

KAJIAN ETNOBOTANI, FITOKIMIA, FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg)

Artocarpus altilis (Park.) Fosberg: A Comprehensive Review on Its Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology

Gharsina Ghaisani Yumni^{3,4)}, Sitarina Widayarini²⁾, Nanang Fakhrudin^{1*)}

¹ Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara,
Yogyakarta, 55281, Indonesia

² Departemen Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Jl. Fauna No. 2,
Yogyakarta, 55281, Indonesia

³ Program Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara,
Yogyakarta, 55281, Indonesia

⁴ Fakultas farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Jl. Menoreh Tengah X No.22, Sampangan, Kec.
Gajahmungkur, Kota Semarang, Jawa Tengah 50232

*e-mail: nanangf@ugm.ac.id

ABSTRACT

Indonesia is a country with large plant biodiversity with medicinal properties, such as "sukun" (*Artocarpus altilis*) or known as "breadfruit". Breadfruit is a woody evergreen plant that has been used traditionally for various purposes, including medication. The fruit is rich in carbohydrates and fibers as a food source. The leaf and cortex are the most widely used for treating various diseases and other health benefits. This article aimed to present a comprehensive review on the potency of breadfruit from the perspective of ethnobotany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. The data in this narrative review was obtained from the scientific journals in the databases of Google Scholar, PubMed, Scopus, and ScienceDirect. Other credible sources, such as textbooks, student thesis, and patents were also used to support the main data. Based on the literature study, breadfruit has been used empirically in Indonesia as a medicinal herb. The scientific data of breadfruit showed antiinflammatory, antiplatelet, antioxidant, antiatherosclerosis, antihyperlipidemic, antimalaria, antidiabetic, cardioprotective, and anticancer activities. Breadfruit contains terpenoids, flavonoids, alkaloids, and phenolics as bioactive compounds. However, the unique compounds are geranylated and prenylated flavonoids such as cycloartenol, artonin V, and cyclomulberin. These compounds are distributed in the leaf, cortex, wood, and fruit. Limited data is available regarding the toxicology profile of breadfruit. Breadfruit leaves ethanol extract did not show any significant toxic effects in the animal experiments. However, the toxicity of the water extract is unclear, and thus, needs to be investigated to ensure its safety.

Keywords: *Artocarpus communis*, bioactivity, chemical constituents, ethnopharmacology

ABSTRAK

Indonesia dikenal sebagai negara yang kaya akan keragaman tumbuhan berpotensi obat, diantaranya sukun (*Artocarpus altilis*). Sukun merupakan tanaman berkayu yang secara tradisional dimanfaatkan untuk berbagai keperluan termasuk pengobatan. Buah sukun mengandung karbohidrat dan serat sebagai sumber pangan. Daun dan batang sukun merupakan bagian yang paling banyak dimanfaatkan dalam pengobatan dan kesehatan. Reviu artikel ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif potensi sukun dari sudut pandang etnobotani, fitokimia, farmakologi, dan toksikologi. Artikel *narrative review* ini ditulis berdasarkan data yang diperoleh dari kajian literatur hasil penelitian yang ada di basis data *Google Scholar*, *PubMed*, *Scopus*, dan *ScienceDirect*. Beberapa sumber pustaka lain seperti buku, naskah tugas akhir dan paten juga digunakan untuk memperkaya penulisan. Hasil kajian literatur sukun menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki riwayat empiris digunakan sebagai obat tradisional di Indonesia. Hasil penelitian ilmiah

menunjukkan sukun memiliki aktivitas antiinflamasi, antiplatelet, antioksidan, antiaterosklerosis, antihiperlipidemia, antimalaria, antidiabetes, kardioprotektif, dan antikanker. Sukun mengandung senyawa terpenoid, flavonoid, alkaloid, dan senyawa fenolik. Senyawa khas dari tumbuhan genus *Artocarpus* ini adalah flavonoid dengan gugus geraniol atau prenil, misalnya sikloartenol, artonin V, dan siklomulberin. Senyawa tersebut tersebar dalam daun, kulit kayu, batang, dan buah. Data terkait profil toksikologi sukun masih terbatas. Ekstrak etanol daun sukun tidak menunjukkan efek toksik pada hewan uji. Namun, ekstrak airnya belum memiliki profil toksikologi yang jelas sehingga perlu dilakukan pengujian untuk memastikan keamanannya.

Kata kunci: *Artocarpus communis*, bioaktivitas, kandungan kimia, etnofarmakologi

PENDAHULUAN

Tumbuhan merupakan salah satu sumber senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan sebagai obat. Indonesia merupakan negara megabiodiversitas. Tumbuhan ini banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia dalam kehidupan sehari-hari, mulai dari pangan, sandang, bahan bangunan serta obat-obatan (LIPI, 2019). Pengobatan menggunakan bahan alami, terutama dari tumbuhan banyak disukai masyarakat karena dianggap lebih aman, efek samping relatif minimal dibandingkan obat sintesis. Pemanfaatan tumbuhan obat juga relatif terjangkau, terutama bagi masyarakat pedesaan. Sebagian besar bahan tumbuhan obat diramu atau disiapkan sendiri di rumah untuk menjaga kebugaran atau mencegah penyakit (Abe & Ohtani, 2013; Andriati & Wahjudi, 2016; Jaradat dkk., 2016). Eksplorasi lebih lanjut tentang penelitian terkait data-data saintifik diperlukan untuk mendukung pengembangan tumbuhan obat menjadi sediaan farmasetik.

Salah satu tumbuhan Indonesia yang dimanfaatkan untuk pengobatan dan pencegahan penyakit adalah sukun (*Artocarpus altilis* (Park) Forsb.). Sukun merupakan tanaman yang mudah ditemui di hampir semua daerah di Indonesia. Bagian tumbuhan sukun yang sudah dimanfaatkan oleh masyarakat adalah buah, karena kaya akan serat. Daun sukun merupakan bagian lain yang dimanfaatkan untuk pengobatan dan pencegahan penyakit. Hasil penelitian menunjukkan daun sukun berpotensi dikembangkan sebagai obat karena aktivitas farmakologi dan kandungan kimianya yang unik (Bessi, 2016; Fakhrudin dkk., 2020; Rante *et al.*, 2019). Artikel *review* terkait sukun yang dipublikasikan sebelumnya masih bersifat universal karena mengkaji genus *Artocarpus* secara umum (Jagtap & Bapat, 2010). Artikel lain memiliki aspek kajian yang belum komprehensif dan memerlukan tambahan data baru (Sikarwar *et al.*, 2014).

Artikel ini menyajikan perkembangan terkini yang lebih komprehensif dari tahun 2000 hingga 2020 meliputi aspek etnobotani di Indonesia, studi fitokimia, farmakologi, dan toksikologi. Aspek aktivitas farmakologi yang dikaji seperti aktivitas antidiabetes, antioksidan, pelindung radiasi UV, antiaterosklerosis, antihipertensi, antibakteri, antijamur, antiinflamasi, antikanker, kardioprotektif, antimalaria, serta mampu memperbaiki fungsi ginjal (Adaramoye & Akanni, 2014; Andriani, 2013; Hafid dkk., 2016; Haryoto & Widowati, 2018; Lan *et al.*, 2013; Lotulung *et al.*, 2014; Riasari dkk., 2017; Siddesha *et al.*, 2011; Tiraravesit *et al.*, 2015).

