

## Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) dan Pengaruhnya Terhadap Hepar Mencit BALB/c

### *Acute Toxicity Testing of The Ethanol Extract of Persea americana Mill. and Its Influence on The Hepars of BALB/c Mice*

Ririn Lispita Wulandari<sup>1\*)</sup>, Wicaksaning Dyah Pamungki<sup>1)</sup>, Fitri Mustiko Ningsih<sup>1)</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

\*e-mail: ririnlispita@unwahas.ac.id.

#### ABSTRACT

Avocado leaf ethanol extract as a traditional medicine has been proven to have various pharmacological activities, but the safety of its use is not yet known. This study aims to determine the range of LD50 values, toxic symptoms, changes in body weight, and SGPT SGOT levels of Balb/c mice. The research was carried out experimentally using a fixed dose toxicity test method with a randomized matched pre and post-test control group design. EEDA is made by 70% ethanol maceration. The acute toxicity test consists of 2 stages: preliminary and main tests. Preliminary tests were carried out with a dose of extract 300 mg/kg BW once administered. After 24 hours of observation, there were no toxic symptoms, the test dose was increased to 2000 mg/kg BW. The main test was carried out using 10 test animals which were divided into 2 groups, each given a dose of extract 2000 mg/kg BW once and CMC Na 1% (negative control). Observation of toxic symptoms and death was carried out for 14 days. The LD50 value is determined from the results of toxic symptoms and death of test animals. Toxic symptoms were analyzed descriptively, and changes in body weight and SGOT SGPT levels were analyzed statistically (95% confidence level). The research results show that avocado leaf ethanol extract has an LD50 value range of >2000 mg/kg BW. The test dose of 2000 mg/kg BW did not cause toxic symptoms and death. SGOT and SGPT levels were still within normal limits, however, changes in SGPT levels were significantly different from controls. Thus, an extract dose of 2000 mg/kg BW has an acute toxic effect on the liver of mice.

Keywords: Acute toxic, ethanol extract, *Persea americana* Mill, fixed dose, liver

#### ABSTRAK

Ekstrak etanol daun alpukat (EEDA) sebagai obat tradisional telah terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologi, namun belum diketahui keamanan penggunaannya. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui kisaran nilai LD<sub>50</sub>, gejala toksik, perubahan berat badan, dan kadar SGPT SGOT mencit *Balb/c*. Penelitian dilakukan secara ekperimental menggunakan metode uji toksisitas *fixed dose* dengan desain *randomize matched pre and post-test control group*. EEDA dibuat dengan maserasi etanol 70 %. Uji toksisitas akut terdiri atas 2 tahap: uji pendahuluan dan utama. Uji pendahuluan dilakukan dengan dosis EEDA 300 mg/kg BB 1 kali pemberian. Setelah pengamatan 24 jam tidak terdapat gejala toksik maka dosis uji ditingkatkan menjadi 2000 mg/kg BB. Uji utama dilakukan menggunakan 10 ekor hewan uji yang dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing diberikan dosis EEDA 2000 mg/kg BB 1 kali pemberian dan CMC Na 1% (kontrol negatif). Pengamatan gejala toksik dan kematian dilakukan selama 14 hari. Nilai LD<sub>50</sub> ditentukan dari hasil gejala toksik dan kematian hewan uji. Gejala toksik dianalisis deskriptif, perubahan berat badan dan kadar SGOT SGPT dianalisis statistik (taraf kepercayaan 95%). Hasil penelitian diketahui bahwa EEDA memiliki kisaran nilai LD<sub>50</sub> >2000 mg/kg BB. Dosis uji 2000 mg/kg BB tidak menimbulkan gejala toksik dan kematian. Kadar SGOT Dan SGPT masih dalam batas normal namun demikian perubahan

Received 09-11-2023

Revised 30-04-2024

Accepted 28-06-2024

Publish 01-07-2024

DOI: 10.31002/jtoi.v16i2.885

kadar SGPT berbeda signifikan terhadap kontrol. Dengan demikian, EEDA 2000 mg/kg BB memiliki efek toksik akut terhadap hepar mencit.

