

**EFEK ANTI INFLAMASI EKSTRAK SIMPLISIA DAUN SUKUN (*Artocarpus
altilis (Park.)*) PADA MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN YANG DIINDUKSI
KARAGENAN**

SKRIPSI

Oleh :

NUKE ARIANDINI

NIM. 115100100111032



JURUSAN TEKNOLOGI HASIL PERTANIAN

FAKULTAS TEKNOLOGI PERTANIAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

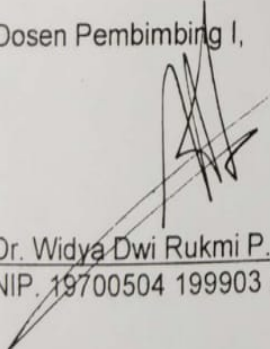
2018

LEMBAR PERSETUJUAN

Judul Tugas Akhir : Efek Anti Inflamasi Ekstrak Simplisia Daun Sukun
(*Artocarpus altilis* (Park.)) Pada Mencit (*Mus musculus*)
Jantan yang Diinduksi Karagenan


Nama Mahasiswa : Nuke Ariandini
NIM : 115100100111032
Jurusan : Teknologi Hasil Pertanian
Fakultas : Teknologi Pertanian

Dosen Pembimbing I,


Dr. Widya Dwi Rukmi P., STP, MP
NIP. 19700504 199903 2 002

Tanggal Persetujuan:

Dosen Pembimbing II,


Nur Ida Panca N., STP, MP
NIP. 19860810 201504 2 004

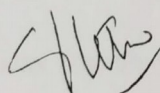
Tanggal Persetujuan:

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Tugas Akhir : Efek Anti Inflamasi Ekstrak Simplisia Daun Sukun
(*Artocarpus altilis* (Park.)) Pada Mencit (*Mus musculus*)
Jantan yang Diinduksi Karagenan

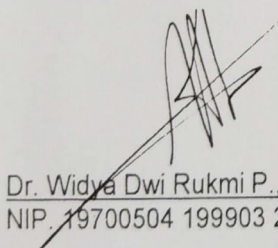
Nama Mahasiswa : Nuke Ariandini
NIM : 115100100111032
Jurusan : Teknologi Hasil Pertanian
Fakultas : Teknologi Pertanian

Dosen Penguji I,



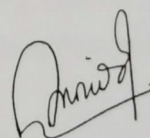
Prof. Dr. Teti Estiasih, STP, MP
NIP. 19701226 200212 2 001

Dosen Pembimbing I,



Dr. Widya Dwi Rukmi P., STP, MP
NIP. 19700504 199903 2 002

Dosen Pembimbing II,



Nur Ida Panca N., STP, MP
NIP. 19860810 201504 2 004



Ketua Jurusan,

Prof. Dr. Teti Estiasih, STP, MP
NIP. 19701226 200212 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Nuke Ariandini
NIM : 115100100111032
Jurusan : Teknologi Hasil Pertanian
Fakultas : Teknologi Pertanian
Judul Tugas Akhir : Efek Anti Inflamasi Ekstrak Simplisia Daun Sukun
(*Artocarpus altilis* (Park.)) Pada Mencit (*Mus musculus*)
Jantan yang Diinduksi Karagenan

Menyatakan bahwa,

Skripsi dengan judul di atas merupakan karya asli penulis tersebut di atas.
Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan ini tidak benar, saya bersedia
dituntut sesuai hukum yang berlaku.

Malang, Agustus 2018
Pembuat Pernyataan,

Nuke Ariandini
NIM. 115100100111032

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan pada tanggal 14 April 1993 di Malang, Jawa Timur. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara pasangan Bapak Aryoso dan Ibu Dewi Munifah. Saat ini penulis beralamatkan di Jalan Kendalsari VIII Alam Nirwana 3, Kota Malang, Jawa Timur.

Penulis telah menyelesaikan pendidikan di TK Islam Bumiayu Malang. Penulis melanjutkan pendidikan formal di SDN Bumiayu 2 Malang pada tahun 1999 dan lulus pada tahun 2005. Tahun 2005 penulis melanjutkan pendidikan di SMPN 21 Malang dan lulus pada tahun 2008. Tahun 2008 penulis melanjutkan pendidikan ke MAN 3 Malang dan lulus pada tahun 2011. Pada tahun yang sama penulis diterima menjadi mahasiswa Universitas Brawijaya melalui jalur SNMPTN di Jurusan Teknologi Hasil Pertanian. Pada Tahun 2018 penulis telah berhasil menyelesaikan pendidikannya di Universitas Brawijaya Malang Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian.

NUKE ARIANDINI. 115100100111032. **Efek Anti Inflamasi Ekstrak Simplisia Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) Pada Mencit (*Mus musculus*) Jantan yang Diinduksi Karagenan.**

SKRIPSI.

Dosen Pembimbing I : Dr. Widya Dwi Rukmi Putri, STP, MP

Dosen Pembimbing II : Nur Ida Panca Nugrahini, STP, MP

RINGKASAN

Inflamasi atau radang merupakan respon pertahanan tubuh terhadap kerusakan sel ataupun jaringan yang disebabkan oleh berbagai rangsangan fisika, kimia, maupun mekanis. Saat ini masyarakat luas biasa menggunakan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) untuk mengobati inflamasi tersebut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dapat digunakan sebagai agen anti inflamasi. Daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) adalah salah satu tanaman sumber senyawa flavonoid yang dapat dimanfaatkan dengan optimal sebagai obat alternatif.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sukun dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit dibandingkan dengan kontrol obat natrium diklofenak serta untuk mengetahui dosis optimal ekstrak simplisia daun sukun dalam menurunkan aktivitas inflamasi.

Pada penelitian ini, metode yang digunakan adalah Rancangan Tersarang (*Nested Design*) dengan dibagi menjadi 6 kelompok mencit, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kontrol obat, ekstrak dosis 15 mg/20 g BB, dosis 30 mg/20 g BB, dan dosis 60 mg/20 g BB. Data yang diperoleh dari analisis dengan menggunakan analisis ragam (ANOVA) dengan selang kepercayaan 95% yang dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh perlakuan yang diberikan. Jika hasil uji memperlihatkan adanya perbedaan nyata, maka dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) dan/atau *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) memiliki kandungan total flavonoid sebesar 43,16 mg/g ekstrak, total fenol 53,41 mgGAE/g, aktivitas antioksidan 70,18%, dan IC_{50} sebesar 76,21 ppm. Sedangkan uji *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak simplisia daun sukun mampu menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit yang diinduksi karagenan 1% sebanyak 0,1 ml. Pemberian ekstrak simplisia daun sukun dosis 60 mg/20 g BB memiliki inhibisi edema yang terbaik dibandingkan dengan ekstrak dosis 15 mg/20 g BB dan ekstrak dosis 30 mg/20 g BB, serta kontrol obat natrium diklofenak.

Kata Kunci : Anti Inflamasi, *Artocarpus altilis* (Park.), *In vivo*, CD68, TNF- α

NUKE ARIANDINI. Anti-Inflammatory Effects of the Simplicia Leaf Extract of Breadfruit Plant (*Artocarpus altilis* (Park.)) in Male Mices (*Mus musculus*) Induced Carrageenan. 115100100111032.Thesis.

1st Advisor : Dr. Widya Dwi Rukmi Putri, STP, MP

2nd Advisor : Nur Ida Panca Nugrahini, STP, MP

SUMMARY

Inflammation is a response to tissue injury and infection in the body cells. In certain condition, the inflammation can cause danger to the patients. In general, the wider community using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to treat the inflammation. However, prolonged use of NSAIDs can have negative effects on the liver and kidneys of patients. Several studies in the last few years have shown that flavonoids can be used as an anti-inflammatory agent. Breadfruit plant (*Artocarpus altilis* (Park.)) is a plant flavonoid sources unexplored and utilized optimally.

The objective of this research is to determine the effect of the simplicia leaf breadfruit extract leaf in reducing inflammatory activity and to know optimal content of simplicia leaf extract breadfruit compared to diclofenac sodium as drug control in reducing inflammatory activity.

The method used was Nested Design with mice were divided into 6 groups, namely negative control, positive control, drug control, extract dose of 15 mg/20 g BW, extract dose of 30 mg/20 g BW and extract dose 60 mg/20 g BW. Data were statistically analyzed using analysis of variance (ANOVA) confidence interval 95% are performed to determine whether or not the effect of a given treatment. If the test results showed significant differences, then continued with Least Significant Difference test (LSD) and / or Duncan's Multiple Range Test (DMRT).

The results showed that the simplicia leaf breadfruit (*Artocarpus altilis* (Park.)) extract content of the total flavonoids 43.16 mg/g, total phenol 53.41 mgGAE/g, and IC50 76,21 µg/mL. While the in vivo tests showed that the simplicia leaf breadfruit extract able to reduce inflammatory activity in mices induced by 1% carrageenan as 0,1ml. Simplicia leaf breadfruit extract dose 60 mg/20 g BW have the best edema inhibition compared extract dose of 15 mg/20 g BW and a dose of 30 mg/20 g BW and control drug diclofenac sodium. On testing CD68, at a dose of extract showed significant differences among treatments.

Key Words : Anti-Inflammatory, *Artocarpus altilis* (Park.), *In vivo*, CD68, TNF- α

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada penyusun sehingga penyusun dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul **“Efek Anti Inflamasi Ekstrak Simplisia Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) Pada Mencit (*Mus musculus*) Jantan yang Diinduksi Karagenan”** dengan baik.

