

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Ginjal Mencit

Emil Salim^{1*}, Puteri Nigie Kemala Dewi², Herawaty Ginting³

¹Departemen Farmakologi dan Klinik/Komunitas Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20222, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20222, Indonesia

³Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20222, Indonesia

*Corresponding Author: emil.salim@usu.ac.id

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 September 2023

Revised 13 October 2023

Accepted 25 December 2023

Available online 27 December 2023

E-ISSN: 2620-3731

P-ISSN: 2615-6199

How to cite:

Salim E, Dewi PNK and Ginting H. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Ginjal Mencit. Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2023 Dec 27 ;6(2):34-46.

ABSTRACT

pada organ ginjal pada dosis 1500 dan 2000 mg/kg bb dan hasil LD₅₀ adalah 1819 mg/kg bb yang menunjukkan kategori toksik ringan. Ekstrak etanol daun Sirsak memiliki efek toksik ringan pada mencit.

Kata Kunci: Toksisitas akut, daun sirsak, histopatologi ginjal, LD₅₀

1. Pendahuluan

Penggunaan bahan-bahan alami asal tumbuhan (herbal) untuk mengobati berbagai penyakit sebenarnya bukan merupakan hal yang baru bagi masyarakat di Indonesia. Meskipun sempat tergeser oleh adanya modernisasi di bidang kesehatan, tetapi pada kenyataannya obat-obatan herbal tak kalah ampuh untuk mengobati penyakit. Obat-obatan herbal cenderung lebih aman karena tidak memberikan efek samping negatif yang terlalu besar bagi tubuh. Obat-obatan herbal juga cenderung lebih murah. Tidak mengherankan bila tren obat-obatan herbal kembali marak di kalangan masyarakat Indonesia [1].

Sirsak merupakan tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun jika kondisi air tanah terpenuhi selama pertumbuhannya. Tanaman ini berasal dari daerah tropis di Benua Amerika, yaitu Hutan Amazon (Amerika Selatan), Karibia, dan Amerika Tengah. Tanaman sirsak memiliki nama spesies *Annona muricata* L., merupakan salah satu tanaman dari kelas *Dicotyledonae*, keluarga *Annonaceae*, dan genus *Annona*. Nama sirsak sendiri berasal dari bahasa Belanda yaitu *Zuurzak* yang berarti "kantong asam" [2]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki efek nefroprotektif [3-4], imunomodulator [5], antidiabetes [6], antinflamasi [7], menurunkan kadar asam urat [8] dan kolesterol [9]. Kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam daun sirsak diantaranya adalah alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, terpenoid, tanin dan polifenol [10].

Telah banyak dilakukan penelitian efek farmakologis dari daun sirsak [5-9], perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui keamanan dari daun sirsak. Uji toksisitas akut adalah salah satu uji praklinik yang penting untuk menentukan efek toksik suatu senyawa yang akan terjadi pada waktu yang singkat setelah pemberiannya dalam takaran tertentu [11]. Prinsip uji toksisitas akut oral yaitu, sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian [12]. Tujuan uji toksisitas akut adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran dan kepekaan spesies dan untuk memperoleh nilai LD₅₀ suatu bahan/sediaan dan penentuan penggolongannya dalam pelabelan [12]. Tujuan lain dilakukannya uji toksisitas akut yaitu untuk mengetahui hubungan antara dosis dengan timbulnya efek seperti perubahan perilaku, koma, dan kematian, mengetahui gejala-gejala toksisitas akut sehingga bermanfaat untuk membantu diagnosis adanya kasus keracunan dan untuk memenuhi persyaratan regulasi jika zat uji akan dikembangkan menjadi obat [13].

Ginjal merupakan salah satu organ vital yang berfungsi sebagai pembentukan urin, mengatur keseimbangan asam basa, mengatur produksi eritrosit, sintesis glukosa, mengatur keseimbangan air dan urin dan keseimbangan elektrolit. Fungsi ginjal dapat menurun disebabkan karena salah satu faktor yaitu adanya penyakit pada organ ini. Pada berbagai

2.1. Bahan

Bahan tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.). Bahan kimia yang digunakan yaitu akuades (air suling), CMC-Na (Sodium Carbocymethyl Cellulose), formaldehid 37 %, NaH_2PO_4 , dan Na_2HPO_4 . Bahan yang digunakan untuk pembuatan preparat histopatologi adalah larutan hemotaksilin, larutan eosin, etanol 70%, etanol absolut, silol, parafin cair dan cairan perekat (DPX).