**Kata kunci:** Ekstrak etanol, daun alpukat, dosis tetap, hepar, toksik akut

## PENDAHULUAN

Alpukat (*Persea americana* Mill.) merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat, diantaranya air rebusan daun alpukat digunakan sebagai antihipertensi (Agung et al., 2006). Efek farmakologi daun alpukat diantaranya sebagai diuretik (Sumiati et al., 2016), antihiperurisemia (Suwandi & Perdana, 2017), antikolesterol (Mufida et al., 2018), antinefrolithiasis (Madyastuti et al., 2015), antidiabetika (Rahayuningsih et al., 2020) dan antihiperlipidemia (Rahayuningsih et al., 2020). Berbagai efek farmakologi tersebut berhubungan dengan kandungan senyawa aktif dalam daun alpukat antara lain alkaloid, flavonoid, saponin, kuinon, tannin, dan triterpenoid/steroid (Suwandi & Perdana, 2017).

Obat herbal yang digunakan oleh masyarakat perlu diketahui jelas dosis standar dan status toksisitas bahan obat tersebut. Data tersebut digunakan untuk menjamin keamanan obat herbal. Oleh karena itu, sebelum obat herbal dikonsumsi diperlukan penilaian keamanan (Raina et al., 2015). Penilaian keamanan dapat dilakukan dengan uji toksisitas akut oral. Uji toksisitas tersebut merupakan pengujian yang bermanfaat untuk mengidentifikasi efek toksik suatu zat pada sistem biologi yang digunakan dengan dosis tunggal atau pengulangan dalam waktu 24 jam secara per oral. Uji tersebut berguna untuk mengetahui nilai LD<sub>50</sub> suatu sediaan uji, perubahan berat badan, gejala toksik, dan patologi hewan uji (BPOM, 2014). LD<sub>50</sub> merupakan dosis suatu zat yang dapat membunuh 50% hewan percobaan (Lu, 1995). Peningkatan dosis yang diberikan pada organisme dapat meningkatkan efek, demikian juga dengan efek toksik yang muncul akan semakin bertambah (Lu, 1995). Efek toksik akan muncul apabila dosis yang diberikan melampaui batas konsentrasi toksiknya (Rahayu & Solihat, 2018). Selain itu, efek toksik suatu zat dapat memengaruhi berat badan pada hewan uji. Sakit yang terjadi setelah pemberian zat uji dapat ditandai dengan adanya perubahan berat badan yang signifikan (Nurfaat & Indriyati, 2016)

Hepar adalah salah satu organ yang menjadi sasaran terjadinya efek toksik karena hepar merupakan organ utama dalam proses biotransformasi obat (Handani dkk., 2018). Setiap obat kimia maupun tradisional yang masuk pada tubuh diserap oleh usus, kemudian menuju ke hepar untuk dimetabolisme sehingga dapat menyebabkan terjadinya toksisitas pada organ hepar akibat penumpukan xenobiotik (Lu, 2010).

Data keamanan penggunaan daun alpukat masih belum diketahui hingga saat ini sehingga pengaruh toksisitas daun alpukat tersebut terutama terhadap organ hepar perlu diketahui lebih lanjut dengan melakukan uji toksisitas akut oral secara *in vivo*. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti melakukan pengujian toksisitas akut oral ekstrak etanol daun alpukat pada mencit *Balb/c* menggunakan metode *fixed dose*.

## METODE

### Alat dan bahan

Penelitian menggunakan desain *randomize matched pre and post-test control group* yang bertujuan untuk mengetahui efek toksik akut ekstrak etanol daun alpukat pada hepar mencit *balb/c* dengan mengukur berat badan mencit di awal dan akhir perlakuan, gejala-gejala toksik, kematian, dan pemeriksaan kadar SGPT SGOT untuk mengetahui pengaruh EEDA terhadap hepar mencit tersebut. Penelitian ini dilaksanakan pada tahun 2021 di laboratorium farmakologi Universitas Wahid Hasyim dan mendapatkan izin dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Universitas Sultan Agung Semarang No. 396/XI/2021/Komisi Bioetik tanggal 31 November 2021.