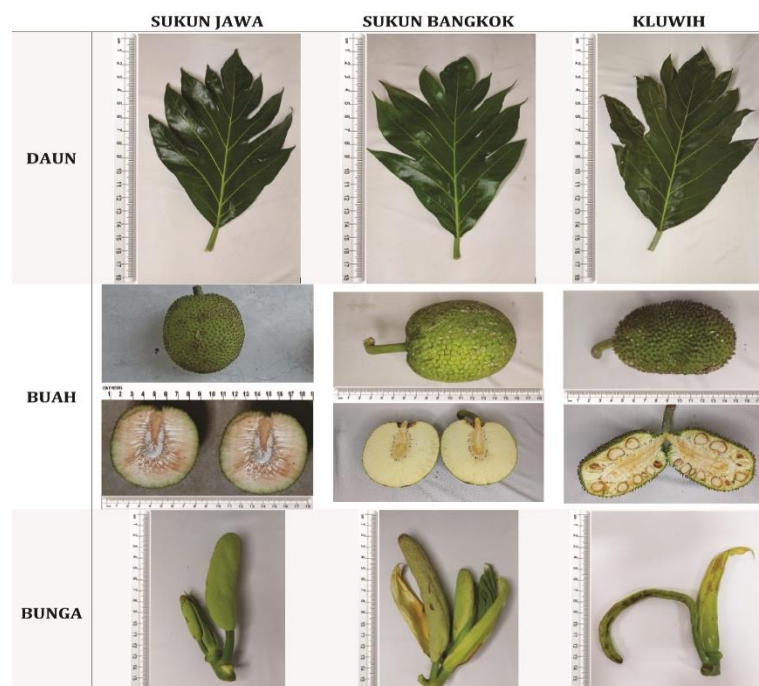
Metode yang digunakan adalah kajian literatur naratif, bersumber dari *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed*, *Scopus*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan adalah "*Artocarpus altilis*" and "*pharmacological study*"; "*Artocarpus altilis*" and "*in vitro studies*"; "*Artocarpus altilis*" and "*in vivo studies*"; dan "*Artocarpus altilis*" and "*phytochemical*". Pencarian artikel juga bersumber dari buku, naskah tugas akhir mahasiswa, dan naskah paten. Artikel *review* ini berfokus pada kajian pemanfaatan daun sukun ditinjau dari perspektif etnobotani, fitokimia,

farmakologi, dan toksikologi. Aspek etnobotani yang akan dibahas meliputi distribusi, keanekaragaman spesies serta pemanfaatannya di Indonesia. Kajian aspek fitokimia meliputi jenis kandungan kimia pada daun, akar, batang dan buah sukun.

KAJIAN ETNOBOTANI

A. Keanekaragaman Spesies

Sukun merupakan tumbuhan pohon dengan nama ilmiah *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg dan menurut *theplantlist.org* memiliki sinonim *Artocarpus communis* J.R.Forst. & G.Forst (keluarga Moraceae) (Heyne, 1987; Mardisiswojo & Rajakmangunsudarso, 1987). Sukun tergolong tumbuhan tropis yang berbuah dua kali dalam setahun, di bulan Maret-Juni dan Juli-September. Di Indonesia, spesies *Artocarpus altilis* memiliki 2 varian, yaitu sukun “Jawa”, sukun “Bangkok”. Sukun Bangkok merupakan varian dengan ukuran buah lebih besar dibandingkan sukun Jawa dan memiliki permukaan kulit buah yang lebih halus dibandingkan sukun Jawa yang berduri pendek dan lunak. Ada pendapat yang menyatakan bahwa sukun merupakan kultivar dari tumbuhan kluwih (*wild type*). Namun, pendapat lain menyatakan bahwa kluwih itu memiliki nama latin yang berbeda (*Artocarpus camansi*) dari sukun. Kluwih memiliki ukuran buah yang hampir sama dengan sukun Jawa atau sedikit lebih besar. Namun, buah kluwih memiliki biji serta permukaannya berduri lunak yang lebih panjang dibandingkan sukun Jawa. Dari sisi daunnya, sukun dan kluwih memiliki morfologi yang mirip. Kluwih memiliki permukaan daun yang agak kasar (berbulu halus) serta ukuran yang relatif lebih besar pada usia yang sama. Perbedaan morfologi dari sukun dan kluwih disajikan dalam Gambar 1. Selain sukun dan kluwih, terdapat 14 spesies lain dari genus *Artocarpus*, dan terdapat spesies yang sudah langka di Indonesia yaitu *Artocarpus rigida*, *Artocarpus rufescens*, *Artocarpus tyesmannii*, *Artocarpus varians*, dan *Artocarpus vrieseana* (Heyne, 1987; Mardisiswojo & Rajakmangunsudarso, 1987; Utami & Puspaningtyas, 2013).



Gambar 1. Perbandingan daun, buah, dan bunga dari sukun Jawa, sukun Bangkok, dan kluwih

B. Pemanfaatan Tradisional

Buah sukun merupakan komoditas sumber bahan pangan alternatif. Buah sukun dapat dikonsumsi sebagai keripik, atau dengan dibakar, direbus maupun digoreng. Buah sukun juga dapat diolah menjadi gaplek, tepung, dan pati, kemudian dibuat menjadi beraneka ragam makanan seperti kue kering dan roti (Adinugraha dkk., 2014; Sikarwar *et al.*, 2015). Buah sukun mengandung karbohidrat dan serat tinggi, protein, lemak, vitamin B1 dan B2, vitamin C, kalsium, fosfor, dan zat besi. Setiap 100 g buah mentah/muda mengandung nilai gizi 108 kalori, dan buah tua 302 kalori (Edison & Yufdy, 2014). Setiap 100 g buah sukun mentah/muda mengandung 65-85 g air; 1,2-1,4 g protein; 0,2-0,5 lemak; 28,2-78,9 g karbohidrat; 18-32 mg Ca; 52-88 mg fosfor; 0,4-1,5 besi; 26-40 IU Vit A; 17-35 mg vit C, energi 470-670 kalori (Verheij & Coronel, 1997).

Tabel 1. Pola penggunaan bagian tanaman sukun untuk pengobatan dan pencegahan penyakit secara tradisional di Indonesia

Bagian Tanaman	Khasiat	Referensi
Daun	Mengatasi demam, liver, hepatitis, jantung, ginjal, hipertensi, diabetes mellitus, inflamasi dan kulit gatal-gatal, meredakan asma dan mengobati sariawan, obat kanker, pegal-pegal, panu	(Heyne, 1987; Hutapea, 1993; Morton & Miami, 1987; Utami & Puspaningtyas, 2013)
Jus daun	Tetes telinga	(Morton & Miami, 1987)
Abu daun bakar	Mengatasi infeksi kulit	(Morton & Miami, 1987)
Bubuk daun panggang	Mengobati limpa yang membesar	(Morton & Miami, 1987)
Kulit buah	Memperlancar ASI	(Hutapea, 1993)
Buah	Membantu sistem pencernaan dan menguatkan pertumbuhan tulang dan gigi, mengobati tumor	(Heyne, 1987; Morton & Miami, 1987)
Bunga	Obat sakit gigi	(Heyne, 1987; Morton & Miami, 1987)
Kulit kayu	Mencairkan darah bagi wanita setelah melahirkan	(Heyne, 1987)
Akar	Menghentikan diare berdarah	(Heyne, 1987)
Getah	Mengobati penyakit kulit, meredakan linu panggul	(Morton & Miami, 1987)
Getah diencerkan	Mengobati diare	(Morton & Miami, 1987)

Daun, batang, dan akar sukun digunakan untuk bahan pengobatan; daun untuk pakan ternak; dan bunga (ontel) untuk penolak serangga. Kayu sukun digunakan untuk bahan mebel atau bangunan seperti rumah dan jembatan. Getah juga sukun dapat digunakan sebagai “pulut” (semacam jebakan) untuk menangkap burung liar. Di Ambon, getah sukun digunakan untuk menambal bejana agar tidak bocor atau tembus air (Heyne, 1987). Buah dan daun sukun secara turun temurun dimanfaatkan sebagai ramuan herbal untuk pengobatan penyakit. Beberapa manfaat sukun untuk pengobatan tradisional berdasarkan kajian literatur secara tunggal dirangkum dalam Tabel 1, sedangkan dalam bentuk ramuan pada Tabel 2.