Penyusunan Tugas Akhir ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Teknologi Pertanian. Pada kesempatan kali ini penyusun ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Allah SWT atas segala hal
2. Kedua orang tua dan segenap keluarga yang selalu memberi dukungan moril maupun materil
3. Dr. Widya Dwi Rukmi Putri, STP, MP dan Nur Ida Panca Nugrahini, STP, MP selaku dosen pembimbing yang memberikan bimbingan, arahan, ilmu dan pengetahuan kepada penyusun
4. Prof. Dr. Teti Estiasih, STP, MP selaku Ketua Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya
5. Satria, Fifin, Candra, Awa, Icha yang selalu membantu dan menyemangati penulis
6. Keluarga besar THP 2011
7. Dan semua pihak yang telah membantu sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat kepada semua pihak yang memerlukannya.

Malang, Agustus 2018

DAFTAR ISI

RINGKASAN i	
SUMMARY ii	
KATA PENGANTAR iii	
DAFTAR ISI iv	
DAFTAR TABEL vii	
DAFTAR GAMBAR viii	
DAFTAR LAMPIRAN ix	
I PENDAHULUAN 1	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Hipotesa Penelitian	3
II TINJAUAN PUSTAKA 5	
2.1 Tanaman Sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Park.))	5
2.2 Antioksidan	7
2.2.1 Senyawa Fenol	9
2.2.2 Flavonoid	11
2.3 Ekstraksi	12
2.4 Inflamasi	16
2.4.1 Pengertian Inflamasi	16
2.4.2 Mediator Inflamasi	18
2.4.3 Mekanisme Inflamasi	22
2.4.4 Mekanisme Karagenan sebagai Penyebab Inflamasi	23
2.4.5 Mekanisme Obat Anti inflamasi	24
2.4.6 Mekanisme Obat Natrium Diklofenak	27
2.5 Karagenan	27

2.6 Pengujian Efek Antiinflamasi	28
2.6.1 Model Inflamasi Akut	28
2.6.2 Model Inflamasi Kronik	29
2.7 Hewan Percobaan	30
2.8 Sitokin	30
2.9 Makrofag (CD68)	32
2.10 <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (TNF- α)	33
2.11 Flowcytometry	35

III METODOLOGI PENELITIAN 37

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.2 Alat dan Bahan	37
3.2.1 Alat	37
3.2.1.1 Alat Ekstraksi Daun Sukun	37
3.2.1.2 Alat Analisa Ekstrak Daun Sukun	37
3.2.1.3 Alat Perawatan Hewan Coba	37
3.2.1.4 Alat Pengujian Aktivitas Inflamasi	38
3.2.2 Bahan	38
3.2.2.1 Bahan Ekstraksi Daun Sukun	38
3.2.2.2 Bahan Analisa Ekstrak Daun Sukun	38
3.2.2.3 Bahan Perawatan Hewan Coba	38
3.2.2.4 Bahan Pengujian Aktivitas Antiinflamasi	39
3.3 Metode Penelitian	39
3.3.1 Penelitian Tahap 1 : Ekstraksi Daun Sukun	39
3.3.2 Penelitian Tahap 2 : Pengujian Antiinflamasi Ekstrak Daun Sukun Secara <i>In Vivo</i>	39
3.3.3 Penelitian Tahap 3: Pengujian Analisa TNF- α	40
3.4 Pelaksanaan Penelitian	41
3.4.1 Pembuatan Ekstrak Daun Sukun	41
3.4.2 Analisa Ekstrak Daun Sukun	41
3.4.3 Pengujian <i>In Vivo</i> Ekstrak Daun Sukun sebagai Antiinflamasi	41
3.4.3.1 Masa Adaptasi Hewan Coba	42
3.4.3.2 Masa Pengkondisian Radang Pada Hewan Coba	42
3.4.3.3 Pengujian Edema pada Hewan Coba	42

3.4.3.4 Pengukuran Kadar CD68 dan TNF- α Metode <i>Flowcytometry</i>	43
3.4.4 Populasi dan Sampel Hewan Coba	44
3.4.5 Penentuan Besar Dosis Perlakuan	45
3.5 Analisis Data	45
3.6 Diagram Alir Penelitian	46
3.6.1 Tahap Pembuatan Ekstrak Daun Sukun	46
3.6.2 Pengujian Aktivitas Antiinflamasi	47
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	48
4.1 Ekstraksi Daun Sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Park.))	48
4.2 Kandungan Senyawa Bioaktif dan Aktivitas Antioksidan	49
4.2.1 Total Flavonoid	49
4.2.2 Total Fenol	51
4.2.3 Aktivitas Antioksidan dan IC ₅₀	53
4.3 Uji Aktivitas Antiinflamasi Secara <i>In Vivo</i>	55
4.3.1 Pengujian Edema pada Hewan Coba	55
4.3.2 Pengujian Kadar CD68 dan TNF- α dengan Metode <i>Flowcytometry</i>	64
V KESIMPULAN DAN SARAN	69
5.1 Kesimpulan	69
5.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	80

DAFTAR TABEL

Nomor	Teks	Halaman
2.1	Perbandingan Ekstraksi Soxhlet dengan Ekstraksi Ultrasonik	15
2.2	Berbagai Aplikasi Ultrasonik	16
2.3	Perbandingan Inflamasi Akut dan Inflamasi Kronik	18
4.1	Hasil Analisis Ekstrak Daun Sukun	48
4.2	Hasil Uji Lanjut Total Flavonoid	50
4.3	Hasil Uji Lanjut Total Fenol	52
4.4	Hasil Uji Lanjut Aktivitas Antioksidan	55
4.5	Rerata Perubahan Persentase Edema	57
4.6	Hasil Uji Lanjut Rerata Edema yang Terbetuk Setiap Jam	60
4.7	Rerata Persentase Inhibisi Radang	62
4.8	Rerata Kadar TNF- α yang Dihasilkan Sel CD68	66

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Teks	Halaman
2.1	Tanaman Daun Sukun	5
2.2	Simplisia Daun Sukun	6
2.3	Kerangka C6-C3-C6 Flavonoid	11
2.4	Sumber-sumber Mediator Inflamasi	20
2.5	Mekanisme Pembesaran Pembuluh Darah Akibat Inflamasi	23
2.6	Biosintesis Prostaglandin	25
2.7	Ilustrasi Prinsip Kerja <i>Flowcytometer</i>	35
3.1	Diagram Alir Pembuatan Ekstrak Daun Sukun	46
3.2	Diagram Alir Pengujian Aktivitas Antiinflamasi	47
4.1	Grafik Rerata Persentase Edema	59
4.2	Grafik Rerata Persentase Inhibisi Radang	60
4.3	Grafik Rerata Sel Makrofag CD68	64
4.4	Grafik Representasi Uji CD68 TNF- α Menggunakan Alat <i>Flowcytometer</i>	66

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Teks	Halaman
1.	Analisa Total Flavonoid	80
2.	Analisa Total Fenol	81
3.	Analisa Antioksidan	82
4.	Analisa Aktivitas Antioksidan Metode IC ₅₀	82
5.	Hasil Analisis Total Flavonoid	83
6.	Hasil Analisis Total Fenol	84
7.	Hasil Analisis Aktivitas Antioksidan	85
8.	Hasil Analisis IC ₅₀	86
9.	Tabel Konversi Dosis	86
10.	Pengujian TNF- α dan CD68 Metode <i>Flowcytometry</i>	87
11.	Data Hasil Pengujian Aktivitas Antiinflamasi	88
12.	Analisis Ragam Aktivitas Antiinflamasi	91
13.	Data Uji CD68 dan TNF- α Metode <i>Flowcytometry</i>	92
14.	Grafik Pengujian CD68 dan TNF- α dengan <i>Flowcytometer</i>	94
15.	Dokumentasi Kegiatan	97
16.	Kode Laik Etik Penelitian	98

I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi merupakan suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan tersebut menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, nyeri, merah, bengkak, dan disertai gangguan fungsi (Katzung, 2004). Reaksi inflamasi ditandai dengan gejala seperti *rubor* (kemerahan), *kalor* (panas), *dolor* (nyeri), dan *turgor* (pembengkakan) (Corwin, 2008). Pengobatan pasien inflamasi pada umumnya untuk memperlambat atau membatasi proses kerusakan jaringan yang terjadi pada daerah inflamasi. Obat modern yang biasa digunakan untuk mengobati inflamasi adalah obat anti inflamasi non steroid (AINS). Tetapi penggunaan obat tersebut memiliki efek samping yang merugikan tubuh, seperti tukak lambung (Tjay dkk., 2002). Penggunaan obat AINS dalam jumlah tinggi juga dapat menyebabkan *tinnitus*, penurunan pendengaran dan vertigo (Katzung dkk., 2002). Oleh karena itu pemanfaatan tumbuhan obat dengan khasiat anti inflamasi perlu dilakukan untuk menemukan alternatif pengobatan dengan efek samping yang relatif lebih kecil.

