.
- Li, W., Chang, N., and Li, L. 2022. Heterogeneity and Function of Kupffer Cells in Liver Injury. *Frontiers in Immunology*, 13.
- Lowe, J., and Anderson, P. 2015. *Stevens and Lowe's Human Histology* (4<sup>th</sup>, Vol.). Elsevier.
- Lubis, N. dan Mutia, H. Z. N. A., 2018. Pengabdian Masyarakat Pemanfaatan Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai Minuman Kesehatan di Kelurahan Tanjung Selamat-Kotamadya Medan. *Journal of Animal Science and Agronomy Pasca Budi*, 3 (1) : 18-21.
- Lukistyowati, I. 2012. Studi Efektifitas Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) untuk Mencegah Penyakit Edwardsiellosis pada Ikan Patin (*Pangius hypophthalmus*). *Jurnal Berkala Perikanan*, 40 (2) : 56-74.
- Mahadevan, V. 2020. Anatomy of the Liver. *Surgery*, 38 (8) : 427-31.

- Maharani, E., T., W., Mukaromah, A. H., and Farabi, M., Z. 2014. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sukun Kering (*Artocarpus altilis*). Prosiding Seimnar Nasional dan Internasional Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Mainasara M., M. and Bakar M., F., A. 2019. Phytochemical Constituents, Antioxidant and Antiproliferative Properties of *Artocarpus altilis* (Sukun) from Endau Rompin, Johor, Malaysia. *Science World Journal*, 14 (3) : 124-35.
- Mak, K., I., and Shin, W., W. 2020. Hepatic Sinusoids Versus Central Veins: Structure, Markers, Angiocrines, and Roles in Liver Regeneration and Homeostasis. *The Anatomical Record*, 304 (8) : 1661-1691.
- Makiyah, A., Khumaisah, L. L. 2018. Studi Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar yang Diinduksi Aspirin Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl) Selama 7 Hari. *Artikel Penelitian*, 50 (2) : 93-101.
- Makmun, Pertiwi, N., Ardi, M. 2022. Potensi Daun Sukun Sebagai Obat Tradisional dan Pengembangan Kewirausahaan di Sulawesi Selatan. *Seminar Nasional Dies Natalis UNM Ke-61*, 4 (1) : 1-6.
- Marjoni, M., H. 2022. Potensi Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Sukun (*Artocarpus altilis*). CV. Resitasi Pustaka. Depok.
- Marks, D., B, Mark, A., D, dan Smith C., M. 2013. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. EGC. Jakarta.
- Maulina, M. 2018. *Zat-zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hati*. UNIMAL PRESS. Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe.
- Mehta P, and Reddivari, A., K., R. 2021. *Hepatitis*. StatPearls Publishing. *Treasure Island*.
- Meidiansyah, R., dan Herdayati, M. 2024. Risiko Kanker Hati pada Pasien dengan Penyakit Hati (Analisis Data Sampel BPJS Tahun 2019-2021). *Jurnal Kesehatan Masyarakat Mulawarman (JKMM)*, 6 (1) : 13-23.
- Mescher, A., L. 2016. *Histologi Dasar Juqueira*. Ed. 14. EGC. Jakarta.
- Mescher, A.L.(Ed.). 2021. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*, 16e. McGraw Hill. Diakses pada 19 Juni 2025, dari <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3047&sectionid=255122131>.
- Mudiana, I., W., Sudisma, G., N., Setiasih, N., L., E., dan Sudira, I., Y. 2023. Gambaran Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Ekstrak Bunga Kecubung (*Datura metel* L.) Sebagai Anestesi. *Acta Veterinaria Indonesiana*, 11 (2) : 102-108.

- Mujahidah, L., A., Kadarullah, O., Romdhoni, M., F., dan Bahar, Y. 2024. Fenomena Hormesis *Nigella sativa* pada Mukositis Oral: Literature Review. *Jurnal Implementa Husada*, 5 (4) : 266-274.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan idenstifikasi Senyawa. *Jurnal Kesehatan*, 7 (2) : 361-367.
- Mumtazah, D., F., Busman, H., Kanedi, M. and Pratami, G., D. 2021. A Modified High-Fat Diet and Its Effect on Histopathological Features of Mice Liver as an Alternative Diet For Animal Model of Liver Cell Damage. *BIOGENESIS: Jurnal Ilmiah Biologi*, 9 (2) : 171-177.