Tabel 2. Beberapa ramuan tradisional dari sukun untuk pengobatan berbagai penyakit

Nama ramuan dan referensi	Komposisi	Cara pembuatan dan pemakaian
Kanker (Utami & Puspaningtyas, 2013)	20g daun sukun, 20g kunir putih, 20g umbi dewa, 10g sambiloto (semua bahan kering), 5 gelas air (1L)	Bahan direbus dengan api sedang hingga tersari menjadi tiga gelas (600 ml), diminum satu jam sebelum makan atau dua jam setelah makan, 3x sehari sama banyak (200 ml).
Penyakit kulit (Heyne, 1987)	Abu daun sukun, kunyit, dan minyak kelapa	Daun dibakar, abu dicampur minyak kelapa dan perasan kunyit, dan dioleskan pada kulit
Kesehatan Jantung	20g daun sukun kering, 10g daun dewa kering, 10g	Bahan direbus dengan api sedang hingga tersari menjadi tiga gelas (600 ml), diminum satu jam

Nama ramuan dan referensi	Komposisi	Cara pembuatan dan pemakaian
(Utami & Puspaningtyas, 2013)	daun sembung kering, dan 5 gelas air (1 L)	sebelum makan atau dua jam setelah makan, 3x sehari sama banyak (200 ml),
Hepatitis (Utami & Puspaningtyas, 2013)	1 lembar daun sukun berwarna kuning, dicuci bersih, dipotong menjadi 4.	Bahan direbus dengan 8 gelas air hingga tersari menjadi 2 gelas, diminum 2 kali sehari masing-masing 200 ml.
Pegal-pegal (Utami & Puspaningtyas, 2013)	1 lembar daun sukun hijau tua, 1 sendok makan garam, 2 L air	Daun dicuci bersih, direbus hingga mendidih, ditambahkan 4 L air dan satu sendok makan garam, lalu digunakan untuk merendam kaki

KAJIAN FITOKIMIA

A. Fenolik

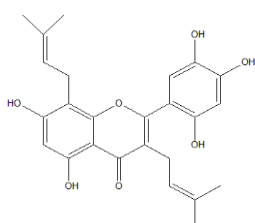
Senyawa fenolik berkontribusi terhadap warna, rasa dan aroma tumbuhan. Struktur fenolik dapat diklasifikasikan sebagai fenolik sederhana, tanin, kumarin, flavonoid, chromon, xanthones, stilbena dan lignin (Hussein & El-Anssary, 2019). Ekstrak petroleum eter dan etil asetat daun sukun mengandung flavonoid. Tanin terdeteksi dalam ekstrak relatif polar seperti ekstrak metanol (Jagtap & Bapat, 2010; Sikarwar *et al.*, 2014; Utami & Puspaningtyas, 2013). Senyawa flavonoid dengan rangka piranoflavon yang teroksigenasi pada cincin B seperti isosiklomorusin, isosiklomullberin, dan siklomulberin teridentifikasi dalam kayu batang sukun. Senyawa flavonoid terprenilasi, yaitu Artonin V berhasil diisolasi dari kulit akar sukun (Hakim, 2010). Buah sukun mengandung senyawa fenolik golongan flavonol seperti morin, sianomakurin dan dihidromorin, serta morasin atau 2-arilbenzofuran flavonoid (Mainasara *et al.*, 2019; Mohanty & Pradhan, 2015). Buah sukun mengandung tanin, epikatekin, asam 4-hidroksihippurat III, katekol, asam protocatekuik II, asam galat dan asam 3-O-feruloil quinat III (Pimenta do Nascimento *et al.*, 2020).

Sukun mengandung senyawa flavonoid dengan kerangka dihidrokalkon terprenilasi atau tergeranilasi. Dihidrokalkon (DHC) adalah golongan flavonoid minor yang unik dengan ciri khas kerangka benzilasetofenon yang berasal dari jalur biosintetik fenilpropanoid dan polietida. DHC memiliki karakteristik dua cincin C6 yang dihubungkan oleh jembatan C3, ikatan rangkap lebih sedikit dibandingkan senyawa kalkon (Rivière, 2016). Senyawa flavonoid terprenilasi dan tergeranilasi yang merupakan senyawa flavonoid khas yang ada dalam sukun, beserta dengan aktivitas farmakologinya disajikan dalam Tabel 3, dan Gambar 2.

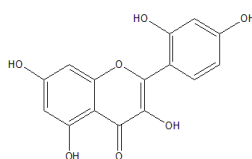
Tabel 3. Senyawa flavonoid terprenilasi dan tergeranilasi dalam sukun

Nama senyawa dan keberadaan	Aktivitas Farmakologis dan referensi
1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-[8-hidroksi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)-2H-1-benzopiran-5-il]-1-propanon (CG901); dalam daun dan batang	Menghambat aktivasi STAT3, potensial dikembangkan untuk agen antikanker dan antiinflamasi (Rivière, 2016)
2-Geranil- 2',3,4,4'-tetrahidroksi dihidrokalkon (AC-5-1); dalam daun dan tunas	Menghambat <i>cathepsin K</i> (<i>cysteine protease</i> dalam osteoporosis, 5-a-reduktase, dan 5-lipoksigenase dalam inflamasi (Rivière, 2016)
1-(2,4-dihidroksi fenil)-3-{4-hidroksi-6,6,9-trimetil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H dibenzo[b,d]piran-5-il}-1-propanon; dalam daun	Aktivitas sitotoksitas terhadap sel kanker SPC-A-1 (IC ₅₀ = 28,14 mM), SW-480 (IC ₅₀ 34,62 mM), dan SMMC-7721 (IC ₅₀ 49,86 mM) (Rivière, 2016)
1-(2,4-dihidroksifenil)-3-[3,4-dihidro-3,8-dihidroksi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)-2H-1-benzopiran-5-il]-1-propanon; dalam daun	Aktivitas sitotoksitas sedang terhadap sel kanker manusia SPC-A-1, SW-480, dan SMMC-7721 (Rivière, 2016)

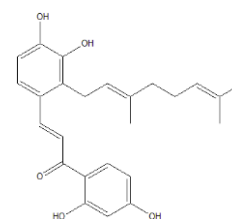
Nama senyawa dan keberadaan	Aktivitas Farmakologis dan referensi
1-(2,4-dihidroksi-fenil)-3-[3,4-dihidro-3,8-dihidroksi-2-metil-2-pentenil]-2H-1-benzopiran-5-yl]-1-propanon (AC-31); dalam daun	Menghambat α -glucosidase (Mozef, Risdian, Sukandar, & Soemardji, 2015; Rivière, 2016)
1-(2,4-dihidroksi-fenil)-3-(7-hidroksibenzo-furan-4-yl)-1-propanon (sakenin F); dalam daun	Aktivitas sitotoksitas terhadap sel kanker pankreas PANC-1 (IC_{50} = 8,0 μ M) (Rivière, 2016)
1-(2,4-Dihidroksi-fenil)-3-(7-hidroksi-2-metoksi-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-1-propanon (sakenin H); dalam daun	Aktivitas sitotoksik pada sel kanker pankreas manusia PANC-1 (IC_{50} 11,1 μ M) (Rivière, 2016)
Cycloaltisin 6; dalam daun dan tunas	Menghambat <i>cathepsin K</i> (sistein protease dalam osteoporosis) IC_{50} 98 nM (Rivière, 2016)
Altisilin H, I, dan J; dalam daun	Menghambat tirosinase dan α -glucosidase (Maidkk., 2012)



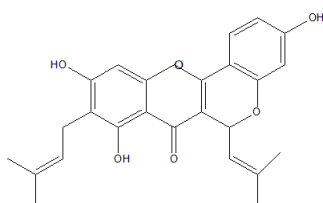
Artonin V



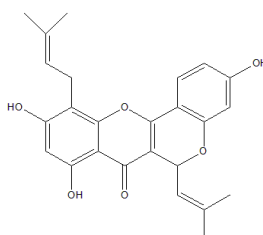
Morin



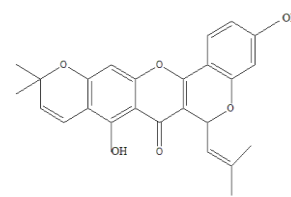
2-geranyl-2',3,4,4'-tetrahydroksi-dihidroalkon



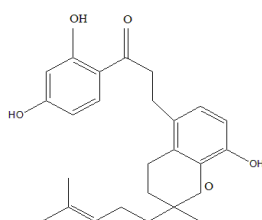
Isosiklomulberin



Siklomulberin



Isosiklomorusin



1-(2,4-Dihidroksi fenil)-3-[8-hidroksi-2-metil-2-(4-metil 3 pentenil)-2H-1benzopiran-5-il]-1-propanon

Gambar 2. Beberapa struktur senyawa flavonoid, serta flavonoid terprenilasi dan tergeranilasi dalam sukun

B. Alkaloid dan terpenoid

Ekstrak n-heksana, kloroform, etil asetat, metanol, dan etanol daun sukun mengandung alkaloid (Haryoto & Widowati, 2018; Rosmawaty & Tehubijuluw, 2017). Pimenta do Nascimento et al. (2020) menunjukkan buah sukun mengandung senyawa alkaloid asam 6-hidroksinikotinat I, makarpin, dan alkaloid emetamin. Penelitian tentang skrining senyawa kandungan dalam daun sukun sudah banyak dilakukan (Haryoto & Widowati, 2018; Pimenta do Nascimento et al., 2020; Rosmawaty & Tehubijuluw, 2017), namun hanya ada 3 alkaloid (asam 6-hidroksinikotinat I, makarpin, dan emetamin) yang berhasil diidentifikasi.