Pengembangan obat anti inflamasi dari bahan alami telah banyak dilakukan. Penggunaan obat-obatan tradisional menjadi salah satu alternatif dalam pengobatan inflamasi yang dinilai lebih aman dari segi efek samping dan toksisitas (Awang, 2009). Berdasarkan penelitian Gautam dkk. (2009), diketahui bahwa agen anti inflamasi yang bersifat alami dapat diperoleh dari bahan alam yang mengandung golongan antioksidan, glukosamin, flavonoid, triterpenoids, alkaloids, *fatty acids*, steroids dan miscellaneous. Senyawa golongan flavonoid adalah yang paling banyak digunakan karena mempunyai peran biologi yang sangat beragam (Gautam dkk., 2009). Flavonoid merupakan pigmen tumbuhan dengan warna kuning, kuning jeruk, dan merah. Sekitar 5-10% metabolit sekunder tumbuhan adalah flavonoid (Macheix *et al.*, 1990). Kajian terhadap flavonoid banyak dilakukan tidak hanya karena peran biologinya, tetapi lebih karena potensinya sebagai obat (Ross dkk., 2002). Mekanisme kerja flavonoid sebagai anti inflamasi adalah dengan menghambat permeabilitas kapiler dan

menghambat metabolisme asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endothelial sehingga mengurangi terjadinya hipermeabilitas dan radang. Beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari membran dengan jalan memblokir jalur siklooksigenase dan leukotriene yang merupakan mediator inflamasi (Pearson, 2005). Efek flavonoid sebagai antioksidan secara tidak langsung juga mendukung efek antiinflamasi. Adanya radikal bebas dapat menarik berbagai mediator inflamasi (Njiveldt *et al.*, 2001).

Beberapa contoh tanaman yang berfungsi sebagai agen antiinflamasi adalah daun duduk, kunyit, kumis kucing, lidah buaya, jambu biji, daun sukun, dan kemangi. Dalam penelitian ini tanaman yang digunakan sebagai obat antiinflamasi adalah daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)). Hal ini disebabkan karena khasiat daun sukun yang masih kurang dapat dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sedangkan jumlahnya cukup melimpah sehingga memiliki peluang untuk dikembangkan sebagai obat antiinflamasi. Daun sukun mengandung senyawa flavonoid terprenilasi yaitu artocarpin yang mempunyai aktivitas antiinflamasi dan antikanker.

Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sukun dan besar dosis yang optimal dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit secara *in vivo*, serta efektifitas ekstrak daun sukun dibanding obat natrium diklofenak. Berdasarkan penelitian Ramadhani (2009), pengujian terhadap ekstrak daun sukun menunjukkan harga LC 50 (*Lethal Concentration* 50) sebesar 3608,893 µg/ml, sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak daun sukun tidak memiliki potensi toksisitas akut karena suatu senyawa dinyatakan mempunyai potensi toksisitas akut jika harga LC 50 kurang dari 1000 µg/ml. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian mengenai ekstrak tanaman daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) sebagai agen antiinflamasi secara *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini, yaitu:

1. Apakah pemberian ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) dapat menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1%?

2. Berapa dosis ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) yang optimal dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1%?
3. Bagaimana efektifitas ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan dibandingkan natrium diklofenak?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) dapat menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1%.
2. Untuk mengetahui dosis ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) yang optimal dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1%.
3. Untuk mengetahui efektifitas ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan dibanding natrium diklofenak.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai dosis dari ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) yang optimal dalam menurunkan aktivitas inflamasi sehingga dapat menjadi agen antiinflamasi bagi penderita inflamasi akut.

1.5 Hipotesa Penelitian

1. Diduga ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) berpengaruh terhadap penurunan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1%.
2. Diduga pemberian ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) dengan dosis 60 mg/20 g BB merupakan dosis optimal dalam

menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1%.

3. Diduga ekstrak simplisia daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.)) lebih optimal dalam menurunkan aktivitas inflamasi pada mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi karagenan 1% dibandingkan natrium diklofenak.

Moreceae

! " "

#

\$%%&\$ %

' ()

Artocarpus altilis *

+ ,

- , Plantae
- . , Spermatophyta
- , Angiospermae
- , Dicotyledoneae
- / , Urticales
- , Moreceae
- , Artocarpus
- , Artocarpus altilis *

()

"

" #
"
/ # /
0 # /
/ # 0 " #
. 1 +
+ + #
" 0
2 " 0 + 3 4% 4 5
& %% \$(6 (%) 6 !4 (6 4% 4
4% +
7 +
0 + 8 4%% 9 - 4%% 9
: 4%%\$ 7 0
+ : 4%%\$ 5
0 " "
+ : 4%% + +
0 4% 4

. . 4%)

#

;

4% 4 + + # 3
 + +
 & # # 7
 < ' 7 Angiotensin Converting
 Enzyme =&
 4% 7
 4% 4 4% 4 0 1 1 =&
 7 # +
 cytoprotective 8.8 : 4% % \$
 - + + +
 < 4% %
 < 0 " # - et al 4% % < # 0
 0 0 # 0 0
 < 0 0 +
 - 1 et al., 4% % 4 0 +
 0 0 7+
 free radical scavenger 0 + #
 0 #
 0
 & . 4% %

< 0 nutraceuticals
 + 0 0 +
 & #
 4%% #
 0 . ** 3
 , !Diphenyl!"/!Picryl!#ydrazyl
 0 >#
 0
 . ** 3 0
 # " +
 . ** 3 # 0
 . ** 3
 " 0 +
 + +
 * 4%%
 < +
 + 3 4%%(/ # 0
 +
 0 +
 0 0 +
 0 et al 4% % /
 +
 + (!?
 ? #)? 3
 4%
 +
 #)
 5)@ " ferric reducing antio\$idant po%er 5 <* &riggs! 'auscher reaction
 / methyl linoleate.

" products volatile thio(ar(ituric acid /< radical/trapping
 antioxidant parameter <* oxygen radical a(sor(ance capacity A <' 4 4&
 azino(is)*/ethyl(enzothiazoline!+/sulfanote, </ 4 4&diphenyl! /picrylhydrazyl
 . ** 3 5 B " " C 4%%4
 # . ** 3 #
 4 4&diphenyl! /picrylhydrazyl . ** 3
 C
 . ** 3 free radical #
 0 # 0
 diphenylpicrylhydrazine
 4%%((+
 unpaired electron, > "
 electron acceptor 0
 #
 + 4% %
 ># . ** 3 4 4&diphenyl! /picrylhydrazyl,
 0 #
 3 0 # #
 " C 4%%4 . ** 3
 . ** 3
 #
 !

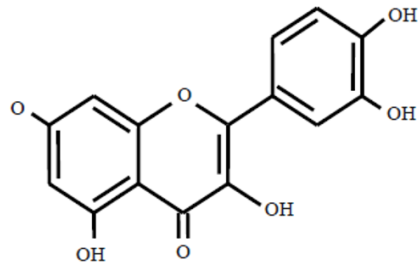
5 1 0 A3-
+ ' \$3 A3
" " + 5 0
0 + " "
3 + 0 + " 0
1 + 0 + " 0
3@ * # +
' \$3 A& +
+ + : 4%%
5 0
1 # hydrogen 1
* +
+
0 +
0 +
- et al 4% % #
+ 0 +
+ " 1
"
0 ; " 4%%!
0 + + +
" &
0 +
+ + + < 0 4%%! 0
+
0 +
0 et al., 4% %
5 0
5 + &
& #& # 5 "
" " * +
+ +

+ : 4%%
 0 + + " 1
 * 0 +
 , 9 4
 9) +
 " Pisum sativum 9 ! in vitro 9
 "
 (4(6 5 + +
 + +
 0 # & : 4%%
 ! "
 5 &
 5
 # 0
 5 0 +
 '\$&')&'\$ 5 0 &
 8 4%%% +
 +
 - + " " < " "
 / " "
 " " # + &
 ' \$ 5
 "
 ' et al !
 ; + 0 '\$&')&'\$

<

'\$ " " 1

+ &



- '\$ D ') D '\$ 5

5

; +

" " "

&

" " 1

0 + 5

+ # 'AE&4 et

al 4%%%

0 + "

+

8.8

-o% Density -ipoprotein " + +

- +

reactive oxygen species A " 0 + 3

+

+ B# et al 4%%

/ 0 +

+ " F "

+

+ " 8 4%%%

\$

7

1

0

#

7

1

#

+

C

"

"

+

"

"

G

7

"

7

1

+

0

7

1

+

"

"

*

1

&1

"

"

0

/

0

. 0 4%%%,

*

0

#

"

0

*

+

+

0

"

0
*
1 + "
" "
0 H
8
" + * 0

" +
7
-
0
" " &
1
4 *
*
0 0 & 0
+ +
)
*
0
! . >
* 0
" *
+
* " "
" "

> & " # & ' # . " *))! # 5 - & - 5 et al 4% % 0 & 0 + et al 4% % " thermal # # 6 # G * I et al 4%%\$ / 3 # # + # 0 et al 4% % 0 + + micro%ave 0 + # 0 + + 5 et al 4% % 7 + 7+ #

+ 0 + B et
 al 4%%(
 * 0 +
 + * # %&
 * G
 # 4 et al., 4% %

!	*	7	G	J	7	>
%	&		\$	'(!	\$!
:) D !(#		% D \$%	
>			D)%		D)%	
*			%% D %%)% D 4%%	
H						
-					+	
, et al. 4% %						

>
 + 4% 31 D %%
 31 3
 " /
 + 4 4 >
 + + &
 + + #
 + " 0
 - 4%%4 3 ' 4%%\$ #
 # 4 4&\$ (?
 #) !? 3
 + #

#

et al., 4%%\$

! / < >

) (//

* +, - .+, - * .+,

H " "

"

"

, et al. 4%%\$

"

+ > # +
#

et al. 4%%\$

3

+

0 1!

0 / 1!