2.2 Hewan Penelitian

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) betina dan jantan sebanyak 50 ekor yaitu 25 ekor jantan dan 25 ekor betina dengan berat badan 20–30 g. Mencit diaklimatisasi terlebih dahulu selama 14 hari di dalam kandang, diberi makan pelet dan minum air suling.

2.3 Penyiapan Bahan Tumbuhan

2.3.1 Pengumpulan Bahan Tumbuhan

Pengumpulan bahan dilakukan secara purposif yaitu bahan tumbuhan diambil dari satu tempat saja tanpa membandingkan dengan tumbuhan yang sama dari daerah lain. Sampel yang digunakan adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang diperoleh dari Dusun 4, Desa Durin Tonggal, Kecamatan Pancur Batu, Kabupaten Deli Serdang, Provinsi Sumatera Utara.

2.3.2 Identifikasi Tumbuhan

Identifikasi tumbuhan daun sirsak dilakukan di Herbarium Medanese (MEDA), Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara.

2.3.3 Pembuatan Simplisia

Helai daun sirsak ke 4 dan 5 disortir dan dipisahkan antara tangkai dan daunnya, dibersihkan dari pengotor, dicuci bersih dengan air mengalir, ditiriskan lalu ditimbang beratnya sebagai berat basah, dirajang, kemudian dikeringkan di dalam lemari pengering hingga kering dan rapuh (mudah dipatahkan), ditimbang berat keringnya, selanjutnya simplisia kering diserbuk dengan blender dan disimpan dalam kantong plastik kering, diberi etiket kemudian disimpan di tempat yang terlindung dari cahaya matahari langsung.

2.4. Pemeriksaan Karakterisasi Simplisia

2.4.1. Pemeriksaan makroskopik

Pemeriksaan makroskopik dilakukan dengan mengamati bentuk, ukuran, warna, bau dan rasa dari daun sirsak segar dari simplisia.

2.4.2. Pemeriksaan mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik dilakukan terhadap serbuk simplisia daun sirsak. Serbuk simplisia dit

2.4.6. Penetapan kadar abu total

Sebanyak 2 g serbuk simplisia yang telah digerus dan ditimbang seksama dimasukkan dalam kurs porselin yang telah dipijar dan ditara, kemudian diratakan kurs dipijar perlahan, kemudian naikan suhu bertahap hingga 600°C sampai arang habis, jika arang masih tidak dapat dihilangkan, ditambahkan air panas, saring melalui kertas saring bebas abu. Pijarkan sisa dan kertas saring dalam kurs yang sama. Masukkan filtrat ke dalam kurs, uapkan, pijarkan hingga bobot tetap, timbang. Kadar abu dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan [16].

2.4.7. Penetapan kadar abu yang tidak larut dalam asam

Abu yang diperoleh dalam penetapan kadar abu total dididihkan dalam 25 ml asam klorida 2 N selama 5 menit, bagian yang tidak larut dalam asam dikumpulkan, disaring melalui kertas saring bebas abu dan dicuci dengan air panas, dipijarkan kemudian didinginkan dan ditimbang sampai bobot tetap. Kadar abu yang tidak larut dalam asam dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan [16].

2.5. Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dari serbuk simplisia meliputi pemeriksaan golongan senyawa alkaloida, glikosida, antrakuinon glikosida, flavanoida, saponin, dan steroida/triterpenoida [16].