- Mutia, F., Hadi, R., S., dan Arifandi, F. 2022. Pengaruh Fermentasi Madu Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus yang Diinduksi Cisplatin dan Tinjauannya Menurut Islam. *Junior Medical Jurnal*, 1 (2) : 197-205.
- Mutiarahmi, C., N., Hartady, T., and Lesmana, R. 2021. Use of Mice as Experimental Animals in Laboratories that Refer to the principles of Animal Welfare: A Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10 (1) : 134-145.
- Nayeem, N., and Sushmita, S. 2013. *Artocarpus altilis*: Over View of a Plant Which is Referred to as Breadfruit. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*, 3(5) : 1-3.
- Nazarudin Z., Muhimmah I. dan Fidiansingih I. 2017. Segmentasi Citra Untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati Secara Histologi. *Seminar Nasional Informatika Medis (SNIMed)* VIII, 15 : 15–21.
- Noviasari, S., Rahma, Y., H., Nilda., C., dan Safriani, N. 2023. Peluang dan Potensi Sukun (*Artocarpus altilis*) Sebagai *Ingredient* Pangan. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pertanian*, 8 (1) : 221-229.
- Nurfitri, M., M., Edwin de, Q., dan Olie S., D. 2021. Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq.) Terhadap Tikus Putih Jantan. *Jurnal Pharmacon*, 10 (4) : 1155-1161.
- Nurwananda, S., S., dan Sulaiman, R. 2022. Aplikasi Himpunan Fuzzy Intuitionistik Dalam Diagnosa Penyakit Hepatitis Menggunakan *Extended Hausdorff Distance*. *Jurnal Ilmiah Matematika*, 10 (01) : 41-49.
- Nussa, O., R., P., A., Kurnianto, A., and Sigit, M. 2024. Histopathological Changes of the Liver in Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Exposed to Conventional and Herbal Cigarette Smoke. *Jurnal Medika Veterinaria*, 18 (1) : 1-6.
- Ojeaburu, S., I. and Oriakhi, K. 2021. Hepatoprotective, Antioxidant and Anti-Inflammatory Potentials of Gallic Acid n Carbon Tetachloride-Induced Hepatic Damage in istar Rats. *Toxicology Reports*, 8 : 177-185.

- Oktavia, S., Cylia, W., P., dan Helmi, A. 2015. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) Terhadap Kerusakan Hati yang Diinduksi CCl<sub>4</sub>. *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop "Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik*.
- Ovalle, W., and Nahirney, P. 2013. *Netter's Essential Histology* (2<sup>nd</sup> ed.). Elsevier.
- Pamungkas, M., A., S., Kesaulya, H., dan Jambormias, E. 2023. Keragaman Morfologi Sukun (*Artocarpus altilis* Park. Fosberg) di Kecamatan Teluk Ambon. *Jurnal Agrosilvopasture-Tech*, 2 (2) : 421-428.
- Panjaitan, R., G., P., Titin, dan Yuliana, Y., G., S. 2022. *Fisiologi Hati*. Wade Group. Ponorogo.
- Paulsen, F., and Waschke, J. 2018. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia*. Edisi 23. ECG. Jakarta.
- Pratama, M., P., Azanuddin, dan Pranata, A. 2019. Penerapan Sistem Pakar dengan Metode K-Neares Negihbor untuk Mendiagnosa Penyakit Kuning (*Jaundice* atau *Ikterus*). *Jurnal Cyber Tech*, 1-12.
- Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan. 2016. *Penggunaan dan Penanganan Hewan Coba Rodensia dalam Penelitian Sesuai dengan Kesejahteraan Hewan*. Kementrian Peternakan. Bogor.
- Putri, F., M. 2023. *Fisiologi dan Anatomi Manusia*. Anak Hebat Indonesia. Yogyakarta.
- Rafsanjani, R., G., Hidayat, N., dan Dewi, R., K. 2018. Diagnosis Penyakit Hati Menggunakan Metode *Naive Bayes* dan *Certainty Factor*. *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*, 2 (11) : 4478-4482.
- Rahmah, F., Febriani, H., dan Rasyidah. 2021. Uji Efektifitas Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium chinense* G. Don.) Terhadap Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) Diabeter Melitus. *BEST Journal (Biology Education, Science and Technology)*, 4 (2) : 7-13.