H +

#

#

+

"

H +

+

#

#

+

"

&

#

#

0

<

4%%

" # +
+ ' 4%%4
* +
&

+ #
+ # +
+
0 +
+ + # #
+ # #
+ 0 4%%4
H + # + +
H + 0 # +
+ + #
+ * +
9
9
' et al 9 ' 4%% < 4% 4
H +
0 / + +
+ " + +
H +
" &
+
+ # & +
; #
+
+

- / + #

0 # + / +

+ ! #

! # * H + < H + -

/ 1! 1! !

* B5&= H8& K H8&\$

+ H + < + ' * << +

hepatocyte 8 & ' * &

7 J ' < & ' < & 7&

" "

H + - + +)& . itrotyrosine

Urinary (&A ;

* <4 >

+ 54 ' AE&4

, 0 4%%4 < 4% 4

0 . 1!

H + &

3

+ #

< #

#

0 + ' 0 4%%(

+ + + +

+ + + +

& " #

7

+ + # + +
<4 < #
' AE * #
*
+

<HB 8
#

0
" + ' 0 4%%(
+ 1
&
+ # + + +
+ & + & +
& + & +
&4 &\$ tumor necrosis factor +
+ & +
+ +
& +

&! & %
& + # # #
-
" ' 0

4%%(
/ # # +
7 4%%)
+

*
+ .
& +
*

7 4%%) 8 +

1 &1 # #

4%%4 / # + # 4
" +
; 4%%\$
0

0 & H + <
& + #
+ * " 4%% ,
- 7

7

+

- &

"

-

0

"

"

1

B

.

"

B

"

#

+ *

1

1

+

+

#

" *

-

-

#

.

#

*

*

"

&

#

'

"

*

"

&

*

5

/unctio -aesa

*

0

#

+

+

"

#

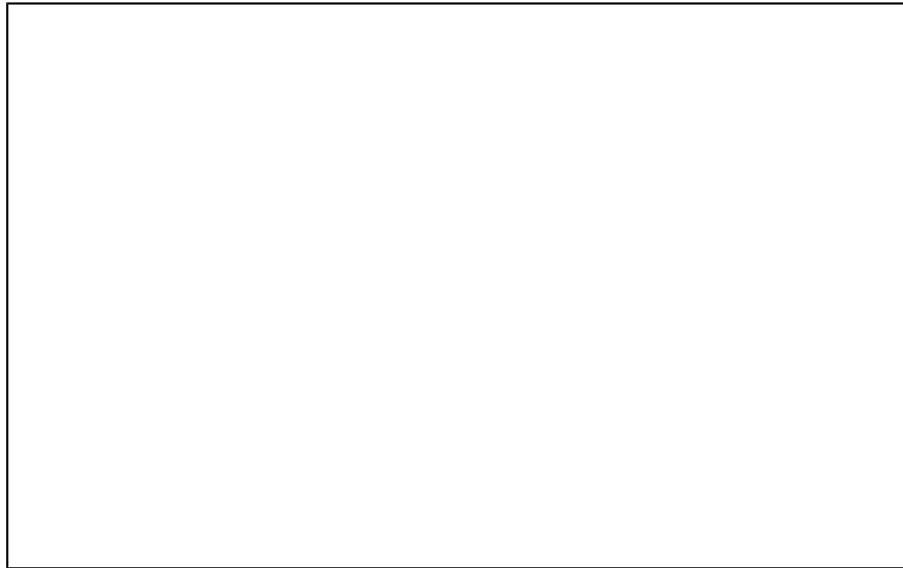
0# . 1!
0 #
" * # &

J
0 <
+
" " *
+ *
" "
- " < # "

4%% * # # #
" " # 9 4
" " " 9
) # '
4%% < 4% 4 " #

' 4%% C
0
.

" 0
" %
4%% . #
" # # <
4% 4 * †
2



2 * * . < H †
4%%

00 . / / 1!
- 1 †
0 † †
+ †
- †

3 \$
& +
+
&
+
*
"
0 # + 7
\$ # & 4! #
' 4%% < +
5
% 5 #
4 # 5 #
) # 4%%)
*
J 4%%! 7 #
+ * ; 7
* ; 74 " <
& # #
' 4%%
02 . 3 1!
H +
" +
+ <HB < H + B A <HB
+ " + #
+
5 # 4%%(* <HB #
0

+ #
+ 5 4%%4 <HB
+ A <HB
+ 0
" " " G & ' AE&4 " " G &4 ' AE&
1 #
1 5 # 4%%(+ <HB
& # <HB
" <HB # +
)& +
+ +
<HB &
+
<HB ' AE
<HB
+ : / " 4

4 / * :
 4 ' AE& ' AE&4 ' AE&
 +
 # # " C ' AE&
 <HB +
 # # ' AE&4 <HB
 + : 3 # ' AE&
 4
 + + :
 / <HB
 # <HB & + <HB + ' AE&4
 <HB + ' AE&4 +
 " " G " G <HB + ' AE&4
 " <HB & + "
 <HB + + <HB & + :

+ <HB + <HB + +
 + " #
 G G A
 8 4%%
 . + " " 4&) # *
 # #
 / %? "
 A ? 0
 &) # . + " #
 3 # 0 + # #
 0 . %%& %
 4) : . +
 1 iso enzim sito0rom # hidro0sidi0lofena0 3
 \$?) ? 7+
 + + "
 ulcer + 4%%
 # + "
 # + + "
 0 # 1
 3 #
 # + + J
 # #
 + + +
 # - 1 4%%4
 04 . 3 % ! 1
 B + <HB < H + B
 A ' AE& + #

1 'AE 7 1
 # 1
 * " +
 + . # 1 'AE
 8 4%% " + #
 1 'AE " + 'AE&
 'AE&4
 + :
 2 /
 - 0 +
 + Chondrus, 1igartina Eucheuma
 / "
 / +
 # #
 0 4%%
 - +
 + # # #
 + " C # #
 "
 & +
 8 # G
 # " " G 'AE # # " &
 & + H8& B5-= BA &
 #
 " #
 " ' 4%%
 * < 4% 4
 - + #

-
 0 # A
 # " & + #
 *
 ,
 #
 + 0 :
 \$4
 4 / 5 \$1 1!
 < +
 # 0 # <
 # +
 + * +
 adjuvant /reud, myco(acterium
 + +
 4 . ! 1!
 / # +
 4%%(,
 H -
 H 0 #
 " A # " J
 < + #
 # #
 0 #
 H 3
 # ?
 " H < <

" " " " " "
0 Evans & lue %?
< # "
0

H E * > .
3 0 # G

" - "
"
C - "

H < < * > .
G
" 0 #

4 . ! 1!

&
sponge pellets implants
granuloma pouches # adjuvant
induced arthritis # + 4%%(

6 + 7

* + 0 " # + +
+ H + + +
3 +

+ " +
 # H + +
 # * et al 4%%(
 * # + 0 "
 0 " * <
 tetradecanoylphoro (ol! *acetate
 + - #
 * # + cotton pellet glass rod
 granuloma L et al 4% /
 granuloma + +
 + " * #
 + # " * <
 % > + #
 + +
 8
 & innate adaptive
 immunity + &
 & + <
 4%% + & #
 + +
 + # #
 " +
 / 0 # # 4%%!
 # # M
 H8& H8&4 + H5B = K N +

Stimulating /actor, ' 5 + 4umor .ecrosis /actor, B5 + Colony
 / " / 0 # #
 growth factor

4%%! , # "

"
 4 H

+
)

B- + 0
 + * 0
 # & + +
 & H5B&N

H + H&4 H &4 B5&= 4umor .ecrosis /actor
 + + +
 B5&= H& H&\$ +
 + 4 &4 H&! H& H& %
 H&) # +
 + + * et al 4%%4

9 . 1 / :%48

host +
 H -
 innate immunity + B-
 # +

+
mediated immunity < 4%% cell mediated immunity humoral

0
+ + - #
+ + # <
+ + " #
4%% # %%% %%%) # +
" # +
0 # # + +
+ + #
4%% + + # <
+ + #
+ + #
+ + + myeloid
+ + +& +&
+ / O # # 4%%!
" #
+ + +
" # #
H8&
+ H8& # # +
/ O # # 4%%!
' . \$(% .
+ *
' . \$(

osteoclast B + + monocyte, histiocyte, giant cell, 5upffer cell,
' .\$(# + +
+ 5 ' .\$(' .\$(

7 ' .\$(B -
& " #
/ 0 # # 4%%!