Bahan-bahan penelitian antara lain aquadest, etanol 70% (teknis), mencit, CMC Na (Brataco), dan daun alpukat yang telah dideterminasi oleh Laboratorium Ekologi dan Biosistematik Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro mencit dengan kriteria inklusi antara lain jenis kelamin betina, galur *Balb/c*, berat badan 20-30 g, umur 6-8 minggu, sehat, tidak ada kelainan fisik, tidak sedang bunting, dan belum pernah beranak. Alat-alat penelitian antara lain alat gelas, alat penyerbuk, corong buchner, kaca arloji, blender, kandang, *moisture balance* (Ohaus), *magnetic stirrer* (Scilogex), oven, *rotary evaporator* (Heidolph), sonde peroral, tampah, timbangan simplisia, timbangan hewan uji (Acis), timbangan elektrik (Ohaus), toples maserasi, spuit oral (One Med), *hot plate magnetic stirrer* (Scilogex), kandang mencit, botol minum mencit, Pipa kapiler (Nesco), sentrifuge (PLC series), Spuit 1 cc (Terumo), spektrofotometer (MindrayBA-88A ), kuvet, mikropipet (Socorex), blue tip (Nesco), yellow tip (Nesco), tabung eppendorf (Onemed), tabung non-EDTA (Vacolab), Gunting bedah (Yamaco), alas bedah, pinset (Alfamed), spuit 10 cc (Terumo).

### Pembuatan Ekstrak

Simplisia daun alpukat dalam bentuk serbuk diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Langkah awal maserasi pertama dilakukan 200 g serbuk simplisia kering daun alpukat dimasukan ke dalam wadah dan diberi 1,125 L pelarut. Proses tersebut dilakukan selama 3 hari dan diaduk pada ruangan yang terhindar dari cahaya. Ekstrak yang diperoleh disaring (diperoleh maserat I), dan sisa ampas di remaserasi (maserat II) menggunakan pelarut 375 mL selama 2 hari, lalu disaring. Semua maserat dicampur dan dikentalkan menggunakan menggunakan *rotary evaporator* (Anief, 2000).

### Uji toksisitas akut oral EEDA

Metode yang digunakan untuk pengujian toksisitas adalah *fixed dose* yang mengacu dari BPOM (2014) dan OECD TG420 (2001). Mencit yang telah selesai diadaptasi dan dipuaskan, kemudian berat badan mencit ditimbang sebelum perlakuan. Tahapan uji toksisitas meliputi uji pendahuluan dan uji utama. Dosis awal ekstrak etanol daun alpukat (EEDA) yang digunakan pada uji pendahuluan adalah 300 mg/kg BB diberikan secara oral pada 1 ekor mencit. Mencit diamati gejala toksik dan kematian selama 24 jam. Jika tidak menunjukkan kematian, dosis ditingkatkan menjadi menjadi 2000 mg/kg BB setelah 48 jam dari pemberian dosis awal (Yudhani et al., 2020). Selanjutnya, dosis 2000 mg/kgBB ditetapkan sebagai dosis untuk uji utama.

Pada tahap uji utama digunakan 10 ekor mencit dan dikelompokkan menjadi 2 (kelompok kontrol dan dosis ekstrak 2000 mg/kgBB), masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor. Untuk kelompok mencit yang diberikan dosis ekstrak 2000 mg/kgBB sebanyak lima ekor terdiri dari 1

ekor mencit yang berasal dari uji pendahuluan dan 4 ekor mencit baru. Kelompok kontrol merupakan hewan yang diberi suspensi CMC Na 1% (dosis 25 mL/kg BB) dan kelompok dosis uji yaitu hewan diberi EEDA 2000 mg/kg BB per oral satu kali sehari. Kemudian, pengamatan secara bertahap. Pengamatan awal dilakukan selama 24 jam secara periodik pada 30 menit dan 4 jam pertama setelah mencit diberikan sediaan uji, hingga akhir 24 jam. Selanjutnya, pengamatan dilakukan satu kali sehari hingga hari ke-14 (Abrori et al., 2019).

a. Pemeriksaan gejala toksik dan kematian

Pengamatan gejala meliputi diare, salivasi, gemetar, lemas, jalan menggunakan perut, jalan mundur, kulit, bulu, mata, dan kematian hewan uji. Diare ditandai dengan feses berair dan dapat disertai darah (disentri), salivasi ditandai dengan pengeluaran air liur yang berlebihan, gemetar, lemas yaitu sikap tidak aktif dan enggan untuk bergerak, kulit memar yang disebabkan perdarahan di bawah kulit, bulu hewan terasa keras, terdapat kemerahan disekitar mata (OECD, 2000). Selain itu, dilakukan pula penimbangan berat badan mencit pada hari ke-14 (BPOM, 2014).