- Rejeki, P., S., Putri, E., A., C., dan Prasetya, R., E. 2018. *Ovariectomi Pada Tikus dan Mencit*. Airlangga University Press: Surabaya.
- Ringgi, T., N., Sitompul, Y., Y., Amalo, F., A., dan Winarso, A. 2023. Gambaran Patologi Anatomi dan Histopatologi Organ Visceral Kambing Kacang (*Capra aegagrus hircus*) yang Terinfeksi Sistiserkus. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 6 (24) : 1-12.
- Riyani, C. 2016. Efektifitas Metode Pengeringan Pada Pembuatan Simplisia akar Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia Radix*). *Jurnal Sains dan Terapan Politeknik Hasnur*, 4(1) : 20-26.

- Rizkyana, R., Sukarsa, Widodo, P., dan Palupi, D. 2022. Keanekaragaman Morfologis Sukun [*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg. var. non-semiferus] di Daerah Banyumas. *BioEksakta: Jurnal Ilmiah Biologi Unsoed*, 4 (3) : 167-173.
- Robbins, S., L., dan Kumar, V. 1992. *Buku Ajar Patologi I*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Surabaya.
- Rosa, L., C., D., L., Goicoechea, L., Torres, S., Garcia-Ruiz, C., and Fernandez-Cheha, J., C. 2022. Role of Stress in Liver Disorders. *Livers*, 2 (4) : 283-314.
- Rosida, M. 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*, 12 (1) : 123-131.
- Rudini, M., Kiswanto, E., dan Yudistiro, M., K. 2021. Pengaruh Ekstrak Daun Bidara (*Zizipus mauritiana*) Terhadap Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diberi Alkohol. *Organism*, 1(2) : 1-8.
- Santoso, P., dan Yuda, P., E., S., K. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etil Asetat Buah Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2 (2) : 28-33.
- Sapitri, A., Asfianti, V., dan Marbun, E. D. 2022. Pengelolaan Tanaman Herbal Menjadi Simplisia Sebagai Obat Tradisional. *Jurnal Abdimas Mutiara*, 3 (1) : 94–102.
- Saputri, K. A., dan Yudhono, D, T. 2022. Manajemen Jalan Nafas Pasien Hepatocellular Carcinoma dengan Masalah Pola Nafas Tidak Efektif. *Jurnal Keperawatan Merdeka*, 2 (2).
- Sari, M., dan Nawawi. 2023. Hepatoprotektif Ekstrak Batang Bajakah (*Spatholobus littoralis* Hassk) Induksi Tetraclorida (CCL<sub>4</sub>). *Bioedisains: Jurnal Pendidikan Biologi dan Sains*, 6 (3) : 492-500.
- Schunke, M., Schulte, E., Schumacher, U. 2017. Prometheus Atlas Anatomi Manusia organ Dalam. Ed. 3. EGC. Jakarta.
- Sediarso, S., Saputra, E , dan Efendi, K. 2018. Ekstrak Biji Petai (*Parkia speciosa*) Sebagai Hepatoprotektor Berdasarkan Kadar SGPT, SGOT dan Histologi Hati Tikus Putih Jantan yang Diinduksi CCl<sub>4</sub>. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 10 (2) : 181-189.
- Shetty, S., Lalor, P., F., and Adams, D., H. Liver Sinusoidal Endothelial Cells – Gatekeepers of Hepatic Immunity. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15 (9) : 55-67.
- Sijid S., A, Muthiadin C., Zulkarnain, Hidayat A., S, dan Amelia, R., R. 2020. Pengaruh Pemberian Tuak Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit



- (*Mus musculus*) ICR Jantan. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*, 11(2) : 193-205.
- Snell, R., S. 2012. Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem. EGC. Jakarta.
- Solichah, A., I., Anwar, K., Rohman, A., dan Fakhrudin, N. Review Artikel: Profil Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Tumbuhan Genus *Artocarpus* di Indonesia. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 9 (2) : 443-460.
- Sumadji, A., R., Ganjari, L., E., Nugroho, C., A., dan Purwaningsih, E. 2022. Variasi Morfologi Sukun *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg di Kota Bekasi. *Jurnal Biologi dan Pembelajarannya (JBP)*, 9 (2) : 76-85.
- Susilo, J., Purwanto, B., Doewes, M., and Indarto, D. 2024. The Protective Effect of *Artocarpus altilis* Leaf Extraxt on Rat Model of Diethylene Glycol-Induced Heatotoxicity. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 35 (2) : 315-324.