* ;<

4umor .ecrosis /actor Alpha B5&=
+ 4umor .ecrosis /actor Alpha B5&=
+
" + #
B5&= <

B 4%%% B5&= # +
B5&= + + +
B5&= #
+ +

0iller B - + natural
+ * 0 0

& + +
& H5B& 0
+ H8&4 &4 B5&=)4umor .ecrosis /actor Alpha,
+ + +
B5&= H8& H8&\$ +

+ 4 &4 H8&! H8& H8& %
 H8&) # +
 + * et al 4%%4
 / 0 # # 4%%! B5&=
 +
 + " + + B5&=
 # + / B -
 + B5&= + + B5&=
 +
 + B5&= + +
 + H8& %
 B5&= + /
 # 0 #
 B5&=
 7+ B5)tumor necrosis factor, B5
 7+ B5&=
 intercellular adhesion molecule& H ' < &H vascular cell adhesion molecule&
 J ' < &H " # "
 7
 +
 B5&= #
 #
 tissue factor 5 < 4%%
 *
)plasma leakage,
 #
 " 4%%!
 B5&= B5&=
 #
 + 5 B5&=

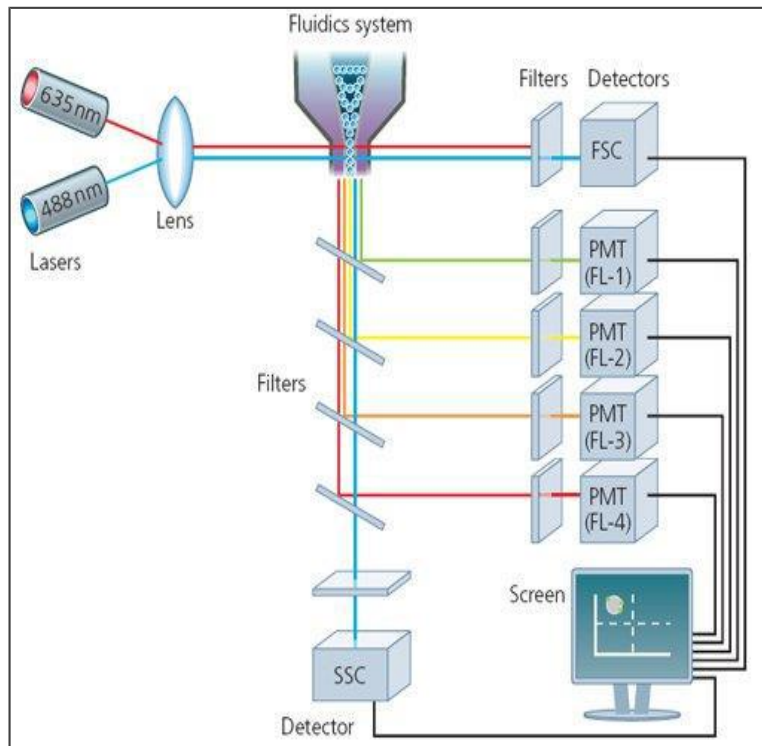
4%%!

+ / 0 ##

/lo%cytometry

+ 0 " " * flo%cytometry
" +

+ flo%cytometry +
+
/ 0 4%%% * # flo%cytometer
6



6 H * - # /lo%cytometer 4% !

* # flo%cytometer " !

fluidic system 0

quartz flo% cell sheath fluid -

!((-

+ + scatter

+ #

- system

computer

4% !

. flo%cytometer #

surrounding sheath of isotonic fluid flo%

0 interogation point . interogation point

+ " " "

#

< flo%cytometer

' . ! + 3HJ *

+ ' . ! 3HJ +

* ' . ! 3HJ +

flo%cytometry 0 /lo%cytometry #

+ ' .)

A -) * flo%cytometry

+ # H 4%%)

. flo%cytometer "

+ &

H # + #
4%%)

!

"

#\$%&'

#\$%&"

!

(

)

)

,

! %\$+

'

!

(

,

,%\$ -

((

(% & %\$

. ! /#

/#

%\$

#&

(0

"! 1 (((

2₃\$ #&4"

" # " \$%&

/

(

,

1

,

(

((1

(

(

(

(

,

1

1 "

,

()

*

+

((, 11 (((% 11 %\$ ' (1 5+ 0 1 %& ((% \$% 0 %& 6/, - 1 0 ! " # \$ \$ "

!

' ' 7\$8" + (' ((" + (' (' (' 0 ' " ' / ' %\$\$ 39 : 97 \$, : 4# 9; :)- ' #\$\$#*"

!

' / ') (* < 7\$8 (6 1 (+ ;38 "

" # " \$%&

1 ' 1 (')% * /1 #&/,& #/, " 1 1 0 (' ' (' 1 ' ' " ' (0 ' (0" ' / ' ' (' 1 ' (" ' () * +

```

' ( 0 ' 6 $ ; 8
< 0 0 1 ) & ' *
- 1 0 . ( #)* ( 1 0 %$8"
%
, !
) ) "** (
" - ' 1 "
( 7$8
( %=#$ ) : * ( ' 3& 6 &$ " ( '
( " 5 ( '
' ( ' ) + #$$$*
, ( ) + ! ! -
( ' ( 0 "
( > 1 ) ' * #
0 ( ( 1 ( (
" ( 1 3) * =
%- 0)- ' *
#- 0)- *
,= 0 ( 0 $%;& :,$
4= ( %) %& :#$ *
&= ( #), $ :#$ *
3= ( ,) 3$ :#$ *
( ' ( 0 ( 1
1 (
' ( " ' ( (
( 1 ( ( " - ' ' (
( ' ( " ' 1

```


1 #&/,& " 1 3 (,
(, ((" (0) 1 (,
* (0) 1 0 (,
(%8 \$% ((((,
*) 1 0 (,
(%8 \$% ((((,
0 \$%, :#\$ *" - (((,
, \$:#\$ 3\$:#\$ " ? (1 1
((" %
1 %8 \$% " (()#\$%* ' (' 3\$
((' (' (' / " , () .!0
- ' (3 ((/@
/@ ' ' 1 ' (! " ' /@ (' 1 0 ' & (((0 " ,
& 1 ! 1 & 1 22 ' ((()) *** ' = " - (' "

" + ((' 3&A6 ((7\$8 %=#\$) : * &\$ " B (% (1 (# \$ " 1" + (' 1 (" + (((1 ' (' 4\$ 6" " + (' (' ! ! 1 1 22 ((((' " (= %" 0 #" 0 , " !6&s" ' () ! ! & (+ 1 " ' (' (0 (' 1 (1)% * #&/ , & #/ , #4 (3 ((% (% 1 1 " 1 (((1 (& , ' # & ! ' !! ! % ' C ? ' (((' 1 % 1 ((' 1 " ' # " \$%& - 1 3 ((1 1 1 1 (' 1 1 (' 1 " #4 1 1 (' 1 " "

" - (' 1 ' (((' (' ")>

##\$7*=-

=
F = F ()
F_s = F 1

(' (0
(" (4 \$ 56 . / 0 %
+ ' 1
5+ / 1 (' ' 0 1 %&
5+ " - ' ' %=" + 0
' 1)- & ' * (' (')
' ##\$6 %&\$\$ (, \$ " + !! ' (')
' (') (' * " + (0 1 %& ' -
) & & " !! * " 0 ' 0 "
(' ' 6+39 ' 1 -)%=&\$*
&\$ G " + (' 4 6 # \$ "
+ ' %\$\$ G !! ! " + (' 4 6
#\$ ' &\$\$ G C - " - ' 0 ')
0 " (' ' / @ ' 1
-)%=&\$* &\$ G " (' 4 6

! " + ' - ,\$\$ G " + ,\$\$ G 1 (

' ' % ! # " \$%&

+)#\$\$&* ' ((' =

HI# " J#
'#

=
= ' (J = (= ' (H J I = (' @ H \$ \$ & I H % ; 3

HI# " J# H J H I#
'#

H)% ; 3*#
H , 94
H 4

4 (' (' (' 1
#4 ((' 3 ((' /1
#&/ , & #/ , "

' 7 %

' (1 (()#\$% , * %\$\$: \$\$\$: 4\$\$: " (4\$\$: (0 (

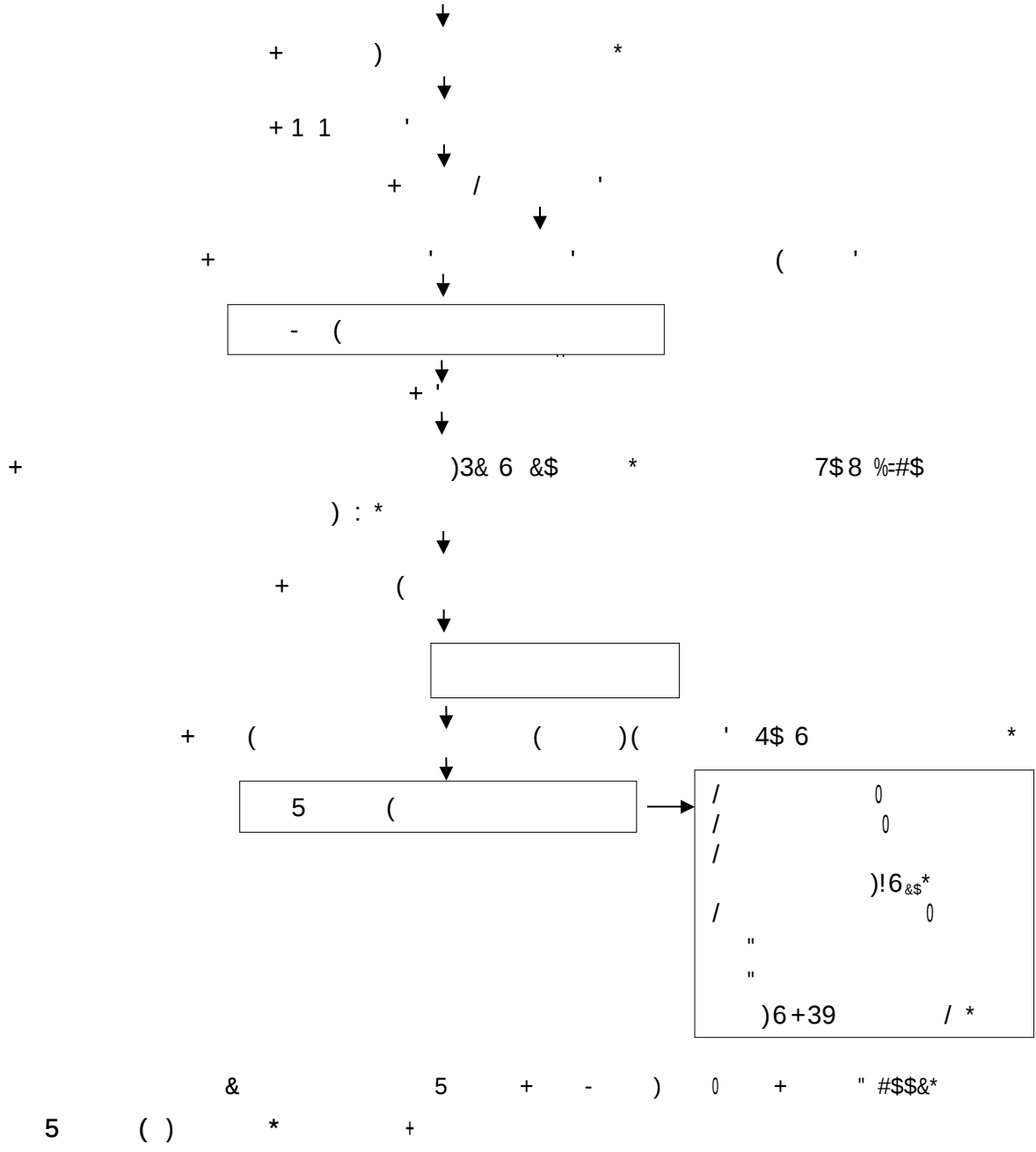
\$ & (4 25/#
 (" 4\$\$: (' 0
)(K\$ \$&* 3\$ (4 " ((, "
 (' 1
 ' (")#\$\$4* 1 ' \$ %4
 "
 %" + (0 ' 1) 1 * ' \$ %;&
 :#\$
 #" + (' 1) 1 * =
 + % H %& :#\$ 1
 + # H , \$:#\$ 1
 + , H 3\$:#\$ 1
 B (((' %& :#\$
 , \$:#\$ 3\$:#\$ " + (1
 ((1 (' 1
 =
 (= _____