Kandungan senyawa golongan triterpenoid telah berhasil diisolasi dari buah sukun yaitu 3b-acetoksiolean-12-en-11-one dan sikloartenil asetat, sitosterol dan sitosterol β -D-

glukopiranosida (Amarasinghe *et al.*, 2008). Senyawa terpenoid dalam daun sukun adalah β -sitosterol sikloeukalenol, 2,4-metilensikloartenon, squalene, poliprenol, lutein, dan sikloartenol (Erwin, 2015; Hakim, 2010; Siddesha *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2006). Senyawa tersebut diisolasi dari ekstrak dan fraksi non polar dari daun sukun. Sedangkan pada buah sukun berhasil diidentifikasi senyawa amaralin I (Pimenta do Nascimento *et al.*, 2020).

KAJIAN FARMAKOLOGI

Beberapa aktivitas farmakologi dari sukun antara lain :

A. Antidiabetes

Aktivitas antidiabetes ditentukan dari kemampuan menurunkan kadar gula darah, dengan mekanisme penghambatan enzim pemetabolisme karbohidrat, protein transporter glukosa, regenerasi sel β pankreas, penghambatan PTB (protein tirosin phosphate) 1B, penghambatan aktivasi reseptor PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptors*) dan peningkatan level insulin (Banu & Bhowmick, 2017; Kaur *et al.*, 2018). Ekstrak air kulit kayu sukun secara signifikan menghambat aktivitas enzim pemetabolisme karbohidrat (enzim α -amilase, α -glukosidase, dan sukrase). Ekstrak etanol dan n-heksana dari daun sukun juga memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dengan IC₅₀ masing-masing 9,07 dan 11,01 ppm (Rante *et al.*, 2019). Mekanisme lain dari aktivitas antidiabetes dari sukun adalah melalui aktivasi transport glukosa yang dibuktikan pada sel yeast (Sairam & Urooj, 2013). Pemberian ekstrak daun sukun dengan dosis 400 mg/kg BB mampu melindungi dan mengurangi efek kerusakan pankreas tikus yang diinduksi aloksan-nikotinamid. Aktivitas tersebut lebih baik dibandingkan obat diabetes metformin 100 mg/kgBB (Sari dkk., 2020). Efek perlindungan terhadap pankreas diduga terkait dengan kemampuan menghambat *radical oxygen species* (Criddle, 2016).

Senyawa yang diisolasi dari fraksi etil asetat daun sukun menunjukkan efek antidiabetes, yaitu (1-(2,4-dihidroksifenil)-3-[8-hidroksi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)-2H-1-benzopiran-5-yl]-1-propanon (AC-31), 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksi dihidrokalkon (AC-51), 8-geranil-4',5,7-trihidroksiflavon (AC-33) dan siklokommunol (AA-3). Senyawa AC-31 merupakan senyawa antidiabetes yang paling poten dibandingkan dengan AC-51, AC-33 dan siklokommunol dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 15,73; 24,41; 49,49; dan 72,20 μ g/mL. Senyawa AC-31 menghambat enzim α -glukosidase secara tidak kompetitif dalam studi kinetik metode Lineweaver-Burk (Lotulung *et al.*, 2014).

B. Antioksidan

Ekstrak air, etanol, dan etil asetat daun sukun memiliki aktivitas antioksidan yang ditunjukkan dengan kemampuan menangkap radikal bebas DPPH dengan IC₅₀ berturut-turut 399,85 $\pm$ 9,48; 88,08 $\pm$ 5,54; dan 66,52 $\pm$ 0,70 μ g/mL. Aktivitas antioksidan tersebut berbanding lurus dengan kandungan senyawa fenolik masing-masing sebesar 1,02 $\pm$ 0,15%; 5,78 $\pm$ 0,14%; dan 6,47 $\pm$ 0,11% (Fakhrudin dkk., 2016). Ekstrak air daun sukun dalam bentuk nano partikel dengan kompleks partikel perak mampu menangkai radikal bebas DPPH dengan nilai IC₅₀ 51,17 μ g/mL dengan pembanding vitamin C dengan IC₅₀ 42,70 μ g/mL (Ravichandran *et al.*, 2016). Senyawa-senyawa antioksidan dalam kayu dan korteks antara lain 10-oksoartogomezianon, 8-geranil-3-(hidroksiprenil) isoetin, hidroksiartoflavon A, isosikloartobiloksanton, dan furanosiklocommunin (Lan dkk., 2013). Senyawa lain yang memiliki aktivitas antioksidan adalah siklokommunol, 1-(2,4-dihidroksifenil)-3-[8-hidroksi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)-2H-1-benzopiran-5-yl]-1-propanon (AC-31) dan 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksi dihidrokalkon (AC-51) yang mampu menangkap radikal bebas DPPH dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 1548,8 $\pm$ 486,8; 275,3 $\pm$ 10,0 dan 94,1 $\pm$ 1,4 μ M (Mai *et al.*, 2012).

C. Pelindung radiasi UV

Senyawa artokarpin dalam ekstrak dietil eter kayu sukun pada konsentrasi 50 µg/mL mampu menghambat proliferasi fibroblas dan menurunkan ekspresi *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) namun tidak mempengaruhi produksi prokolagen tipe-I. MMP-1 adalah suatu enzim yang berperan pada patogenesis *photoaging*, yang berfungsi pada degradasi kolagen. Ekstrak dietil eter kayu sukun juga mampu menurunkan ekspresi protein pro-inflamasi TNF-α dan IL-6 yang merupakan sitokin yang berperan dalam kerusakan sel akibat radiasi. Pemberian topikal ekstrak tersebut mampu menekan penebalan epidermis dan hilangnya kolagen pada kulit yang terpapar radiasi ultraviolet B (Tiraravesit *et al.*, 2015). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak dietil eter kulit batang sukun dan senyawa artokarpin mampu melindungi kulit dari paparan sinar UV. Perlindungan terhadap kulit dari sinar matahari (radiasi UV) akan mengakibatkan kulit menjadi cerah. Pencerah kulit merupakan salah satu komponen penting dalam perawatan kulit yang dapat dilakukan dengan menghilangkan dendrisitas melanosit untuk mengendalikan warna kulit. Ekstrak metanol daun sukun, fraksi etil asetatnya, dan juga senyawa 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksi dihidrokalkon menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap dendrisitas melanosit yang baik pada konsentrasi 50 µg/mL (Rao *et al.*, 2013).

D. Antiatherosclerosis

Atherosclerosis merupakan salah satu kelainan kardiovaskuler yang ditandai penyempitan pembuluh darah akibat adanya timbunan lemak. Penelitian Mai *et al* (2012) menunjukkan fraksi etil asetat daun sukun 150 dan 300 mg/kg BB menurunkan kadar serum kolesterol total dan mencegah penumpukan lemak pada aorta tikus. Penelitian lain melaporkan aktivitas antiatherosclerosis ekstrak etanol daun sukun pada kelinci dengan diet lemak tinggi selama 80 hari. Pemberian ekstrak etanol dosis 130 mg/kg BB dan 260 mg/kg BB terbukti dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi yang berkontribusi dalam atherosclerosis seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) dan *interleukin-6* (IL-6), dan juga molekul adhesi VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecules-1*). Ekstrak mampu memperbaiki profil lemak darah (kolesterol, trigliserida, LDL, dan HDL), dan memperbaiki kondisi aorta akibat atherosclerosis (Hendriyani & Fakhrudin, 2017; Nurwila dkk., 2017). Sukun mengandung senyawa antioksidan seperti 8-geranil-4',5,7-trihidroksiflavon; 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksidihidrokalkon; siklokampedol; 2',4',5-trihidroksi-7-metoksi-8-prenilflavon; dan 2'-geranil-3',4',7-trihidroksiflavon, yang berpotensi sebagai penghambat oksidasi LDL pada proses atherogenesis (Wang *et al.*, 2006). Dengan demikian, daun sukun berpotensi dikembangkan sebagai agen antiatherosclerosis.