2.6. Penyiapan ekstrak etanol daun sirsak

Sebanyak 900 g serbuk simplisia daun sirsak dimasukkan ke wadah kaca berwarna gelap, kemudian dituangi dengan etanol 96% sebanyak 6750 mL. Ditutup dan dibiarkan selama 5 hari dari terlindung cahaya sambil sering diaduk, diserkai dan diperas. Ampas dicuci dengan etanol 96% dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya selama 2 hari, selanjutnya disaring. Maserat etanol yang diperoleh diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada temperatur $\pm 40^\circ\text{C}$ sampai diperoleh ekstrak kental kemudian dipekatkan dengan pemanasan di penangas air pada temperatur $\pm 40^\circ\text{C}$.

2.7. Pengujian Efek Toksik

Pengujian efek toksisitas meliputi pembuatan EEDS, pengujian toksisitas akut meliputi gejala-gejala klinis, kematian hewan, LD₅₀, penimbangan berat badan, makropatologi dan histopatologi. Rekomendasi persetujuan etik penelitian diperoleh dari Komite Etik Penelitian Hewan FMIPA USU dengan nomor 00233/KEPH-FMIPA/2022.

2.9.3. Pengamatan Kematian Hewan

Mencit diamati kematiannya dari hari pertama sampai hari terakhir. Mencit yang mati setelah pemberian suspensi sediaan segera mungkin di bedah pada bagian perut secara melintang dan diambil organ ginjal. Hewan uji yang masih hidup sampai akhir terakhir, dikorbankan secara fisik dengan dislokasi leher, selanjutnya dibedah, ditimbang dan diambil organnya.

2.9.4. Penentuan LD_{50}

Penentuan LD_{50} dilakukan dengan metode Reed dan Muench [17]. Persamaan untuk mendapatkan LD_{50} yaitu :

$$h = \frac{50-a}{b-a}$$

$$i = \log \frac{k}{s}, g = h \times i, y = g + \log s, LD_{50} = \text{anti log } y$$

Dimana:

h: Ukuran jarak

a: Presentase kematian yang lebih kecil dan paling dekat dari 50%

b: Presentase kematian yang lebih besar dan paling dekat dari 50%

i: Kenaikan dosis

k: Dosis yang menyebabkan kematian yang lebih besar dan paling dekat dari 50%

s: Dosis yang menyebabkan kematian yang lebih kecil dan paling besar dari 50%

g: Hasil perkalian antara kematian dosis dengan ukuran jarak

y: Hasil penambahan antara g dan log s

2.9.5. Pengamatan Berat Organ Relatif

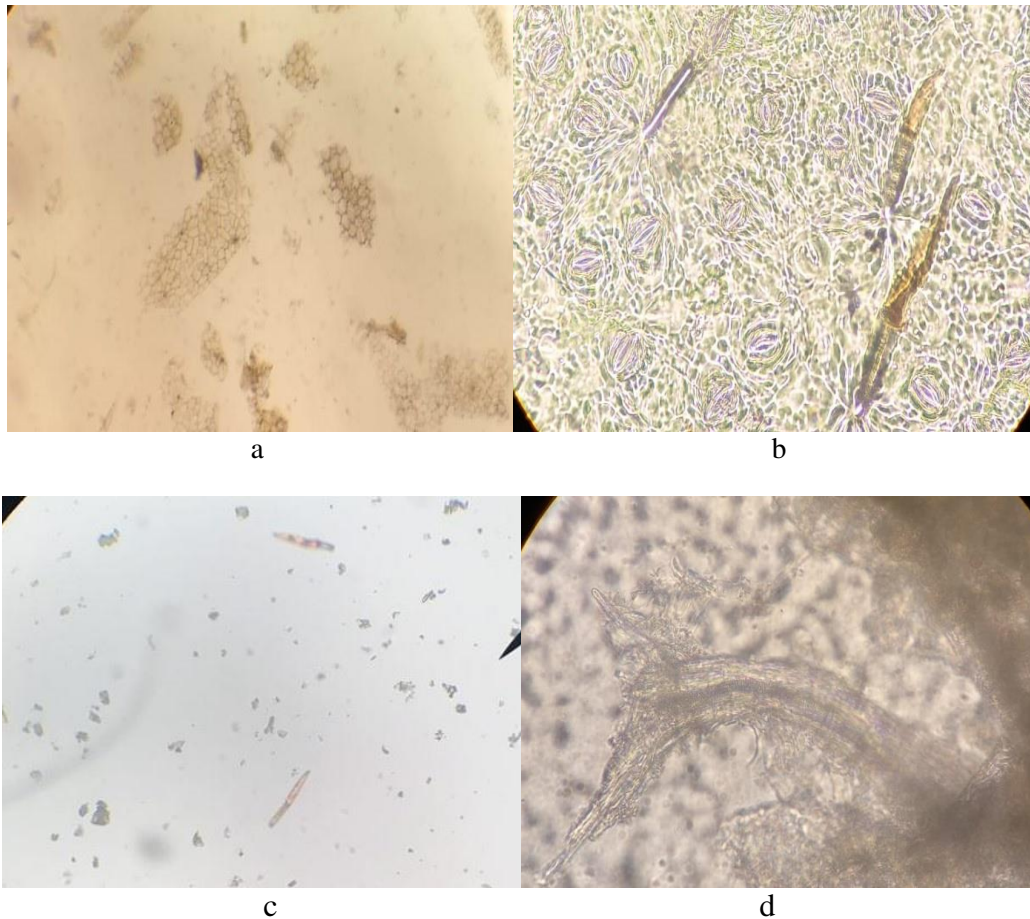
Organ ginjal dicuci dengan natrium klorida, dikeringkan terlebih dahulu dengan kertas penyerap dan ditimbang. Hasil yang dianalisis adalah berat organ relatif, yaitu berat organ dibagi berat badan.