7

+ (' ((?F) ! / * !) & (' ?F ! (6+39 /@ ' (' (' ((((" B ' ((1 ;&8"

5 (5 & ! !

)) ***



&

50

! 0

6

)>

##\$7*

!

"

! "

#

"

\$%

!

#

\$

!

%

&

"

! # \$

#

\$

& '

& '

' \$

'

\$

&

&

()

' \$

'

\$

- . /

*

+ (*

,

&

/ 012/ / .

3 . . 2/ / 3

41 . 524 56

3/5 4726 / 3

. 872/ 03

1/ 332/ 1/

. 4 7024 80

1/0 3. 23 3

(45 1623 73 .5 4123 43 7/ 1821 44 76 312/ /4

& (# "

' \$!
" ! # \$
#

9 ' \$

\$! !
! # \$: 3//3
\$ "
! # \$ " ;

\$ /
3/ 4/ 8/ 13/ 16/ 3// < =
7/ , 1/// 1
* ; /

&
\$ # \$ >
\$ " \$%)

?/ ///7> @ / /1.8 / 004.
& !

\$! # \$
\$ #

! # \$

& & ' # \$!
" ! !
\$ =

/ 012/ /. *

. 872/ 03 *

45 1623 73 *

" !

/ 01 ! # \$

. 87 ! # \$

45 16

! # \$

) & ' "

! # \$

; # \$

45 16 *

A =A #

! # \$ A #

"

!

<

B 3//4 #

!

& & ' "

"

!

! # \$)

"

C%D

E/ /. "

"

\$%)

"

" &C

9

0. , &

"

"

&C

& ' "

& ' F" " &C

' \$

&

&

()

: =: ' \$ *

&

/ 012/ /.

. 872/ 03

(

45 1623 73

; (GH)

5

) " &C "

"

"

" !

= # \$

! # \$ 9

#

) (# # \$

; # \$

:% 9 ! #

\$ # \$

" # C" \$ 3//1

& (

"

! # " #

! ' - 9 ' ,

- 9 ! !

" 76.

! # ' - 9

= !

3/11

#

\$ # ;

/ 3. ./ 7. 1// 13. &

\$ # \$ > \$

" \$% *

? / //61> @ / / . /1

/ 0064 &

!

#

& ' " #

3 ..2/ /3 *

1/ 332/ 1/ *

.5 4123 43 * " !

3 .. ! #

1/ 33 ! #

.5 41 ! #

& ' "

! #

; #

.5 41 * ! "

3 ..2/ /3 *

1/ 332/ 1/ * " .5 4123 43 *

"

! #

& & ' " !

! #)

" C%D

E/ /. " \$% * " "

&C 9 0. , & " " &C

& ' +

& ' + F" " &C ' & & ()

: =: ' *

& 3 ..2/ /3

1/ 332/ 1/

(.5 4123 43 9

; 6H) 5

& " &C " ! =
" ! #
= #
< =) 3//0 " ! ! # !
9 ! #
! #
+ # " " ,)-
\$
) " \$ & '
41 .524 56 , .4 7024 80 ,
7/ 1821 44 ,)
\$! "
\$ " \$
! #
\$
" # \$ # \$
" "
! # \$ #
\$
- ./ #
)
./ , 9 - ./ \$
< > 3//4 < 3//6 \$
- ./ !

-.E./ # -./ ./=1//

-. 1/1=3./

-. 3./=.// #

-.|./

& ' " -./

3/5 4726 /3 1/0 3.23 3

76 312/ /4) -./

" -./

< 3//1 -./

" \$

" !

\$ #

= # "

3 3//8 !

#

! # # \$ <

! # \$ "

\$ A -%J *

" -%J 9

9

" -%J C"\$ 3//1

3/1. ! #

\$

\$

3/1.

& \$

#

) " !
 " & & ' " !
 \$)
 " C%D
 E/ /. " \$% . " "
 &C 9 0. , & " " &C
 & ')

& ' F" " &C \$ & &
 ()

 & \$,
 41 .5
 .4 70
 (_____
 ; (GH) 5 7/ 18 9

) F" &C "
 " !
 =
 \$

+ /0 # ! \$ 1

" \$ # 9
 3 " ! 9
 9 9 ;
 " 9

!

-)68 C '=K

#

-)68 C '=K

"

" =.

+ 2 0 " \$ % " , ' "

#

#

"

A

A =A

"

\$

A

" " 9

=

"

\$ " F 3/15

!

#

#

#

! # \$

< 9

#

!

9

#

"

< 9

#

\$

#

9

"

9

")

9

#

9

3//.

"

#

#

"

#

;

#

"

9 3//.

\$ 9 " # 1, 9
 A
 ; #
 #
 " " " 9
 = #
 " >
 " 9 9 > -%J " " 9
 = # =1 C'=K C% < =
 " 9
 9 " \$
 - 3/17 ; #
 " # 9 "
 # \$ #
 9 # \$ 9
 " # \$
 # \$ " #
 \$ " . 9
 & & ')

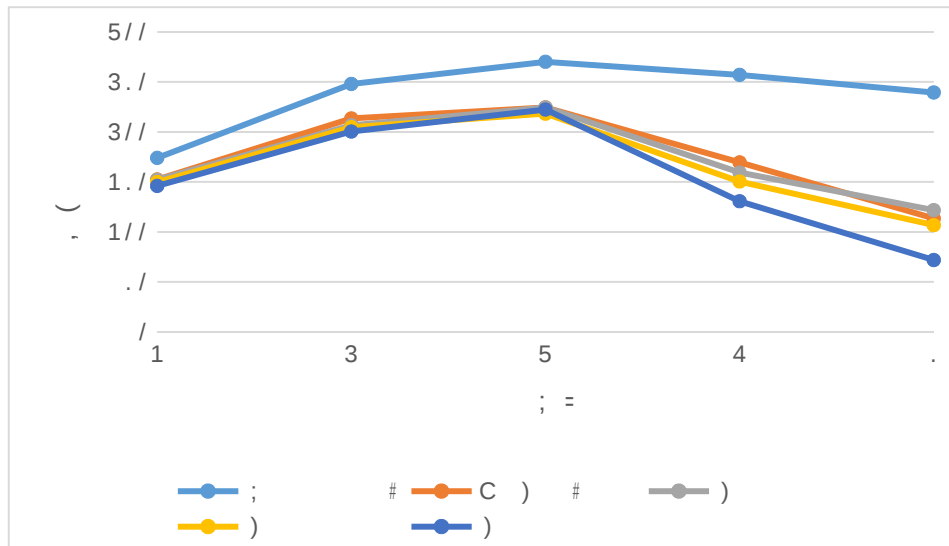
& ') : (

			(, H
; = ;	#	C) #	() * 3/ &&
		/ 15 * 3/	1. 5/ 6/

&&				140 81215 .	
1	174 / .26 3.	1.3 4620 16	1.3 /82. .7	8	146 /321/ 41
				3/4 75214 0	
3	347 03211 13	315 4.211 84	3/6 65218 77	.	3// 58213 14
				318 18236 .	
5	37/ /8216 88	334 45216 /1	334 4523/ .5	0	333 5.23. 85
				1./ 5821/ 7	
4	3.7 /1215 8.	160 .12. 36	1.0 38217 .4	3	15/ 68213 /1
				1/6 83211 /	
.	350 5021/ 3	115 4.211 84	131 782. 1.	4	71 0720 87
;	G C	"	=	2	\$ L
H)		4			

& & ')
 9 \$ # " "
 =1 " "
 # 9
 # " =4
 " =.
 &
 " ! " =.
 " 9 #
 / 15 *3/ && " 1. *3/ &&
 5/ *3/ && 6/ *3/ &&
 # "
 # 9
 #
 : #
 " =1 " =5 174 / . , 347 03 , 37/ /8 ,
 " =4 " =. 3.7 /1 ,

350 50 , # " "
" =1 " =5 9 "
1.3 46 , 315 4. , 334 45 , " =4
" =. 9 160 .1 , 115 4. , "
" # "
"
" =1 "
"
1.3 /8 , "
=3 " =5 3/6 65 , 334 45 , "
9 " =4 " =.
1.0 38 , 131 78 , 9 "
" =1 "
"
140 81 , " =3 " =5
3/4 75 , 318 18 , " =4 " =.
9 " 1. / 58 , 1/6 83 , "
=1 " 146 /3 ,
" =3 " =5 3// 58 ,
333 5. ,) " =4 " =. "
15/ 68 , 71 07 , "
" =4 " =. 3/13
! # 9 \$ 5 "
" "
3 \$ ' !