E. Antihipertensi

Salah satu faktor penting dalam penurunan tekanan darah adalah penghambatan *angiotensin-converting enzyme* (ACE). Penelitian menunjukkan ekstrak etanol dan etil asetat daun sukun menunjukkan aktivitas penghambatan ACE dengan nilai IC₅₀ masing-masing 54,08±0,29 dan 85,44±0,85 µg/mL (Siddesha *et al.*, 2011). Ekstrak air daun sukun mampu menurunkan tekanan darah dan mengatasi bradikardia pada tikus normotensif yang diduga melalui penghambatan aktivasi reseptor adrenegik pada jantung. Ekstrak air daun sukun juga menunjukkan penghambatan pada aktivasi sel endotelium pada pembuluh darah dan memacu efek spasmolitik pada otot polos jantung melalui antagonisme kanal Ca²⁺ secara simultan sehingga menurunkan tekanan darah (Nwokocha *et al.*, 2012). Penelitian lain menunjukkan pemberian ekstrak air daun sukun intravena 1 mg/ml dengan kecepatan infus 1 ml/jam selama 45 menit terbukti menurunkan tekanan arteri rata-rata (20-30 mmhg) yang signifikan (Christian *et al.*, 2016). Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa daun sukun mengandung senyawa-senyawa yang mampu menurunkan tekanan darah, baik melalui penghambatan ACE ataupun mekanisme spasmolitik pada otot jantung.

F. Antibakteri dan antijamur

Senyawa yang berasal dari tumbuhan umumnya memiliki potensi antibakteri atau antijamur yang relatif rendah dibandingkan senyawa yang diisolasi dari mikroorganisme (Vicente *et al.*, 2003). Ekstrak air daun sukun yang dibuat sedian nano partikel mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*, namun tidak terhadap *Staphylococcus aureus* dan jamur *Aspergillus vesicolor* (Ravichandran *et al.*, 2016). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun sukun mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, dan *Propionibacterium* dengan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) berturut-turut 47,5; 15,0; dan 20,0 mg/mL, sedangkan aktivitasnya terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans* menunjukkan potensi yang lemah dengan MIC > 475 mg/mL (Riasari dkk., 2017). Data tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun sukun memiliki aktivitas antimikroba yang lemah terhadap bakteri dan jamur. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan terhadap senyawa dalam sukun untuk mengkaji aktivitas antimikroba.

G. Antiinflamasi

Ekstrak etil asetat daun sukun 250, 500 dan 1000 mg/kgBB secara signifikan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi radang kaki mencit yang diinduksi karagenan. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak tersebut menghambat enzim yang bertanggung jawab dalam proses inflamasi yaitu COX-2 (*cyclooxygenase-2*) dengan IC₅₀ 3,17 µg/ml. Penghambatan tersebut cukup selektif dibandingkan pada enzim COX-1 (IC₅₀ 23,45 µg/ml) (Fakhrudin dkk., 2015). COX-2 memiliki peran yang sangat penting dalam inflamasi dan masih merupakan target terapeutik potensial untuk pengobatan penyakit terkait inflamasi. Sukun mengandung beberapa flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme kerja yang berbeda. Salah satu flavonoid tersebut adalah artokarpin, yaitu flavonoid terprenilasi yang diisolasi dari *A. altilis* menunjukkan aktivitas antiinflamasi melalui penurunan sitokin utama yang penting dalam proses inflamasi yaitu TNFα dan IL-1β (Lee *et al.*, 2013).

H. Antikanker

Beberapa penelitian menunjukkan potensi sukun sebagai antikanker pada model uji *in vitro* dan *in vivo*. Isolespeol, senyawa geranil kalkon yang diisolasi dari daun sukun menghambat pertumbuhan sel liposarkoma manusia (SW 872) dengan IC₅₀ 3,8 µM (Fang *et al.*, 2008). Ekstrak metanol daun sukun serta fraksinya terbukti menghambat fosforilasi STAT3 yang berperan dalam siklus kehidupan sel kanker. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa senyawa geranil dihidrochalkon (CG901) mampu menurunkan ekspresi gen target STAT3, menginduksi apoptosis pada sel kanker prostat (DU145) melalui degradasi caspase-3 dan PARP, serta mampu menghambat pertumbuhan sel tumor prostat manusia menggunakan model xenograft (Jeon *et al.*, 2015). Ekstrak metanol buah sukun memiliki aktivitas antikanker serviks (sel HeLa) dengan nilai IC₅₀ 40 µg/ml (Ganeson *et al.*, 2018). Senyawa 1-(2,4-dihidroksifenil)-3-{4-hidroksi-6,6,9-trimetil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-dibenzo[b,d]piran-5-yl}-1-propanon; 1-(2,4-dihidroksifenil)-3-[3,4-dihidro-3,8-dihidroksi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)-2H-1-benzopiran-5-yl]-1-propanon; dan 2-[6-hidroksi-3,7-dimetilokta-2(E),7-dienil]-20,3,4,40-tetrahidroksidihidrochalkon dalam ekstrak metanol daun sukun menunjukkan sitotoksitas sedang terhadap sel kanker manusia SPC-A-1 (adenokarsinoma), SW-480 (sel kanker kolon), dan SMMC-7721 (hepatokarsinoma) dengan nilai IC₅₀ berturut-turut 28,14; 34,62; dan 49,86 µM (Wang *et al.*, 2007). Hasil penelitian tersebut menunjukkan sukun dan senyawa-senyawa kandungannya berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antikanker.

I. Kardioprotektif

Kardioprotektif merupakan agen yang bisa membantu mencegah dan mengobati gangguan kardiovaskuler melalui mekanisme antiplatelet, antikoagulan, antitrombosis, dan antihiperlipidemia. Saat ini, penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian di dunia, termasuk di Indonesia (Cardiovascular Division & Health Services Research Centre, 2017). Di Karibia, daun sukun digunakan sebagai tonik untuk memperkuat jantung (Nwokocha *et al.*, 2017). Penelitian menunjukkan ekstrak air daun sukun mampu memberikan proteksi terhadap tikus yang mengalami *infark myocardium* akibat induksi isoproterenol (ISO). Pemberian ekstrak air daun sukun secara signifikan ($p < 0,05$) mampu mengurangi *infark myocardium* (96%), denyut jantung (27%), dan ketidakseimbangan simpatovagal (36%). Ekstrak tersebut juga mampu menurunkan biomarker indikator kelainan fungsi kardiovaskuler, seperti *aspartate aminotransferase* (AST), *lactate dehydrogenase* (LDH), *alanine aminotransferase* (ALT), trigliserida dan *creatinine phosphor kinase* (CPK) (Nwokocha *et al.*, 2017). Sukun memiliki aktivitas antiplatelet yang berguna untuk mengatasi penyakit kardiovaskuler. Senyawa dihidroartomunoxanthone, artokamins B dan artokommunol CC yang diisolasi dari ekstrak kloroform akar sukun menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap agregasi platelet yang diinduksi adrenalin 5 μM dengan nilai persen agregasi berturut-turut $46,8 \pm 23,6$; $51,0 \pm 3,8$; dan $65,6 \pm 8,9$. Efek antiplatelet senyawa tersebut berhubungan dengan efek penghambatan pada pembentukan tromboksan (Weng *et al.*, 2006). Daun sukun juga memiliki aktivitas antitrombosis yang penting dalam pengobatan penyakit kardiovaskuler. Ekstrak etanol daun sukun mampu melindungi mencit dari trombosis yang berujung pada kematian dan paralisis akibat induksi epinefrin dan kolagen (Fakhrudin dkk., 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Fakhrudin dkk (2020) menunjukkan ekstrak etanol daun sukun memiliki aktivitas antiplatelet yang diinduksi oleh *adenosine diphosphate* (ADP) dengan IC_{50} 252,23 $\mu\text{g/mL}$. Penelitian tersebut melaporkan senyawa 2-geranil-2',3,3,4'-tetrahidroksidihidroalkon (GTDC), sebuah kalkon tergeranilisasi yang diisolasi dari daun sukun menunjukkan aktivitas antiplatelet dengan IC_{50} 9,09 μM . Senyawa tersebut menghambat agregasi platelet dan menginduksi disagregasi platelet pada fase awal dan akhir agregasi. Agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP melibatkan dua reseptor yaitu P2Y1 yang memediasi fase awal agregasi platelet berupa perubahan bentuk platelet dan fase awal agregasi; serta P2Y12 yang memediasi fase akhir agregasi platelet berupa stabilisasi agregat. Studi *in silico* menggunakan *molecular docking* menunjukkan GTDC mampu berinteraksi dengan reseptor P2Y12 melalui tiga residu asam amino yaitu Tyr109, Arg256, dan Lys280 (Fakhrudin dkk., 2020). Dengan demikian, daun sukun berpotensi dikembangkan sebagai agen kardioprotektif.