2.9.6. Makropatologi Organ

Organ ginjal yang diamati secara visual yaitu mengamati warna, permukaan, bentuk, konsistensi organ. Perubahan warna menjadi salah satu parameter terjadinya efek toksik yang bertujuan mendapatkan informasi mengenai toksisitas zat uji yang

3.2.2. Hasil pemeriksaan mikroskopik serbuk simplisia

Hasil pemeriksaan mikroskopik serbuk simplisia daun sirsak yaitu adanya epidermis atas, rambut penutup, stomata tipe anomositik, pembuluh kayu dengan penebalan tangga. Hasil pemeriksaan mikroskopik serbuk simplisia daun sirsak dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mikroskopik serbuk simplisia daun sirsak (*Annona muricata* L.). (a) Epidermis atas, (b) Stomata tipe anomositik, (c) Rambut penutup, (d) Pembuluh kayu dengan penebalan tangga.

3.2.3. Hasil pemeriksaan karakteristik serbuk simplisia

Standarisasi suatu simplisia dan ekstrak adalah pemenuhan terhadap persyaratan sebagai bahan obat dan menjadi penetapan nilai untuk berbagai parameter produk [21]. Hasil pemeriksaan karakteristik serbuk simplisia daun sirsak dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan karakteristik simplisia daun sirsak

No.	Karakteristik simplisia	Hasil
1	Kadar air	7,95%
2	Kadar sari larut dalam air	24,24%
3	Kadar sari larut dalam etanol	24,03%
4	Kadar abu total	6,43%
5	Kadar abu tidak larut dalam asam	0,89%

Kadar air simplisia daun sirsak yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 7,95%, hal ini sesuai dengan standar kadar air simplisia secara umum dengan syarat yaitu tidak lebih dari 10% [16]. Pemeriksaan kadar air

dilakukan untuk mengetahui kandungan air dalam simplisia, khususnya yang mudah mengabsorpsi air dan membusuk akibat kadar air yang tinggi. Kadar air yang tinggi akan meningkatkan pertumbuhan bakteri dan jamur [15].

Kadar sari larut air simplisia diperoleh 24,24% dan kadar sari larut etanol sebesar 24,03%. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah senyawa polar yang terdapat dalam air lebih besar daripada jumlah senyawa kurang polar (semi polar maupun non polar) yang dapat terlarut dalam etanol.