3 \$' + # : (

& ') # 3 \$' "

! ")

& ') " C%D

E/ /. " \$%

" " ")<: " " "

5

1. *3/ && 5/ *3/ && 6/ *3/ && " "

")<:

= ! 9 & "

")<: & ' *

& ' * F" ")<: : (

	5 \$ 6 7 8				
\$24 -2	+				
)	1.3 /8 9	3/6 65	334 45	1.0 38 9	131 78
+ -	140 81 9	3/4 75	318 18	1. / 58 9	1/6 83
* -	146 /3	3// 58	333 5.	15/ 68 #	71 07

; 6)

4

6/	_____	
./	_____	
2 ;	4/	_____
"	5/	_____
9	3/	_____
1/	_____	
/	_____	
; % () () ()		

3 \$' :

& & ' * " !

"

=4 " =. < 3/5

! 9 5 "

\$. "

"

' !

"

" ; #

"

#

9 9

5 " # ! #

- 3/4

& ' *
 1. *3/ && 5/ *3/ &&
 6/ *3/ && " =1 " " =3 " =5 9
 " =3 =5 1. *3/ &&
 " =3 " =4
 5/ *3/ && 6/ *3/
 && " " =3 " =.
 1. *3/ &&
 " =3 " =5
 " =3 =5
 # # 9
 (
 " =4 " =.
 " !
 9
 # #
 \$ # "
 " C
 " # #
 # # C
 " =
 9 " =1 " =. & '
 .
 & ' . : :
 : H

				; =1	; =3	; =5	; =4	; =.
C =	#			13 41	15 0	16 0	54 / .	.3 61
)	1.	*3/	&&	13 63	16 6.	16 0	58 /5	40 15
)	5/	*3/	&&	4 33	6 13	/ 05	33 0	56 .6
)	6/	*3/	&&	15 05	17 43	10 33	41 40	.. 58
; GH)				4				

C " " =1 " =. 9 # # & & ' . ! " =1 " =. " " # ! # 13 41 , " =3 " =5 " 15 0 , 16 0 , " =4 " =. 9 54 / . , .3 61 , ; " =1 " =. " =5 16 6. , " 16 0 , " =4 " =. " =5 9 \$ 9 # \$ "

9 9 9 9
9 9 9 9
! " 9
\$ 9) 9 9
9 9

(9
9
" 9
! 3 \$ ' 9
" ! 9 " =1 " .
"

!
" # " !
! # " # " #
; 9 9 # 9 #
9

) # # 9
#

\$! # " ' \$
" " \$ \$
' \$

+(3

\$

\$

"

A

#

#

#

3/17

!

#

"

#

#

#

<

#

:%

"

:%

#

!

#

:%

:%

"

3/1.

+

2 0

6 "

,

*<"

&

(7="

2

"

"

"

9

9

"

=.

."

"

C'=K

-)68

&

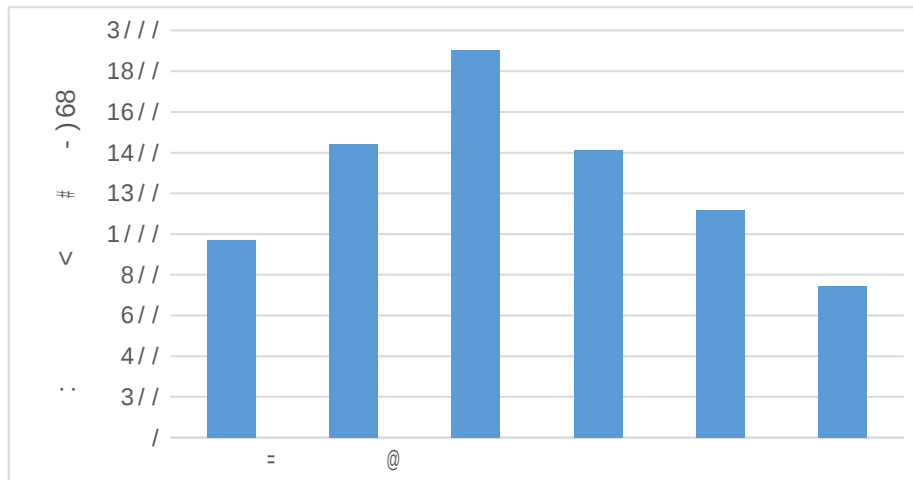
#

-)68

C'=K

3 \$'

+



& 3 \$ ' + : < # -)68
 9 # " # -)68
 0 60. , #
 14 41 , # -)68
 10 / 4 , 14 1/7 , 11 16 , 7 46 , & #
 " # -)68
 #
 C # -)68 9
 " # " #
) " # -)68 "
 C%D & # 9 0. ,
 ! " #
 -)68 9 " =
 9 K?/ /. \$% +
 " ! 9
 -)68 ; -)68
 =
 &< - ! &< -
 ! 9 #
 9 #
 # =
 ! # A

-)68 #
 # -)68
 # ;
 #
 # C'
 9 #
 # \$
 \$ " #
 ; C'=K "
 & ' < "

& ' < : ; C'=K) -)68
6 \$% /0 \$24 - 2 : & (7= ; 8
; # . // 2 / 56
; # 8 73 2 / 4/5
; . 03 2 / 54
) 1 1. *3/ && 7 30 2 / 16
) 3 5/ *3/ && 6 8 / 2 / 58
) 5 6/ *3/ && 6 5. 2 / 64
; 6) " =
C'=K 2 \$ L E/ / .

& & ' < ! C'=
 K # 9 #
 # 9 . //5 , #
 C'=K 8 73 ,
 C'=K . 03 ,
 7 30 , 6 5. , 6 8/5 ,) & '
 < " C'=K
 \$ #
 #

\$

#

9

#

;	G				
	!	#	G <	#	-) 68
:	!	:	G <	#	-) 68
F :	F :		G <	#	-) 68
F F	#		G <	#	-) 68

C' =K

C' =K

3 \$'		+	#		"	-) 68	C' =K
-------	--	---	---	--	---	--------	-------

' !9		;		#		#
------	--	---	--	---	--	---

9

#

C '=K # C '=K
" C '=K
= " C '=K
! # #
3//7
" C%D \$% + " C '=K E/ /.) & '
< = " C '=K C '=K
9
! C '=K
C '=K
9 C '=K
) C '=K
C '=K C '=K =
< 3//. ! # # # \$ "
" #

" #
! # \$ "
\$

3//1 # C"\$
\$
9
' \$ "

C"\$
3//1 C"\$ 3//1 ! # \$
<
< 3//. ! # \$ A 9= <
9= <
9 " 9
(# # \$ 9 "
\$
! 100. C"\$ 3//1 ; 1007
C"\$ 3//1 ! # \$
: 9 \$ %> 9 :% ! #
" #

! " # \$\$! # \$\$
% # \$\$ &
& % # \$\$
!
" # \$\$! # \$\$ &
' % # \$\$
&
& (&
& & &
& & &
! & & &
& & &
&

!"" # \$
% & &' &&(& &) & * + , - . ,)
/!., (0 . 1 + 2
!3 ! " # #
\$ \$ %& &
' 4 0
\$ 5&(* +
6 !! (#" " #
\$ ' & # #)*+
, \$ %& #
+ 7\$8 4 8 &
!! #
- \$ &
" 8 9: ";<");"!<- <)-);
* : 6& = &% (& & 6 * = >
= % * (! . -
/ . / % 1 ()
(& 3,!. !//)!;3
(> % + & & 9 && 5 8% 5 # 7
" 0 " #1 " 2 "
\$ & . - \$ 3) & % > &
1& &' 6 <,-. 3!;)3 -
= \$ - 4 . #5 6 7 4 8
- > 1 +
= (? 2 " 9 . " 7 "
/: # %/ ;0< 262 9& 6 &
9 = 0 0 - + 1 + 7 +
&+ 4 8 &

9 &= \$ % = 2 =
. 2 2 * - / <,9.
2 & % (5 / " . 0
" 1&
7&& 4 * &' + <3) "
2 + & * 6 9 6 > 8 (-
" ! "
#1 8 1&
&&(* 3/ ,3. !-<)!
2& 6 \$ 6 : ; " ?
2& 6 6& 8 , . 9 + 0 &&(6& ; & !
1 + 2
2&&+ : 2 !""/ ! > ! 0 / /
! #"" / 1 : 9& ,;. //);/
2&& 6 !"<3 " /
)?0:??% 2& (&' (4 * &(& 9 &
2& & 6 ? 9 & > \$ @@& 2
2 @@& 0 '
" 6 1& 8 &&(* !! , . 3) /!
2& = @ 1 < . " &+
9& + 7 + \$ * + 48 3)3 <)/-
2& \$ % A " % : - </);
2 1 \$ = 6 !""! " % 262 : = 5&+
* ! 40 ' + ' + + 4 1 4 (
, . > + + >+ % ,
. * (0 + (+ 7 + &+
4 9 = 0 *
2 \$ ' 2 888 !" - 5 1 A
% 7& && : &B 2 *
" & C2 2 (8 & !) -
5 \$ 2 5 2 9 #"" "
>
1& &' 2 \$?& 33 :& / " ;D"//