J. Antimalaria

Ekstrak etanol daun sukun mampu membunuh *Plasmodium falciparum* (in vitro) dengan IC_{50} 1,32 $\mu\text{g/mL}$. Secara *in vivo* ekstrak tersebut aktif melawan *Plasmodium berghei* dengan ED_{50} 0,82 mg/kgBB. Hasil tersebut tergolong poten sehingga daun sukun potensial dikembangkan sebagai obat antimalaria (Hafid dkk., 2016). Ekstrak air daun sukun memiliki aktivitas antiplasmodial terhadap eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Artocarpanon, artoidonesianin F dan cycloheterophyllin merupakan senyawa dalam daun sukun yang dilaporkan memiliki efek antimalaria (Udonkang *et al.*, 2018).

K. Memperbaiki fungsi ginjal

Gagal ginjal merupakan keadaan menurunnya fungsi ginjal atau tidak bekerjanya ginjal. Ginjal yang mengalami gangguan fungsi akan kehilangan kemampuan untuk menjaga keseimbangan biokimia cairan tubuh sehingga menyebabkan retensi senyawa hasil limbah,

ketidakseimbangan cairan, dan gangguan asam basa (Horne *et al.*, 2001). Pemberian ekstrak etanol daun sukun selama 4 minggu dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB mampu melindungi fungsi ginjal yang diinduksi gentamisin 100 mg/kgBB selama 7 hari dan piroksikam 3,6 mg/kgBB selama 5 minggu (*i.p*). Fungsi ginjal dievaluasi berdasarkan parameter kadar ureum dan kreatinin serum setiap minggu dan histologi ginjal di akhir percobaan. Pemberian ekstrak etanol daun sukun 200 mg/kgBB mampu memperbaiki kinerja ginjal dengan aktivitas terbaik (Safitri dkk., 2016).

L. Antihiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan tingginya kadar kolesterol total darah, trigliserida, *low density lipoprotein* (LDL) dan rendahnya kadar *high density lipoprotein* (HDL). Ekstrak etil asetat, etanol dan air daun sukun 250 mg/kgBB menunjukkan aktivitas antihiperlipidemia dengan menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL serta meningkatkan kadar HDL pada tikus jantan yang diinduksi diet tinggi lemak (4 mL/200 g) dan propylthiouracil (0,01%) selama 14 hari (Fajaryanti dkk., 2016). Ekstrak etil asetat, etanolik, dan air daun sukun juga terbukti mampu menghambat oksidasi LDL dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 16,42; 29,69 µg/mL; dan 43,97 µg/mL (Siwi, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Pramono (2011) menunjukkan rebusan daun sukun mampu menurunkan kadar trigliserida, kadar kolesterol total, dan LDL serum tikus putih yang diberi pakan tinggi lemak berupa minyak babi. Penurunan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL paling tinggi terdapat pada pemberian rebusan 4,2 mL pertikus perhari selama 28 hari. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penggunaan daun sukun untuk membantu pengobatan penyakit yang berkaitan dengan gangguan jantung dan pembuluh darah (penyakit kardiovaskuler) di Indonesia (Heyne, 1987; Hutapea, 1993).

KAJIAN TOKSIKOLOGI

Sukun sudah digunakan selama turun temurun dalam pengobatan maupun sumber pangan. Penelitian terkait aspek keamanan (toksikologi) sukun harus tetap dilakukan untuk memberikan bukti ilmiah keamanan penggunaannya. Saat ini, belum banyak dilaporkan data toksisitas sukun pada hewan uji. Sairam dan Urooj (2014) telah melakukan uji toksisitas akut ekstrak air dan metanol daun dan kulit kayu sukun. Pemberian ekstrak hingga 2000 mg/kg BB tidak menunjukkan mortalitas atau reaksi toksik yang dilaporkan setelah 14 hari. Keempat ekstrak tersebut tidak menyebabkan perubahan perilaku atau fisik pada tikus (Sairam & Urooj, 2014). Berdasarkan uji toksisitas ini maka kisaran dosis ekstrak yang biasa digunakan untuk uji aktivitas atau untuk mencapai efek farmakologis tertentu ada pada rentang aman (jauh dibawah 2000 mg/kgBB).

Hasil uji toksisitas ekstrak daun sukun pada hewan uji sudah dilakukan dengan hasil yang bervariasi. Variasi tersebut dipengaruhi oleh jenis pelarut yang digunakan dalam pembuatan ekstrak. Uji toksisitas dengan metode Lorke's menunjukkan setelah pemberian ekstrak air daun sukun 3000 mg/kgBB menyebabkan kematian seluruh hewan uji mencit. Dengan mempertimbangkan hasil uji pada dosis lain di bawahnya, maka diperoleh nilai LD₅₀ sebesar 1414,2 mg/kgBB (Udonkang *et al.*, 2018). Berdasarkan kriteria dari BPOM Republik Indonesia, maka ekstrak air daun sukun tersebut dikategorikan sebagai toksik ringan (LD₅₀ 500-5000 mg/kgBB). Uji toksisitas ekstrak etanol daun sukun dosis 1500; 2000; dan 2500 mg/kgBB pada tikus putih jantan tidak menunjukkan efek toksik dan tidak mempengaruhi fungsi ginjal serta kadar serum kreatinin (Batubara, 2010). Dengan demikian, penelitian terkait aspek toksisitas daun sukun perlu dilakukan dengan jenis hewan uji yang bervariasi, jumlah yang lebih banyak,

dan menggunakan ekstrak dari beberapa jenis pelarut, khususnya ekstrak air, etanol dan campuran etanol air. Selain itu, pemanfaatan daun sukun untuk pengobatan sebaiknya menggunakan ekstrak etanol yang telah menunjukkan aspek keamanan cukup baik pada beberapa hewan uji. Penggunaan ekstrak air hendaknya dalam rentang dosis yang relatif rendah karena masih terdapat kontradiksi hasil uji toksisitas akut.

KESIMPULAN

Artikel ini membahas aspek etnobotani, fitokimia, akfarmakologi dan toksikologi dari sukun secara komprehensif. Sukun merupakan tanaman Indonesia yang sangat potensial untuk dikembangkan sebagai sumber senyawa bioaktif dengan beberapa aktivitas farmakologis yang menonjol di antaranya antiinflamasi, antidiabetes, pelindung radiasi sinar UV, antikanker, antiatherosklerosis, antihipertensi, antibakteri, antijamur, antimalaria, memperbaiki fungsi ginjal, antioksidan, antihiperlipidemia, dan kardioprotektif. Bagian tumbuhan yang paling banyak digunakan untuk pengobatan adalah daunnya, sedangkan buahnya bisa dikembangkan sebagai pangan fungsional karena kaya akan serat, vitamin dan mineral. Senyawa khas yang terdapat dalam daun dan batang sukun adalah senyawa turunan flavonoid terprenilasi atau tergeranilasi dengan aktivitas yang beragam. Keragaman metabolit sekunder dalam sukun prospektif dikembangkan sebagai obat baru yang bermanfaat. Aspek keamanan menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sukun tidak menunjukkan efek toksik pada hewan uji. Sedangkan ekstrak air masih menunjukkan perbedaan hasil uji toksisitas sehingga perlu diteliti lebih lanjut untuk memastikan aspek keamanannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional, Republik Indonesia lewat skema hibah PDUPT, nomor: 2733/UN1.DITLIT/DITLIT/PT/2020, dan 1625/UN1/DITLIT/DIT-LIT/PT/2021). Artikel review ini digunakan G.G.Y untuk melengkapi tesis dalam memperoleh gelar Magister.