Kadar abu total simplisia daun sirsak yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 6,43% dan kadar abu tidak larut dalam asam sebesar 0,89%. Penetapan kadar abu total dilakukan dengan tujuan memberikan gambaran kandungan mineral internal dan eksternal yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya simplisia. Kadar abu total berkaitan dengan mineral baik senyawa organik maupun anorganik, sedangkan abu tidak larut dalam asam bertujuan untuk mengetahui jumlah abu yang diperoleh dari faktor eksternal, bersumber dari pengotor yang berasal dari pasir atau tanah silikat [22]. Monografi dari simplisia daun sirsak tidak ditemukan di buku *Materia Medika Indonesia* (MMI), sehingga tidak ada acuan untuk menentukan parameter karakteristik simplisia tersebut.

3.3. Hasil Skrining Fitokimia Simplisia

Skrining fitokimia yang dilakukan terhadap serbuk simplisia daun sirsak bertujuan untuk mendapatkan informasi golongan senyawa metabolit sekunder yang terdapat di dalamnya. Hasil skrining fitokimia serbuk simplisia dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia serbuk simplisia daun sirsak

No.	Golongan senyawa	Hasil Serbuk simplisia
1	Alkaloida	+
2	Glikosida	+
3	Saponin	+
4	Tanin	+
5	Flavonoida	+
6	Steroid/triterpenoid	+

Keterangan: (+) positif: mengandung golongan senyawa

(-) negatif: tidak mengandung golongan senyawa

Tabel 2 menunjukkan bahwa serbuk simplisia daun sirsak memiliki kandungan senyawa kimia alkaloida, glikosida, flavanoid, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid. Hasil uji fitokimia ekstrak etanol daun sirsak dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menunjukkan adanya kandungan senyawa-senyawa metabolit sekunder berupa saponin, terpenoid, steroid, flavonoid, tanin dan alkaloid [23].

3.4. Ekstraksi Daun Sirsak

Ekstraksi daun sirsak dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Dari 900 g serbuk simplisia yang diek

Tabel 3. Hasil pengamatan gejala toksik

No.	Dosis	Jenis kelamin	Lemas	Tremor	Salivasi	Urinasi	Diare
1	K	Jantan	-	-	-	+	-
		Betina	-	-	-	+	-
2	P1	Jantan	-	-	-	+	-
		Betina	-	-	-	+	-
3	P2	Jantan	-	-	-	+	-
		Betina	-	-	-	+	-
4	P3	Jantan	+	+	-	+	+
		Betina	+	+	-	+	+
5	P4	Jantan	+	+	-	+	+
		Betina	+	+	-	+	+

Keterangan: K= kontrol CMC-Na 0,5%; P1= dosis 500 mg/kg bb; P2= dosis 1000 mg/kg bb; P3= dosis 1500 mg/kg bb; P4= dosis 2000 mg/kg bb; (-) = tidak menunjukkan gejala toksik; (+) = menunjukkan gejala toksik

Tabel 3 menunjukkan bahwa setelah pemberian EEDS pada mencit tidak ditemukan gejala toksik pada kelompok kontrol CMC-Na 0,5%, EEDS dosis 500 dan 1000 mg/kg bb. Pada dosis 1500 dan 2000 mg/kg bb ditemukan gejala klinis yaitu lemas, tremor, urinasi dan diare baik pada mencit jantan dan betina. Hal tersebut menunjukkan adanya hubungan antara dosis efek toksik, dimana makin besar dosis yang diberikan maka makin besar pula efek toksik yang timbul [20].

3.5.2. Hasil Pengamatan Kematian Hewan

Hasil pengamatan kematian hewan selama 14 hari dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengamatan kematian mencit selama 14 hari

|--|

3.5.4. Hasil Pengamatan Berat Badan

Pengamatan berat badan dilakukan untuk mengetahui perubahan berat badan mencit yang merupakan salah satu parameter efek toksik selain jumlah kematian dan berat organ. Penimbangan berat badan dilakukan setiap hari selama 14 hari, kemudian data berat badan dirata-ratakan setiap minggu untuk analisis secara statistik [19]. Hasil pengamatan berat badan dapat dilihat pada Tabel 5 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata berat badan minggu I dan II baik mencit jantan dan betina antara kelompok kontrol dengan perlakuan yang ditunjukkan nilai $p > 0,05$. Dengan demikian dapat dilihat bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak tidak berpengaruh terhadap berat badan pada mencit jantan maupun betina.