b. Pemeriksaan kadar SGPT SGOT

Sampel darah diambil pada hari ke-15 melalui vena *retro orbital* mencit menggunakan pipa kapiler. Darah disentrifuge menggunakan kecepatan 3000 rpm (10 – 15 menit) untuk memisahkan serum dengan supernatannya. Serum sebanyak 100  $\mu$ L dicampurkan dengan 10  $\mu$ L reagen diagnostik SGPT SGOT. Pemeriksaan kadar SGPT SGOT dilakukan menggunakan spektrofotometer *Mindray* dan nilai rujukan normal SGPT : 25-100 U/L; kadar SGOT : 70-400 U/L (Gad, 2016).

c. Pemeriksaan makroskopis hepar

Mencit dikorbankan terlebih dahulu dengan metode dislokasi leher untuk selanjutnya dilakukan pembedahan (Ningsih et al., 2017). Pengamatan makroskopis organ hepar dilakukan berdasarkan warna dan tekstur (Dhuha et al., 2019).

### Analisis Data

Potensi ketoksikan akut ( $LD_{50}$ ) ditentukan berdasarkan gejala toksik dan kematian mencit yang terjadi selama 14 hari. Penentuan kisaran  $LD_{50}$  adalah apabila dosis 2000 mg/kg BB menyebabkan  $\geq 1$  hewan mengalami gejala toksik disertai dengan ada atau tidak adanya kematian maka dapat langsung ditentukan kisaran nilai  $LD_{50}$  adalah  $> 2000$  mg/kg BB (OECD, 2001).

Perubahan berat badan dianalisis statistik. Gejala toksik, warna, dan tekstur hepar dianalisis secara deskriptif. Kadar SGPT dan SGOT dianalisis dengan *Shapiro Wilk* dan *t-test independent* (taraf kepercayaan 95%).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak daun alpukat diperoleh dengan maserasi karena proses pengerjannya sederhana dan tidak melalui proses pemanasan. Daun tersebut mengandung flavonoid yang mudah larut dalam pelarut polar dan rentan rusak akibat pemanasan (Kemit dkk., 2016). Rendemen yang diperoleh dari proses ekstraksi tersebut adalah 31,5%.

Ekstrak etanol daun alpukat yang telah diperoleh diuji toksisitasnya menggunakan metode *fixed dose* karena jumlah hewan uji yang digunakan jumlahnya lebih sedikit dibandingkan metode konvensional sehingga tidak bertentangan dengan *animal welfare*, dan dapat memberikan informasi nilai  $LD_{50}$  dengan akurasi lebih tinggi dibandingkan cara konvensional (Erhirhie et al., 2018). Mencit yang digunakan berjenis kelamin betina karena lebih sensitif terhadap efek toksik

akut bahan kimia dibandingkan jantan (Gad & Chengelis, 1988). Terdapat 2 tahap pengujian dalam uji toksisitas menggunakan metode *fixed dose* (uji pendahuluan dan utama). Pada pengujian pendahuluan dihasilkan tidak ditemukan mencit yang mengalami gejala toksik maupun kematian selama pengamatan 24 jam setelah pemberian EEDA dosis 300 mg/kg BB dan 2000 mg/kg BB (Tabel I), sehingga ditetapkan dosis untuk pengujian tahap utama adalah 2000 mg/kg BB.

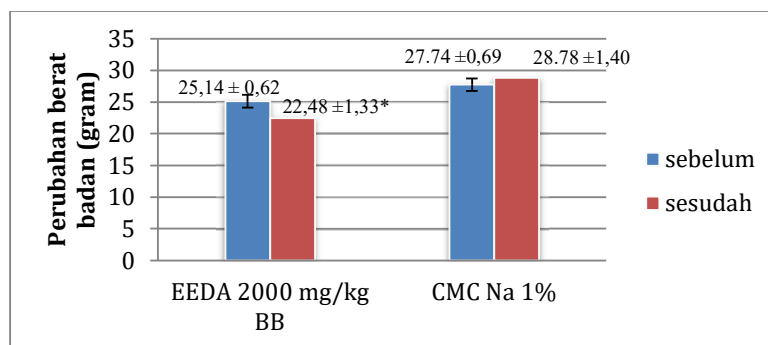
Tabel I. Data Hasil Pengamatan Uji Pendahuluan