DAFTAR PUSTAKA

- Abe, R., & Ohtani, K. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants and traditional therapies on Batan Island, the Philippines. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 554–565.
- Adaramoye, O. A., & Akanni, O. O. (2014). Effects of methanol extract of breadfruit (*Artocarpus altilis*) on atherogenic indices and redox status of cellular system of hypercholesterolemic male rats. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2014, 1–11.
- Adinugraha, H. A., Kartikawati, N. K., Setiadi, D., & Prastyono. (2014). *Pengembangan teknik budidaya sukun (Artocarpus altilis) untuk ketahanan pangan*. Bogor, Indonesia: IPB Press.
- Amarasinghe, N. R., Jayasinghe, L., Hara, N., & Fujimoto, Y. (2008). Chemical constituents of the fruits of *Artocarpus altilis*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 36(4), 323–325.
- Andriani, A. (2013). *Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (Artocarpus altilis (Park.) Forsberg) Melalui Penghambatan Migrasi Leukosit Pada Mencit Yang Diinduksi Oleh Thioglikolat* (Thesis). Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

- Andriati, & Wahjudi, R. M. T. (2016). Tingkat penerimaan penggunaan jamu sebagai alternatif penggunaan obat modern pada masyarakat ekonomi rendah-menengah dan atas. *Masyarakat, Kebudayaan dan Politik*, 29(3), 133–145.
- Banu, S., & Bhowmick, A. (2017). Therapeutic Targets of Type 2 Diabetes: An Overview. *MOJ Drug Design Development & Therapy*, 1(3). <https://doi.org/10.15406/mojddt.2017.01.00011>
- Batubara, A. J. (2010). *Uji efek toksisitas ekstrak daun sukun [Artocarpus altilis (Park.) Fosberg] terhadap ginjal tikus putih galur wistar* (Thesis). Unika Widya Mandala, Surabaya.
- Bessi, M., I. T. (2016). *Uji aktivitas anti agregasi platelet dan antitrombotik ekstrak etanol daun sukun (Artocarpus Altilis (Park.) Fosberg)* (Thesis), Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Cardiovascular Division & Health Services Research Centre. (2017). Reducing the Burden of CVD in Indonesia. *The George Institute for Global Health*, Newton.
- Christian, K. R., Pothu, S., Nair, M. G., & Prathipati, P. (2016). Antihypertensive, antiinflammatory and antioxidant activities of breadfruit leaf tea. *Current Topics in Phytochemistry*, 13.
- Criddle, D. N. (2016). Reactive oxygen species, Ca²⁺ stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? *Cell Calcium*, 60(3), 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.04.007>
- Edison, H. S., & Yufdy, M. P. (2014). *Mari mengenal sukun*. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian.
- Erwin. (2015). Diversity of secondary metabolit of *Artocarpus altilis*. *International Conference of Chemistry 2015*, 53-64.
- Fajaryanti, N., Nurrochmad, A., & Fakhrudin, N. (2016). Evaluation of Antihyperlipidemic activity and total flavonoid content of *Artocarpus altilis* leaves extracts. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(5), 461–465.
- Fakhrudin, N., Hastuti, S., Andriani, A., Widyarini, S., & Nurrochmad, A. (2015). Study on the Antiinflammatory Activity of *Artocarpus altilis* Leaves Extract in Mice. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(6), 1080–1085.
- Fakhrudin, N., Khairunnisa, S. Y., Azzahra, A., & Ajiningtyas, R. J. (2016). Study of radical scavenger activity, total phenol and flavonoid contents of *Artocarpus altilis* leaves extracts. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(5), 352–356.
- Fakhrudin, Nanang, Pertiwi, K. K., Takubessi, M. I., Susiani, E. F., Nurrochmad, A., Widyarini, S., ... Wahyuono, S. (2020). A geranylated chalcone with antiplatelet activity from the leaves of breadfruit (*Artocarpus altilis*). *Pharmacia*, 67(4), 173–180.
- Fakhrudin, Nanang, Widyarini, S., Nurrochmad, A., & Wahyuono, S. (2019). *Direktorat Jenderal Kekayaan Intelektual Patent No. IDP000060196*. Yogyakarta.
- Fang, S.-C., Hsu, C.-L., Yu, Y.-S., & Yen, G.-C. (2008). Cytotoxic Effects of New Geranyl Chalcone Derivatives Isolated from the Leaves of *Artocarpus communis* in SW 872 Human Liposarcoma Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(19), 8859–8868. <https://doi.org/10.1021/jf8017436>
- Ganeson, S., bin Abdul Jamil, M. M., Ambar, R. B., & Wahab, R. A. (2018). Influence of *Artocarpus Altilis* Fruit Extract on Cancer Cell. *2018 9th IEEE Control and System Graduate Research Colloquium (ICSGRC)*, 240–243. Shah Alam, Malaysia: IEEE.
- Hafid, A. F., Septiani, R. P., Febriana, L. H., Febrianty, N., Ranggaditya, D., & Widyawaruyanti, A. (2016). Antimalarial activity of crude extracts of *Artocarpus heterophyllus*, *Artocarpus altilis*, and *Artocarpus camansi*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(1), 279–281.
- Hakim, A. (2010). Diversity of secondary metabolites from Genus *Artocarpus* (Moraceae). *Nusantara Bioscience*, 2(3), 146–156.
- Harmanto, N. (2012). *Daun Sukun, Si Daun Ajaib Penakluk Aneka Penyakit*. AgroMedia.
- Haryoto, & Widowati, P. (2018). CYTOTOXICITY OF METHANOL LEAF EXTRACT OF ARTOCARPUS ALTILIS, ARTOCARPUS HETEROPHYLLUS, AND ARTOCARPUS CAMANSI AGAINST MCF-7 BREAST CANCER CELLS. *Journal of Nutraceuticals and Herbal Medicine*, 1(1).
- Hendriyani, I., & Fakhrudin, N. (2017). *Efek Antiatherosclerosis Ekstrak Etanol Daun Sukun (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg): Studi Profil Lemak, VCAM-1, MMP-9, dan Histopatologi Aorta*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Heyne, K. (1987). *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Jakarta: Badan Litbang Kehutanan.

- Horne, Mima, M., & Pamela, L. (2001). *Keseimbangan Cairan, Elektrolit, & Asam Basa*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hussein, R. A., & El-Anssary, A. A. (2019). Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. Dalam P. F. Builders (Ed.), *Herbal Medicine*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76139>
- Hutapea, J. R. (1993). *Inventaris Tanaman Obat Indonesia* (Vol. 2). Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Jagtap, U. B., & Bapat, V. A. (2010). Artocarpus: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(2), 142–166.
- Jaradat, N. A., Ayesh, O. I., & Anderson, C. (2016). Ethnopharmacological survey about medicinal plants utilized by herbalists and traditional practitioner healers for treatments of diarrhea in the West Bank/Palestine. *Journal of Ethnopharmacology*, 182, 57–66.
- Jeon, Y. J., Jung, S.-N., Chang, H., Yun, J., Lee, C. W., Lee, J., ... Kwon, B.-M. (2015). Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg Extracts and Geranyl Dihydrochalcone Inhibit STAT3 Activity in Prostate Cancer DU145 Cells: Artocarpus altilis inhibits STAT3 activity in prostate cancer cells. *Phytotherapy Research*, 29(5), 749–756.
- Kaur, P., Mittal, A., Nayak, S. K., Vyas, M., Mishra, V., & Khatik, G. L. (2018). Current Strategies and Drug Targets in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Drug Targets*, 19(15), 1738–1766.
- Lan, W.-C., Tzeng, C.-W., Lin, C.-C., Yen, F.-L., & Ko, H.-H. (2013). Prenylated flavonoids from Artocarpus altilis: Antioxidant activities and inhibitory effects on melanin production. *Phytochemistry*, 89, 78–88.
- Lee, C.-W., Ko, H.-H., Lin, C.-C., Chai, C.-Y., Chen, W.-T., & Yen, F.-L. (2013). Artocarpin attenuates ultraviolet B-induced skin damage in hairless mice by antioxidant and anti-inflammatory effect. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.029>
- LIPI. (2019). *Status Keanekaragaman Hayati Indonesia: Kekayaan Jenis Tumbuhan dan Jamur Indonesia*. Jakarta: LIPI Press.
- Lotulung, P. D. N., Mozef, T., Risdian, C., & Darmawan, A. (2014). In Vitro Antidiabetic Activities of Extract and Isolated Flavonoid Compounds from Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg. *Indonesian Journal of Chemistry*, 14(1), 7–11.
- Mai, N. T. T., Hai, N. X., Phu, D. H., Trong, P. N. H., & Nhan, N. T. (2012). Three new geranyl aurones from the leaves of Artocarpus altilis. *Phytochemistry Letters*, 5(3), 647–650.
- Mainasara, M. M., Bakar, M. F. A., & Barau, A. I. (2019). GC-MS analysis of phytochemical constituents from ethyl acetate and methanol extract of Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg from Endau Rompin, Johor, Malaysia. *Path of Science*, 5(5), 3001–3010.
- Mardiswojo, S., & Rajakmangunsudarso, H. (1987). *CABE PUYANG WARISAN NENEK MOYANG* (Vol. 2). Jakarta: Balai Pustaka.
- Mohanty, M., & Pradhan, C. (2015). A Review on Phytochemistry, Bio-Efficacy, Medicinal and EthnoPharmaceutical Importance of Artocarpus altilis. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 3(1).
- Morton, J. F., & Miami, F. L. (1987). Breadfruit. Dalam *Fruits of warm climates* (hlm. 50–58). Diambil dari <https://www.hort.purdue.edu/newcrop/morton/breadfruit.html>
- Mozef, T., Risdian, C., Sukandar, E. Y., & Soemardji, A. A. (2015). Bioactivity of Ethyl Acetate Fraction from the Leaves of “Sukun” (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg) in Preventing Atherosclerosis. *Procedia Chemistry*, 16, 106–112.
- Nurwila, N., Fakhruddin, N., & Widyarini, S. (2017). Efek anti-aterosklerosis ekstrak daun sukun (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg.): Kajian terhadap kadar tnfr-alfa, il-6, mda dan histopatologis aorta pada kelinci yang diinduksi diet lemak tinggi. Thesis. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Nwokocha, C., Palacios, J., Simirgiotis, M. J., Thomas, J., Nwokocha, M., Young, L., ... Delgoda, R. (2017). Aqueous extract from leaf of Artocarpus altilis provides cardio-protection from isoproterenol induced myocardial damage in rats: Negative chronotropic and inotropic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 203, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.037>