Parameter yang merupakan indikator sensitif untuk mengetahui toksisitas yaitu gejala klinis dan berat badan. Hewan uji diamati setiap hari untuk gejala klinis dan berat badan diukur secara berkala [27]. Dilakukan pengamatan terhadap berat badan untuk mengetahui perubahan berat badan mencit yang merupakan salah satu parameter dan efek toksik [19].

Tabel 5. Berat badan mencit

Minggu ke-	Jenis kelamin	Rata-rata berat badan mencit (g) $\pm$ SD								
		K	P1	p	P2	p	P3	p	P4	P
I	Jantan	26,82 $\pm$ 0,44	26,88 $\pm$ 0,43	0,591	26,58 $\pm$ 0,37	0,130	26,95 $\pm$ 0,12	0,995	26,76 $\pm$ 0,40	0,665
		27,04 $\pm$ 0,40	26,50 $\pm$ 0,37		26,48 $\pm$ 0,37		27,06 $\pm$ 0,11		26,50 $\pm$ 0,37	
	Betina	27,12 $\pm$ 0,34	27,10 $\pm$ 0,33	0,595	26,96 $\pm$ 0,51	0,427</				

Ginjal kanan	J	0,73 ± 0,035	0,71 ± 0,029	0,50 0	0,68 ± 0,076	0,285	0,73 ± 0,047	0,996	0,75 ± 0,063	0,965
	B	0,73 ± 0,053	0,66 ± 0,066	0,11 6	0,67 ± 0,062	0,053	0,75 ± 0,055	0,721	0,75 ± 0,016	0,520

Keterangan: K= kontrol CMC-Na 0,5%; P1= dosis 500 mg/kg bb; P2= dosis 1000 mg/kg bb; P3= dosis 1500 mg/kg bb; P4= dosis 2000 mg/kg bb; SD= standar deviasi; p= angka kebermaknaan; JK= Jenis Kelamin; J= Jantan; B= Betina

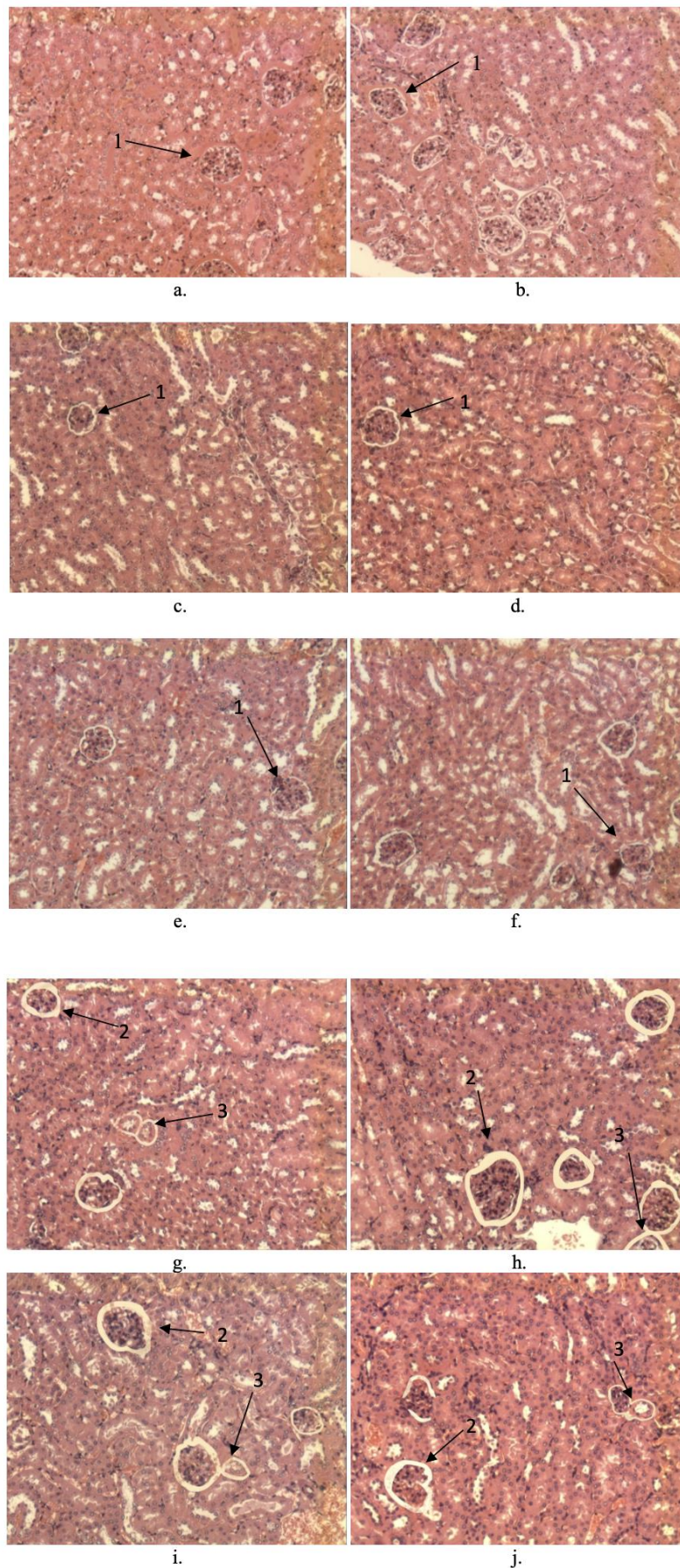
Hasil uji statistik pada Tabel 6 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada berat organ relatif baik mencit jantan dan betina antara kelompok kontrol dengan perlakuan yang ditunjukkan nilai $p > 0,05$. Dengan demikian dapat dilihat bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak tidak berpengaruh terhadap berat organ pada mencit jantan maupun betina. Berat organ relatif ginjal normal berkisaran antara 0,47g - 1,13g [28].