Parameter (n=1)	EEDA 300 mg/kg BB	EEDA 2000 mg/kg BB
Salivasi	-	-
Gemetar	-	-
Diare	-	-
Jalan mundur	-	-
Lemas	-	-
Jalan dengan perut	-	-
Kondisi mata	-	-
Kondisi bulu	-	-
Kondisi kulit	-	-
Kematian	-	-

Keterangan: n= jumlah sampel; (-) = normal

Pengamatan yang dilakukan pada uji utama dilakukan secara intensif pada menit ke-30, jam ke-4, hingga 24 jam pertama dan dilanjutkan sekali sehari sampai dengan hari ke-14. Pengamatan selama 14 hari dilakukan untuk mengidentifikasi efek toksik yang tertunda (Sianturi et al., 2020). Pengamatan yang telah dilakukan menghasilkan bahwa tidak ada gejala toksik dan kematian yang tampak setelah hewan uji diberikan EEDA 2000 mg/kg BB. LD<sub>50</sub> merupakan dosis yang menyebabkan 50% kematian hewan uji (Lu, 2010). LD<sub>50</sub> merupakan indikator potensi toksisitas akut. Penentuan LD<sub>50</sub> dalam penelitian ini menggunakan metode *fixed dose* yaitu berdasarkan gejala toksik dan kematian hewan uji (BPOM RI, 2014). LD<sub>50</sub> yang diperoleh berupa kisaran karena nilai perkiraan saja sudah dapat memberikan manfaat. Hal ini dapat disimpulkan bahwa EEDA memiliki kisaran nilai LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg BB.

Dalam penelitian penimbangan berat badan dilakukan sebelum dan sesudah mencit diberikan perlakuan, hal ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian EEDA terhadap berat badan mencit karena penurunan berat badan yang signifikan merupakan salah satu indikator sensitif adanya efek toksik, penyakit atau pertanda kesehatan yang buruk (Jothy et al., 2011). Rata-rata berat badan masing-masing kelompok sebelum dan sesudah diberi perlakuan ditunjukkan pada Gambar 1.

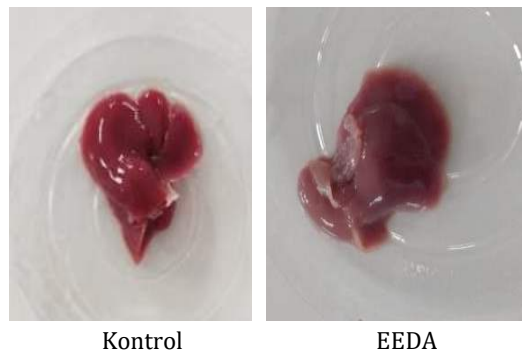


Gambar 1. Perbedaan berat badan (gr) sebelum dan sesudah perlakuan (\*)=signifikan,  $p < 0,05$  (hasil *t-test dependent*)

Pada Gambar 1 di atas terlihat kelompok EEDA 2000 mg/kgBB mengalami penurunan berat badan, sedangkan pada kontrol terjadi kenaikan berat badan. Data berat badan kemudian dianalisis dengan *uji t-dependen* untuk mengetahui perubahan berat badan mencit sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil analisis menunjukkan bahwa berat badan mencit kelompok kontrol berubah tidak signifikan, sedangkan kelompok dosis 2000 mg/kgBB berubah signifikan sesudah diberikan ekstrak ( $p>0,05$ ) dibandingkan dengan sebelum diberikan ekstrak tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa EEDA 2000 mg/kg BB dapat memengaruhi berat badan mencit dan terdapat indikasi pengaruh efek toksik. Pengaruh tersebut diduga disebabkan oleh adanya kandungan saponin dan alkaloid. Kedua senyawa aktif tersebut memiliki sifat sitotoksik dan dapat merusak hepar (Ayinke et al., 2012). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menyebutkan bahwa obat yang bersumber dari bahan alam memiliki potensi efek toksik berbagai organ, salah satunya hepar (Sutjiatmo et al., 2015).

Pada penelitian ini tidak dilakukan uji batas karena pemberian dosis EEDA 2000 mg/kg BB tidak terjadi gejala toksik beserta kematian hewan uji. Hal ini sesuai dengan ketentuan yang disebutkan di dalam (BPOM, 2022) bahwa apabila pada uji pendahuluan dosis 2000 mg/kg BB tidak ditemukan kematian hewan uji dan pada uji utama hanya terdapat satu ekor hewan atau tidak ditemukan kematian pada dosis tersebut, maka tidak perlu dilakukan uji batas dengan dosis lebih dari 2000 mg/kg BB.

