

**UJI TOKSISITAS AKUT FRAKSI ETIL ASETAT DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *FIXED DOSE*
*PROCEDURE***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

Miftahul Jannah

08061181924018

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah : Uji Toksisitas Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure*

Nama Mahasiswa : Miftahul Jannah

NIM : 08061181924018

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Mei 2023

Pembimbing

1. **Herlina, M.Kes., Apt**
NIP. 197107031998022001

(.....)

2. **Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt**
NIP. 199308162019032025

(.....)

Pembahas

1. **Indah Solihah, M.Sc., Apt**
NIP. 198803082019032015

(.....)

2. **Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt**
NIP. 199403182022032018

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : Uji Toksisitas Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode *Fixed Dose Procedure*

Nama Mahasiswa : Miftahul Jannah

NIM : 08061181924018

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan panitia sidang ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 26 Mei 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 Mei 2023

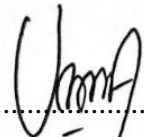
Ketua

1. **Herlina, M.Kes., Apt**
NIP. 197107031998022001

(.....


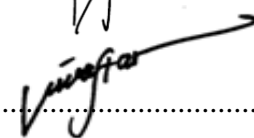

Sekretaris

1. **Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt**
NIP. 199308162019032025

(.....


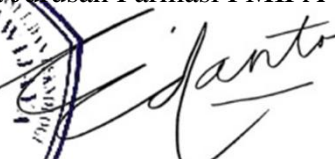
Penguji

1. **Indah Solihah, M.Sc., Apt**
NIP. 198803082019032015
2. **Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt**
NIP. 199504272022032013

(.....

(.....




Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI


Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Miftahul Jannah
NIM : 08061181924018
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah dibeikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua ini dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 29 Mei 2023

Penulis,



Miftahul Jannah
NIM. 08061181924018

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Miftahul Jannah
NIM : 08061181924018
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Uji Toksisitas Akut Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Fixed Dose Procedure*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 29 Mei 2023

Penulis,



Miftahul Jannah
NIM. 08061181924018

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

“Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri” (Q.S Ar-Rad: 11)

"Barangsiapa yang hendak menginginkan dunia, maka hendaklah ia menguasai ilmu. Barangsiapa menginginkan akhirat hendaklah ia menguasai ilmu, dan barangsiapa yang menginginkan keduanya (dunia dan akhirat) hendaklah ia menguasai ilmu," (HR Ahmad)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan” (Q.S Al-Insyirah: 5-6)

Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orang tua, saudara, keluarga, dosen, sahabat, teman almamater dan orang-orang terdekat yang selalu memberikan semangat, motivasi, canda tawa serta doa yang tak pernah putus demi kelancaran penulisan skripsi ini.

Motto:

“Get up and change yourself because success is not a coincidence but is an option”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, karunia, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Uji Toksisitas Akut Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Fixed Dose Procedure*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak memperoleh dukungan dan bantuan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, Ayah (Sulaiman) dan Ibu (Erika Oktavia) yang telah berjuang dan berkorban demi mewujudkan cita-cita penulis, terima kasih atas doa yang tiada hentinya selalu terucapkan untuk penulis, memberikan cinta, kasih sayang, perhatian, semangat, dukungan yang luar biasa, serta ridho di setiap langkah penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dan perkuliahan ini dengan baik.
3. Kedua adikku (Tria Romadhini dan M. Ghufan Sakhil) yang selalu mendoakan agar perkuliahan ini cepat selesai, dan selalu menghibur disaat penulis merasa sedih, pusing, jenuh, dan lelah atas semua tugas dan laporan praktikum selama perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
4. Keluarga tersayang, jujuk (Sri Devi, S.Sos) yang selalu mendoakan penulis, memberikan nasihat, motivasi, dukungan, memberikan tips dan trik dalam menghadapi semua kehidupan ini agar selalu sabar, kuat, dan yakin serta menjadi jasa transfer uang disaat mendesak wkwk. Nyai (Maria) yang selalu mendoakan dan memberikan nasihat tentang kehidupan duniawi masa kini. Ujok (M. Hidayatullah, S.Sos) terima kasih telah mengantarkan penulis

berangkat kuliah ke terminal bus dan pernah direpotkan demi mengejar bus kaleng yang tertinggal wkwk.

5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.S.i., Apt. Selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan sehingga penyusunan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
6. Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan semangat, motivasi, masukan, saran serta tips selama perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan ini dengan baik.
7. Ibu Herlina, M.Kes., Apt dan Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan doa, semangat, nasihat, masukan, dan saran dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Indah Solihah, M.Si., Apt, Ibu Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt, dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt selaku dosen pembahas dan penguji yang telah memberikan masukan serta saran sehingga penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu, wawasan, dan bantuannya selama perkuliahan.
10. Seluruh staff administrasi (Kak Ria dan Kak Erwin) serta analis laboratoium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Fit) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang banyak membantu penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
11. Analis Laboratorium Kimia FKIP Universitas Sriwijaya (Kak Daniel Alfarado) yang banyak membantu selama penelitian, memberikan semangat dan mengajarkan penulis banyak hal. Maaf ya kak selalu direpotkan wkwk. Semoga lancar luncur urusannya, sampai berjumpa lagi Kak Daniel!