3.5.6. Pemeriksaan Makropatologi Organ

Pemeriksaan makropatologi organ dilakukan dengan mengamati warna, bentuk permukaan dan konsistensi organ ginjal mencit jantan dan betina. Hasil pemeriksaan makropatologi organ dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7 Hasil pemeriksaan makropatologi organ ginjal mencit

Kelompok	Jenis kelamin	Pengamatan		
		Warna	Permukaan	Konsistensi
Kontrol Na-CMC 0,5% b/v	Jantan	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
	Betina	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
EEDS Dosis 500 mg/kg bb	Jantan	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
	Betina	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
EEDS Dosis 1000 mg/kg bb	Jantan	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal



Gambar 2. Hasil pemeriksaan histopatologi organ ginjal EEDS mencit jantan dan betina. (a) CMC-Na 0,5% jantan, (b) CMC-Na 0,5% betina, (c) EEDS Dosis 500 mg/kg bb jantan, (d) EEDS Dosis 500 mg/kg bb betina, (e) EEDS Dosis 1000 mg/kg bb jantan, (f) EEDS Dosis 1000 mg/kg bb betina, (g) EEDS Dosis 1500 mg/kg

bb jantan, (h) EEDS Dosis 1500 mg/kg bb betina, (i) EEDS Dosis 2000 mg/kg bb jantan, (j) EEDS Dosis 2000 mg/kg bb betina. 1 = glomerulus normal, 2 = pembesaran glomerulus, 3 = degenerasi hidrofik.

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi organ ginjal mencit pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa organ ginjal mencit kelompok kontrol, dosis 500 mg/kg bb, dan dosis 1000 mg/kg bb baik jantan maupun betina masih mempunyai gambaran histopatologi yang normal yang ditunjukkan dengan adanya glomerulus yang masih utuh dengan sitoplasma yang berwarna ungu dan sel yang masih utuh.