- Suvarna, S.K., Layton, C., Bancroft, J.D. 2013. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 7th edition. Queen's Medical Centre. Nottingham, UK.
- Syamsul, E., S., Amanda, N., A., dan Lestari, D. 2020. Perbandingan Ekstrak Lamur *Aquilaria malaccensis* dengan Metode Maserasi dan Refluks. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2 (2) : 97-104.
- Taek, A., Y., Ndaong, N., A., dan Gaina, C., A. 2020. Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Pasca Pemberian Ekstrak Infusa Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Lokal NTT. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3 (2) : 89-96.
- Tamad, F., S., U., Hidayat, Z., S., dan Sulistyio, H. 2011. Gambaran Histopatologi Hepatosit Tikus Putih Setelah Pemberian Jintan Hitam Dosis 500 mg/kgbb, 1000 mg/kgbb, dan 1500 mg/kgbb Selama 21 Hari (Subkronik). *Mandala of Helath*, 5 (3) : 1-5.
- Tandi, J., Rizky, M., Mariani, R., dan Alan, F. 2017. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Kolesterol Total, dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia Diabetes. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1 (8) : 384-396.
- Tappi, E., S., Lintong, P., dan Loho, L., L. 2013. Gambar Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diberikan Jus Tomat (*Solanum lycopersicum*) Pasca Kerusakan Hati Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 1 (3) : 1126-1130.
- Thi, N., Mai, T., Nguyen, X., Hai, X., N., Hoang, P., Nguyen, P., Trong, P., N., H., and Nhan, N., T. 2012. Phytochemistry Letters Three new Geranyl

- Aurones from the Leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry Letters*, 5 (3) : 647-650.
- Triyanti, S., B., Lestari, F., P., Fitriana, P., A., N., Rostiana, H., R., Silalahi, D., D., Syalsabina, T., D., Putri, R., Y., dan Saputra, I., S. 2025. Pengaruh Metode Ekstraksi Maserasi, Sonikasi, dan Sokletasi Terhadap Nilai Rendemen Sampel Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*, 8 (1) : 71-78.
- Weber, L., W., D., Boll, M., B., and Stampfl, A. 2003. Hepatoxycity and Mechanism of Action of Halo-alkanes: Carbon Tetrachloride as a Toxycology Model. *Critical Reviewa in Toxycology*, 33 (2) : 105-136.
- Wendersteyt, N., V., Wewengkang, D., S., dan Abdullah, S. S. 2021. Uji Aktivitas Antimikroba dari Ekstrak dan Fraksi Ascidian herdmania momus dari Perairan Pulau Bangka Likupang Terhadap Pertumbuhan Mikroba *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* dan *Candida albicans*. *Jurnal Pharmacon*, 10 (1) : 706-712.
- Westbrook, R., H., Dusheiko, G., and Williamson. 2016. Pregnancy and Liver Disease. *Journal of Hepatology*, 64 : 933-945.
- Wu, J., Chen, J., Li, Y., Liu, J., and Wang, Y. 2024. Global Burden and Temporal Trend of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*, 24 (1) : 17948.
- Yuniwati, M., Tanadi, K., Andaka, G., dan Kusmartono, B. 2019. Pengaruh Waktu, Suhu dan Kecepatan Pengadukan Terhadap Proses Pengambilan Tannin dari Pinang. *Jurnal Teknologi*, 12 (2) : 109-115.
- Yustitia, P., Rohmani, A., dan Nugraheni, D., M. 2021. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Floret Pisang Raja (Studi Histopatologi Hepar Tikus Wistar dengan Paparan Etanol). *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 29 (2) : 74-82.
- Yusuf, M., Al-Gizar, M., R., Rorrong, Y., A., A., Badaring, D., R., Aswanti, H., Ayu, S., M., Nurazizah, Dzalsabila, A., Ahyar, M., Wulan, W., Putri, M., J., dan Arisma, W., F. 2022. *Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan*. Jurusan Biologi FMIPA UNM. Makassar.
- Yuwono, T. 2020. *Pembangunan Pertanian-Membangun Kemandirian Pangan dalam Masa Bencana dan Pandemi*. Lily Publisher. Yogyakarta.
- Zhou, W., C., Zhang, Q., B., Qiao, L. 2014. Pathogenesis of Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastrology*, 20 (23) : 7312–7324.