- Nwokocha, C. R., Owu, D. U., McLaren, M., Murray, J., Delgoda, R., Thaxter, K., ... Young, L. (2012). Possible mechanisms of action of the aqueous extract of *Artocarpus altilis* (breadfruit) leaves in producing hypotension in normotensive Sprague–Dawley rats. *Pharmaceutical Biology*, 50(9), 1096–1102. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.658113>
- Pimenta do Nascimento, T., Barros Santos, M. C., Pimentel de Abreu, J., Lengruher Gonçalves Teixeira de Alm, I., Barreto da Silva Feijó, M., Junger Teodoro, A., ... Bello Koblit, M. G. (2020). Effects of cooking on the phytochemical profile of breadfruit as revealed by high-resolution UPLC–MS^E. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(5), 1962–1970. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10209>
- Pramono, A., Kesuma, S. U., Tazkiana, N. H., & Yunita, R. A. (2011). Pengaruh Rebusan Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap Kadar trigliserida, kolesterol total dan low density lipoprotein (LDL) serum darah tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Mutiara Medika*, 11(3), 139–143.
- Rante, H., Alam, G., & Irwan, M. (2019). α –Glucosidase inhibitory activity of breadfruit leaf extract (*Artocarpus altilis* (parkinson) fosberg). *Journal of Physics: Conference Series*, 1341, 072015.
- Rao, G. V., Gopalakrishnan, M., Madhavi, M. S. L., Mukhopadhyay, T., Thanusu, J., & Ezhilarasi, M. R. (2013). Dendrite elongation inhibitor from *Artocarpus altilis* Parkinson. *Journal of Pharmacy Research*, 7(4), 358–361. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.03.024>
- Ravichandran, V., Vasanthi, S., Shalini, S., Ali Shah, S. A., & Harish, R. (2016). Green synthesis of silver nanoparticles using *Artocarpus altilis* leaf extract and the study of their antimicrobial and antioxidant activity. *Materials Letters*, 180, 264–267.
- Riasari, H., Ulfah, M., Prayugo, D., & Komariah, N. A. (2017). Antibacterial and antifungal activities of various bread fruit leaves (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg). *International Journal Of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(3), 1066–1073.
- Rivière, C. (2016). Dihydrochalcones. Dalam *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 51, hlm. 253–381). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63932-5.00007-3>
- Rosmawaty, & Tehubijuluw, H. (2017). *Screening of phytochemicals and bioactivity test of the leaves breadfruit (Artocarpus altilis)*. 1(1), 28–32.
- Safitri, D., Sukandar, E. Y., & Rachmamaryam, S. (2016). Effect of ethanolic extract of breadfruit (*Artocarpus altilis* [Parkinson] Fosberg) leaves on ameliorating renal function of rat. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(1), 215–218.
- Sairam, S., & Urooj, A. (2013). *Artocarpus altilis* – mode of anti-hyperglycemic activity: elucidation by suitable in-vitro and ex-vivo techniques. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 4(8), 3013–3019.
- Sairam, S., & Urooj, A. (2014). Safety evaluation of *Artocarpus altilis* as Pharmaceutical agent in Wistar rats. *Journal of Toxicology*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/980404>
- Sari, D. R. A. P., Ahmad, F. F., Djabir, Y. Y., & Yulianty, R. (2020). Breadfruit leaves extract (*Artocarpus altilis*) effect on pancreatic damage in diabetic type II animal model induced by alloxan–nicotinamide. *Medicina Clínica Práctica*, 3, 100099.
- Siddesha, J. M., Angaswamy, N., & Vishwanath, B. S. (2011). Phytochemical screening and evaluation of *in vitro* angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of *Artocarpus altilis* leaf. *Natural Product Research*, 25(20), 1931–1940.
- Sikarwar, M., Hui, B. J., Subramaniam, K., Valeisamy, B., Yean, L. K., & Balaji, K. (2014). A Review on *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg (breadfruit). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(8), 091–097. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.40818>
- Sikarwar, M., Hui, B., Subramaniam, K., Valeisamy, B., KarYean, L., & Balaji, K. (2015). Pharmacognostical, phytochemical and total phenolic content of *Artocarpus altilis* (Parkinson) fosberg leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 094–100.
- Siwi, H. P. (2016). *Uji Aktivitas Penghambatan Oksidasi Ldl Dari Ekstrak Daun Sukun (Artocarpus Altilis (Park.) Fosberg) dengan metode Thiobarbituric Acid Reactive Substances (Tbars) secara in vitro (Skripsi)*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

- Tiraravesit, N., Yakaew, S., Rukchay, R., Luangbudnark, W., Viennet, C., Humbert, P., & Viyoch, J. (2015). Artocarpus altilis heartwood extract protects skin against UVB in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.023>
- Udonkang, M. I., Eluwa, M. A., Enun, B. K., Inyang-Etoh, P. C., & Inyang, I. J. (2018). Studies on antimalarial activity and liver histopathological changes of *Artocarpus altilis* on *Plasmodium berghei*-infected mice. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 4(3).
- Utami, P., & Puspaningtyas, D. E. (2013). *The Miracle of Herbs*. AgroMedia.
- Verheij, E. W. M., & Coronel, R. E. (1997). Sumberdaya Nabati Asia Tenggara 2: Buah-buahan yang dapat dimakan. Dalam *PROSEA*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. Diambil dari
- Vicente, M. F., Basilio, A., Cabello, A., & Peláez, F. (2003). Microbial natural products as a source of antifungals. *Clinical Microbiology and Infection*, 9(1), 15–32.
- Wang, X., Smith, P. L., Hsu, M.-Y., Ogletree, M. L., & Schumacher, W. A. (2006). Murine model of ferric chloride-induced vena cava thrombosis: Evidence for effect of potato carboxypeptidase inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(2), 403–410.
- Wang, Y., Xu, K., Lin, L., Pan, Y., & Zheng, X. (2007). Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry*, 68(9), 1300–1306.
- Weng, J., Chan, S., Lu, Y., Lin, H., Ko, H., & Lin, C. (2006). Antiplatelet prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. *Phytochemistry*, 67(8), 824–829.
- Zerega, N., Ragone, D., & Motley, T. J. (2006). Breadfruit Origins, Diversity, and Human-Facilitated Distribution. Dalam T. Motley (Ed.), *Darwin's Harvest*. New York Chichester, West Sussex: Columbia University Press. <https://doi.org/10.7312/motl13316-011>