Kelompok dosis 1500 mg/kg bb dan 2000 mg/kg bb baik jantan maupun betina mengalami kerusakan yang ditunjukkan dengan adanya glomerulus yang membesar dengan sitoplasma yang berwarna ungu yang sudah mulai pudar karena terjadi degenerasi hidropik. Hasil dari pengamatan pada semua kelompok menunjuk-

kan bahwa persen degenerasi hidrofik dan pembesaran glomerulus meningkat seiring dengan meningkatnya dosis pemberian ekstrak. Degenerasi hidrofik merupakan peristiwa meningkatnya kadar air di intraseluler yang menyebabkan sitoplasma dan organel-organel membengkak dan membentuk vakuola-vakuola. Rusaknya permeabilitas membran sel menyebabkan terhambatnya aliran Na^+ keluar dari sel sehingga menyebabkan ion-ion dan air masuk secara berlebihan ke dalam sel. Degenerasi hidropik merupakan respon awal sel terhadap bahan-bahan yang bersifat toksik, serta merupakan proses awal dari kematian sel [30]. Kadar Na^+ intrasel diatur oleh pompa Na^+ yang memerlukan ATP, jika ATP berkurang maka akan mengakibatkan masuknya Na^+ ke intrasel melebihi jumlah normalnya [13]. Kerusakan sel secara terus-menerus akan mencapai suatu titik sehingga terjadi kematian sel [12]. Paparan zat toksik pada sel apabila cukup lama, maka sel tidak dapat lagi mengompensasi dan tidak dapat melanjutkan metabolisme [31].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, ekstrak etanol daun sirsak dosis 500 dan 1000 mg/kg bb tidak menimbulkan efek toksik. Dosis yang lebih tinggi yaitu 1500 dan dosis 2000 mg/kg bb menimbulkan gejala toksik berupa lemas, tremor, salivasi, urinasi dan diare pada mencit jantan dan betina dan termasuk kategori toksik ringan dengan nilai LD_{50} pada mencit 1819 mg/kg bb. Ekstrak etanol daun sirsak tidak berpengaruh terhadap berat badan mencit jantan dan betina. Selanjutnya, ekstrak etanol daun sirsak dosis 1500 dan 2000 mg/kg bb menyebabkan degenerasi hidrofik dan pembesaran glomerulus.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Syafruddin Ilyas, M.Biomed. atas persetujuan etik penelitian, Dr. Erti Sartina Siregar, S.Si., M.Si. atas identifikasi tanaman, Pimpinan

- [6] Pandaleke SS, de Queljoe E, Abdullah SS. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacon*. 2022 Feb 24;11(1):1321-7.
- [7] Rahmawati R, Rahman S, Mustari M. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Jantan Yang Diinduksi Dengan Karagen. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 2012 Jul 1;4(1):7-15.
- [8] Tayeb R, Ubyaan M, Usmar U. Uji Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Kadar Asam Urat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* 2016 Apr 26 (Vol. 3, pp. 367-373).
- [9] Florencia E, Ginting B. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Pada Kelinci Dengan Atorvastatin Sebagai Pembanding. *Politeknik Kesehatan Medan*. 2022.
- [10] Sari, Sudarmi, Patilaya P. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirsak Muda dan Tua (*Annona muricata* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* (Skripsi). Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. 2018.
- [11] Casarett LJ. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. New York: McGraw-Hill; 2008.
- [12] Lu FC, Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko. Diterjemahkan oleh Nugroho E, Bustami ZS, dan Darmansjah I. Edisi Kedua. Jakarta: UI Press. 1994.
- [13] Priyanto SH. Toksikologi mekanisme, terapi antidotum dan penilaian risiko. Yogyakarta: Leskonfi. 2009.
- [14] Robbins dan Cotran. *Pathology Basic of Disease*. Edisi Ketujuh. New York: Elsevier, Inc. 2009. Halaman 977-981.
- [15] World Health Organization (WHO). Quality control methods for medicinal plant materials. World Health Organization; 1998.
- [16] DepKes RI. *Materia Medika Indonesia* Jilid VI, Cetakan Keenam. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan. 1995:92-4.
- [17] Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *American journal of epidemiology*. 1938 May 1;27(3):493-7.
- [18] Angelina M, Hartati S, Dewijanti ID, Banjarnahor SD, Meilawati L. Penentuan LD₅₀ Daun Cinca (*Cyclea barbata* Miers.) pada Mencit. *Makara Journal of Science*. 2010 Oct 14.
- [19] Organization for economic cooperation and development (OECD). Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD 407. Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method.
- [