1 + !3 #
\$ & 4
4 4 * 9
=
' > -
. %&+ & ((* \$
9 (C (+ 9 * 7\$8 4
(
1 3 " ' " 1 & % * # &
"-)"/ * ! 40 ' + ' + + 4
1 4 (, . > + + >+ %
, . * (0 + (+ 7 +
&+ 4 9 =0 * 7 0 < 6 0
" 5 \$ 5 & 8 & 1& &'
* ! ,3.) -
7 0 < 6 0 " 5 \$ 5 &
8 & 1& &' * ! ,3.) -
7 \$ > 8@ 6 6& ! 0 #1 "
" ! ' ! % > !3 '
2& ' & &' 2 ((2& (> !)<
7 \$ > & 6 0 " 5 /
6 0 " / 5
6 0 % @ (9 & 7 +&&(
+ < 1 + \$ + --")-/
6 0 * \$ 1 " ! "
5 \$ 6 6 , " . ; / ;)<
& (9 \$ 1 & "
B 0 ! % 1 (7&&
2 3, . !3;)!3;3
4(@ \$ > C+ * \$ 9 * ' &(C8 -
#! " 1 ! "
\$ '%&& > +8 (7& <)33

1& 6 / " 7 - > 6
. + ! 1 !
EE=== & (E &= & E F ' & '
*& & + 6 !! / " \$ '%&
- - - % +
' @ !3 #! " 0
" ! "# #1 " - " ' %
> 1& &' * & &&(* ,3. 3")-3
= 9 (1\$ " " 1
- 7 6 9& \$!"" !<,!. ! /)! /
& !""/ C 5 0 \$ 4 *
! "/)! ";
& : (! 7 (
> (&\$ + 1 +
(< B 1
9& + &&(! , . 3")-- 8 9&(&
(1 ! 0 " ! " D #1 "
#1 1& &' 7&&
(" !!</)!!"3
8 8 > *& & > \$ *& & 9 3 >
% - ?& 8G :&
1 6 1 & 1 ! " - / 5%
5 > 5 > % 1 1 + % + * , . ;) ;"
B ?
1 \$ 5 7 1 & (G % (2 5 (2 > & / "
1 ! " " ! " 8 \$!
&> 1& &' 7&& 8 &' > &&(/< !!;) !
+ ? (= 1 (; "
1 ! " ' ! " "
\$% ' 6 * ,-. ! !)! -

@ (9 - # 3%
' & 7 +&&(7 + &+ 4 =0 * 1 +
2
@ (9 * 6 " =
= 9 @ (
,/ .. <) < . 1 + 2
& @ \$: > 6 2& * 5 &(& \$)
\$ \$ &(& 6 && * 1 : & C !
/ 1 0 " ! "
1 ! . - -
% & 1& &' ' 6 ---,-. ;) <
+ @ + \$ && & +* > (1
1 (7&& 2
&+ !""; " 1 ! "
0 1 ? 6 8
& 5 5 (A %& 1 2 : 1
" ! " /,% 5 % /< !/")!/"
&+ 1 #"" " /
8 ! E " B
, & > 4 H 9 9
= - - . > 0 \$ 4 *
5&(* +
5 ! 6 2 # - -
- . \$ % &&
! ! % ' > 0, > + 7 +
> + &&(4 9 =0 * \$ (
. ' " :& \$ 8
, . 7&& * * 2 & & 6 B
\$ ++ 8 : = 5& +
& 5 7 % , "
% \$ +

6 A \$ A & (! #"" " 0 #1
! F "
1 ! 1& &' \$ 6 ?& - :&!;
!;-3)!;
% 2 > 5 & % 9 " 1
" ! " %
7&& 2 !! <) /
\$ B 11 7 9 & 1 !"" \$ %G0G;@&% 9&
6 & 7 262
\$:>> :G >& (: # : :> ! 5 >
4 " ' ! " / * & *
/ - ;) /
\$ # 9 1 ! " - " 7 - " &
' 9 - , - . -) /
\$! # \$' & -
! / 0 / /
4 & (&& (" 1 ! "
\$ &) & \$ (2 " 1 ! * & 9& - ; , ! . 1 3 ;) - !
\$ & = > & #"" " !
7 " " / . H
&&(6 = , - . ; !!) ;
\$& B - " 8
\$.& " # 1 ! & (+ + 1
> & / , . !!) ! "
\$& 2 & 1 3 0 > #
% 8 % * % & (* , . \$ & \$&
9 && (* ? & | 8 ' & && & , !!) ! ! . > && = : 1
8
\$ 1 - " ! 7 5 " "
=== =& = E)33/ ,! (! .

:0 61 :&& 2 && 9& :& \$
= ! ! = ! > " "
G0: 12 : ! ; - - ! <)
:& + 8 1 & \$ (\$ C)9 <
#1 ! " B " 4
! 0 . 0 " ' D
> # % * 2
/3 ! ;)!!
: (&& 0 & :
0 & : & \$ &&(&(\$ ' #
(1 + | 2 ! <)- ;
* ! (#" " # , \$'
&& 2 \$(&
(+ 7 + &+ 4
9 = 0 *
2 0 < 7 " 8 1 9& 2 9& - , - .
; /) <
+ 1 :& + @ + 8 " "
#1 . %, + ! 1 ! . ! , .
& % - " ! === J & E
F F &' && ,! 1 !/ .
? 1 " \$ 8 \$ 7 2 6 1 J \$ \$ \$ @
2 C 9 2 & / " 1 /
8 ' D #1 " /
B # " 1&
&' 2 & &(* !! !!)!!<
+ \$ & '&& C & & 2& 6 & && & & ? 7 *
" !
! " 0# % 1 2 8 ! !! ,3.
")3 !

+ 7 6 (&' (\$! 1 ! %
\$ & & & * &(\$ &
=== & E &= & E &B '
% & \$ " 0
- 2 1 + 3) 7 ! 40
' + + 4 6 > + , . +
>+ % 1 * (+ (+ 7 +
&+ (4 1
6 (& !""; - " % !
" 8 / G*/ 8 &'
2 & 6 E8 & 6 &
8 6&
6 \$!- > 9&)6 2& * &
& (& CB'& CG ! 4
6 " (# #
\$ & ' !
- ' \$- & 7 + &+ 4
& (&& (
6 ? # 0 (& !
! ! " ' " #1 "
1 9& ' !, . ! -)! ;
6& 1 # \$& &= 1 ! > 0
6 06 9 +
&+ 2 1 +
6& * ? * - (# 3 9
' (0 & & &&(& 7 + &+
4 ((1 + 2
6& & > !"" 6 % +
8 3 (& 7 & & * ,
. + 9 (+& (, .
+ 8 8 68 ()
6& & " / 0 % ,
- ,!.)"

6& 1 2 \$! 7 - ! /
#"" / " 6 = : & !")3-
6&= 6 * & 2 1 + * \$ K " . "
#1 1 # & &
!)!
6 8 5 = ; #" " # #
\$) B %& , 4 2 %
1 > + &&(7 ! , . !!)!!
& ; " ! - 4 % (% 4
, # 5 % *
((4 * ?& 3< !3)!-!
& 1 (71 & \$ /
#1 "
% & 6 -! 3)3 !
& + < #"" " 5 1 #*
\$\$ 6 " E " \$
\$' && %) 1& &' J
3,! . 3/)-
> - . B
-
, . (7 + + 4 & (&&
6 !
2 9&&+
= ! 1 ! " "
/ ' / ! - /
" % 1& &' 9& &&(* ",;. ! </)! "/
=&& 7 9 8 & &
2 1 + 3/"3;! * ! 40 ' + '
+ + 4 1 4 (, . > + + >+
% , . * (0 + (+
7 + &+ 4 9 = 0 *
1 \$ (= * : # ? = 9 !!
#! " B 0 ! # 8

! " ' "% : & 6
7& * : & , . !"3!)!"-
(\$ & 6 < "
" % 8 & 1& &'
8 (9&&(* 3,! .);
& \$ 1 1 ! #1
\$ #&7 5 ! #1 D " #1 " 5
" 1& &' * 6 3,3. /3)/3<
+ < 0!! " " #! "
" ! ?& / 6 = 8
>0 * > 6 0 6 0 7 / /
#" 0#" ?8 1 + > B \$
& &
4 !3 " . (& 1 +
? (6 6 * = : & (% - E !
" > " % 7 &
& (?& 3 :& !3
% (5 (> 5 A (G / 9& *0
" " /
* & 6 !)!
% (5 G 5 # A (G ;% 4 " ! "
! " & * & * /< !3)!3 /
% (16 2 2 5 2 & # 2 : /
" ! " &
(* & * /; < -)< "
% 7 !"" "
= , . +)-
1 + * 9
% & - 48 > + 4 1 +
% 2 6 * : % !"/ 0 .
> " " " 1&
& & B 9& \$!!! --) -

% + " -
% 7&&) &* & ,7& 5& (= &B)
&* &. (> 9 9 & 9&(& 9&(&
A + A \$& \$ 1 : \$!! B " !
1 ! " #1 " ' ! %
> 1& &' 2 \$ 3",!. !<3)