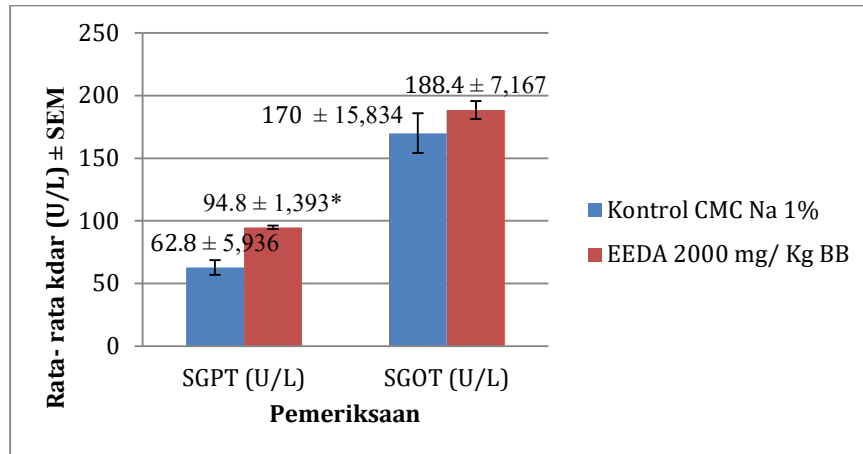
Pengamatan makroskopis dalam penelitian ini dilakukan untuk melihat keadaan fisik hepar berdasarkan warna dan tekstur hepar. Hepar yang normal ditandai dengan warna merah kecokelatan dan bertekstur licin (Dhuha et al., 2019). Hasil pemeriksaan makroskopis hepar menunjukkan bahwa warna dan tekstur hepar kelompok EEDA dan kontrol adalah merah kecokelatan dan licin (Gambar 2).



Gambar 2. Kondisi hepar hewan uji

Pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kerusakan dan gangguan fungsi hepar (Reza & Rachmawati, 2017). Hasil pemeriksaan kadar SGPT SGOT penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.





Gambar 3. Grafik rata-rata kadar SGPT dan SGOT ± SEM  
 (\*): berbeda signifikan,  $p < 0,05$ , uji *t-Independent*

Pada Gambar 3 tersebut dapat dilihat bahwa rata-rata kadar SGPT SGOT kelompok EEDA dan kontrol mengalami kenaikan, meskipun masih dalam kadar normal. Untuk melihat perbedaan kadar SGPT dan SGPT kedua kelompok maka dianalisis secara statistik menggunakan uji beda *t-independent* dan hasilnya kadar SGPT EEDA lebih tinggi dan signifikan dibandingkan kontrol ( $p < 0,05$ ). Untuk kadar SGOT kelompok EEDA lebih tinggi namun tidak signifikan terhadap kelompok kontrol. Oleh karena itu, dari hasil analisis tersebut maka didapatkan bahwa pemberian EEDA dosis 2000 mg/kg BB terhadap mencit tidak menimbulkan kerusakan hepar karena kadarnya masih normal. Meskipun demikian, EEDA pada dosis tersebut diduga telah memberikan pengaruh buruk terhadap fungsi hepar berdasarkan adanya perolehan kadar SGPT yang lebih tinggi dan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. SGPT dan SGOT merupakan enzim yang disintesis di hepar, semakin tinggi kadar kedua enzim tersebut di dalam darah, maka menandakan keadaan hepar telah rusak (Ngatijan, 2006). SGPT lebih banyak ditemukan dalam hepar. SGOT dapat ditemukan dalam hepar, otot rangka, jantung, ginjal, sel darah merah dan otak sehingga kadar SGPT lebih dijadikan sebagai indikator spesifik untuk mengetahui keadaan hepar (Reza & Rachmawati, 2017). SGPT dan SGOT normalnya berada dalam sel hepatosit (Widarti & Nurqaidah, 2019) dan diproduksi dalam kadar yang rendah (Ningsih et al., 2017). Mekanisme kenaikan kadar SGPT dan SGOT pada kerusakan hepar yaitu terjadi akumulasi xenobiotika yang masuk ke dalam hepar sehingga menyebabkan gangguan pada sel hepar. Hal ini mengakibatkan gangguan permeabilitas membran sel dan kerusakan pada parenkim hepar sehingga SGPT SGOT dapat keluar dari sel dan mengalir ke darah (Widarti & Nurqaidah, 2019). Pemeriksaan SGPT SGOT dalam penelitian ini menggunakan serum darah secara spektrofotometri. Penggunaan serum lebih disarankan dalam pemeriksaan SGPT SGOT dibandingkan plasma darah karena tidak mengandung faktor koagulasi yang dapat mengganggu hasil pemeriksaan (Rizky & Wulan, 2019). Penambahan EDTA dalam sampel plasma dapat menghambat reaksi antara enzim SGPT dan SGOT dengan gugus amino dikarenakan memiliki kemiripan molekul dengan gugus tersebut sehingga bersaing untuk dapat bereaksi dengan substrat (Poedjiadi & Supriyanti, 2012).

## KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun alpukat memiliki kisaran nilai LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg BB. Pada dosis tersebut tidak menghasilkan gejala toksik dan kematian pada mencit. Perubahan berat badan pada hewan percobaan signifikan. EEDA 2000 mg/kg BB menimbulkan kenaikan kadar SGPT yang signifikan dibandingkan kontrol, sedangkan kadar SGOT meningkat tidak signifikan terhadap kontrol, meskipun dalam batasan normal. Dengan demikian hasil tersebut menunjukkan bahwa EEDA 2000 mg/kg BB memiliki efek toksik akut terhadap hepar mencit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abrori, C., Nurfadhila, K., & Sakinah, E. N. (2019). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) Diukur dari Nilai LD 50 dan Histopatologi Ginjal. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 5.
- Agung, A., Sulistiawati, A. N., Ketut, N., Prapti, G., Pande, M., & Lestari, L. (2006). Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Tekanan Darah Pasien Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas II Denpasar Selatan. *COPING Ners Journal ISSN*, 3(3), 2303–1298.
- Anief, M. (2000). *Ilmu Meracik Obat*. Gajah Mada Press, Yogyakarta.
- Ayinke, B., Oluboade, O., & Olugbenga, E. (2012). *Biochemical and histopathological profile of toxicity induced by saponin fraction of Erythrophleum suaveolens ( Guill. & Perri.) bark extract*. 3(1), 38–53.
- BPOM. (2014). Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan No 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*, 1–165.
- BPOM. (2022). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*, 1–220.
- Dhuha, N. S., Putri, H. E., Farmasi, J., Kedokteran, F., & Makassar, U. I. N. A. (2019). Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Bidara (*Ziziphus spina-christi* L.) berdasarkan Gambaran Morfologi dan Histologi Hati Mencit Acute Toxicity of Bidara Leaf (*Ziziphus spina-christi* L.) Ethanol Extract based on Morphological and Histological Images of. *Ad-Dawaa Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 43–48.
- Erhirhie, E. O., Ihekwereme, C. P., & Ilodigwe, E. E. (2018). Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdisciplinary Toxicology*, 11(1), 5–12. <https://doi.org/10.2478/intox-2018-0001>
- Gad, S.C., dan Chengelis, C. P. (1988). *Acute Toxicity Testing Perspectives and Horizons*. The Telford Press.
- Gad, S. C. (2016). *Animal Models in Toxicology third edition*. CRC Press, New York.
- Jothy, S. L., Zakaria, Z., Chen, Y., Lau, Y. L., Latha, L. Y., & Sasidharan, S. (2011). Acute oral toxicity of methanolic seed extract of *Cassia fistula* in mice. *Molecules*, 16(6), 5268–5282. <https://doi.org/10.3390/molecules16065268>
- Kemit, N., Widarta, I. W. R., & Nocianitri, K. A. (2016). Pengaruh Jenis Pelarut dan Waktu Maserasi Terhadap Kandungan Senyawa Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill.). *Jurnal Ilmu Teknologi Pangan*, 5(2), 130–141.
- Lu, F. C. (1995). *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penelitian resiko*. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Lu, F. C. (2010). *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penelitian Resiko*. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Madyastuti, R., Widodo, S., Wientarsih, I., & Harlina, E. (2015). Infusum Daun Alpukat Sebagai Inhibitor Kristalisasi Kalsium Oksalat pada Ginjal. *Jurnal Veteriner*, 16(4), 525–532. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2015.16.4.525>
- Mufida, M., Rahman, N., & Supriadi, S. (2018). Efek Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) dalam Menurunkan Kadar Kolesterol Darah pada Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Akademika Kimia*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.22487/j24775185.2018.v7.i1.10384>
- Ngatijan. (2006). *Farmakologi Dasar*. FK UGM, Yogyakarta.
- Ningsih, S., Agustini, K., & Damayanti, R. (2017). Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Ekstrak Daun Uncaria gambir dan *Caesalpinia sappan*. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 7(1), 34–45. <https://doi.org/10.22435/jki.v7i1.5690.34-45>
- Nurfaat, D. L., & Indriyati, W. (2016). Acute Toxicity Test of Ethanol Extract of Mango Mistletoe (*Dendrophthoe petandra*) to Strain of Swiss Webster Mice. *Ijpsst*, 3(2).
- OECD. (2000). *OECD Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Signs as Humane*



- Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation* (p. 33,37). Organization for Economic Cooperation and Development.
- OECD. (2001). *OECD Guidelines for testing of chemical test no. 420: acute oral toxicity fixed dose procedure* (pp. 1–5). Organization for Economic Cooperation and Development.
- OECD TG420. (2001). *OECD Guidelines for testing of chemical test no. 420: acute oral toxicity fixed dose procedure* (pp. 1–5). Organization for Economic Cooperation and Development.
- P. Raina, C.V. Chandrasekaran, M. Deepak, A. Agarwal, K.-G. R. (2015). Evaluation of subacute toxicity of methanolic/aqueous preparation of aerial parts of *O. sanctum* in Wistar rats: Clinical, haematological, biochemical and histopathological studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 509–517. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.015>
- Poedjiadi, A., dan Supriyanti, F. M. T. (2012). *Dasar-Dasar Biokimiawi*. UI Press, Jakarta.
- Rahayu, M., dan Solihat, M. F. (2018). *Toksikologi Klinik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Rahayuningsih, N., Pratama, A., & Suhendy, H. (2020). Aktivitas Antidiabetika Beberapa Fraksi Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill) Pada Tikus Putih Jantan Dengan Induksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 20(1), 43–51.
- Reza, & Rachmawati. (2017). Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT antara Subyek dengan dan Tanpa Diabetes Mellitus. *Kedokteran*, 6(2), 158–166. <https://media.neliti.com/media/publications/109129-ID-perbedaan-kadar-sgot-dan-sgpt-antara-sub.pdf>
- Sianturi, S., Febriani, A., & Manalu, M. A. D. R. (2020). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70% Daun Tegining Ganang (*Cassia planisiliqua* Burm.F.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.). *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 5(2), 1–8. <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v5i2.10165>
- Sumiati, T., Effendi, F., & Iskandar, M. S. (2016). Potensi Ekstrak Air Daun Alpukat (*Persea americana* M.) Sebagai Diuretik Pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 1(1), 19–27. <https://doi.org/10.47219/ath.v1i1.41>
- Sutjiatmo, A. B., Sukandar, E. Y., Candra, C., & Vikasari, S. N. (2015). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Herba Pecut Kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* (L) VAHL) pada Mencit Swiss Webster. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2). <https://doi.org/10.26874/kjif.v3i2.103>
- Suwandi, D. W., & Perdana, F. (2017). Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* MILL) Secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 8(2), 40. <https://doi.org/10.52434/jfb.v8i2.784>
- Virgitta Rizky, & Wieke Sri Wulan. (2019). Pengaruh Waktu Penanganan Pemeriksaan Terhadap Kadar Sgpt Pada Serum Dan Plasma Edta. *Analisis Kesehatan Sains*, 8(2), 1–5.
- Widarti, & Nurqaidah. (2019). Analisis Kadar SGPT Dan SGOT Pada Petani Yang Menggunakan Pestisida. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 10(1), 35–43.
- Yudhani, R. D., Pesik, R. N., Azzahro, S., Anisa, A. F., & Hendriyani, R. (2020). Acute Toxicity Test of *Amomum cardamomum* (Kapulaga) Seed Extract on Hepatic Trasaminase Enzyme in Winstar Rats. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(4), 288. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.4.288>