12. Partner penelitianku (Naida Nuraina dan Darin Qurratu Ainy) yang telah berjuang bersama, terima kasih atas doa, semangat, dukungan, bantuan, canda tawa suka dan duka, ilmu, serta informasinya selama penelitian.
13. Teman gaskuy sejak SMP (Adel, Indah, Ranti, Anjani) yang memberikan semangat, nasihat, dan selalu mengajak nongki disaat penulis merasa jenuh dengan kehidupan perkuliahan dan drama perskripsian.
14. Sahabat tersayang sejak SMK (Marshanda Azalea Puspa, Anisyia Natasiya, Yolla Melfionita, dan Andini Berliani) yang selalu mendoakan, menghibur, memberikan semangat, dukungan dan selalu mendengarkan keluh kesah penulis dengan khusyuk wkwk tidak lupa juga nasihat, masukan, saran serta motivasinya yang membuat penulis yakin dan bersemangat kembali.
15. Sahabat seperjuangan PP Manusyia Biasya (Adel, Dijah, Ayuni, Nana, Namira, Zeza, Adhani, dan Arif) terima kasih atas segala bantuan, kerja sama, semangat, dukungan, motivasi, ilmu, kenangan, canda tawa suka duka selama menempuh perkuliahan di farmasi yang penuh drama ini wkwk. Semangat gaiz see u on top yaa!
16. Kakak Asuh (Nariyah Azzahra) serta Adik Asuh (Puspa Triana Putri dan Muhammad Danil) yang memberikan semangat, dukungan, dan bantuannya selama perkuliahan.
17. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2019 yang telah membantu penulis selama perkuliahan dan penelitian serta memberikan cerita dan kenangan manis selama perkuliahan.
18. Kakak-kakak Farmasi 2016, 2017, dan 2018 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama masa-masa perkuliahan. Adik-adik Farmasi 2020, 2021, dan 2022 yang juga mendoakan dan membantu.
19. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu.
20. Diri saya sendiri yang begitu luar biasa, tidak pernah menyerah walaupun sering merasa *down*, dan terus bertahan sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan ini dengan baik.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan kedepannya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca

Inderalaya, 26 Mei 2023

Penulis,



Miftahul Jannah

NIM. 08061181924018

**Acute Toxicity Test of Ethyl Acetate Fraction of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Leaves on Male White Rats of *Wistar* Strain with Fixed Dose Procedure**

Method

**Miftahul Jannah
08061181924018**

ABSTRACT

The ethyl acetate fraction of melinjo leaves has a therapeutic effect as an antihyperlipidemic and antidiarrheal. Phytochemical screening of the ethyl acetate fraction of melinjo leaves contains tannins, phenolic and flavonoid compounds. Compounds contained in the ethyl acetate fraction of melinjo leaves are not necessarily safe, so they need to be tested for safety by testing for toxicity. In this study, an acute toxicity test of the ethyl acetate fraction of melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.) was carried out on male white rats with the fixed dose procedure method. The initial dose of the main test was set at 2000 mg/kgBW based on the results of the preliminary test. The results showed that there were no toxic symptoms or death in the normal group and the 2000 mg/kgBW group. The ethyl acetate fraction of melinjo leaves at a dose of 2000 mg/kgBW has no significant effect on biochemical parameters ($p>0.05$) with the average levels of biochemical parameters in the normal group namely SGOT 144.19 ± 19.900 U/L, SGPT 72.454 ± 11.640 U /L, creatinine 0.618 ± 0.024 mg/dL, urea 46.084 ± 6.318 mg/dL, whereas in the 2000 mg/kgBB group, SGOT 144.312 ± 34.615 U/L, SGPT 76.014 ± 3.199 U/L, creatinine 0.622 ± 0.066 mg/ dL, and urea 42.118 ± 7.742 mg/dL. The ethyl acetate fraction of melinjo leaves at a dose of 2000 mg/kgBW has no effect on the function of the liver, kidney, heart and macroscopic organs of the liver, kidney and heart ($p>0.05$).

Keywords: Melinjo leaves, *Gnetum gnemon* L, Acute toxicity, fixed dose procedure

**Uji Toksisitas Akut Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* dengan Metode *Fixed Dose*
*Procedure***

Miftahul Jannah
08061181924018

ABSTRAK

Fraksi etil asetat daun melinjo memiliki efek terapi sebagai antihiperlipidemia dan antidiare. Skrining fitokimia fraksi etil asetat daun melinjo mengandung senyawa tanin, fenolik, dan flavonoid. Senyawa yang terkandung pada fraksi etil asetat daun melinjo belum tentu aman, sehingga perlu diuji keamanannya dengan pengujian toksisitas. Penelitian ini telah dilakukan uji toksisitas akut fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan galur *wistar* dengan metode *fixed dose procedure*. Dosis awal uji utama ditetapkan 2000 mg/kgBB berdasarkan hasil uji pendahuluan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terjadi gejala toksik maupun kematian pada kelompok normal dan kelompok dosis 2000 mg/kgBB. Fraksi etil asetat daun melinjo dosis 2000 mg/kgBB tidak berpengaruh secara signifikan terhadap parameter biokimia ($p>0,05$) dengan rata-rata kadar parameter biokimia pada kelompok normal yaitu SGOT $144,19\pm 19,900$ U/L, SGPT $72,454\pm 11,640$ U/L, kreatinin $0,618\pm 0,024$ mg/dL, ureum $46,084\pm 6,318$ mg/dL, sedangkan pada kelompok dosis 2000 mg/kgBB diperoleh SGOT $144,312\pm 34,615$ U/L, SGPT $76,014\pm 3,199$ U/L, kreatinin $0,622\pm 0,066$ mg/dL, dan ureum $42,118\pm 7,742$ mg/dL. Fraksi etil asetat daun melinjo dosis 2000 mg/kgBB tidak berpengaruh terhadap fungsi organ hati, ginjal, jantung dan makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung ($p>0,05$).

**Kata kunci: Daun melinjo, *Gnetum gnemon* L, toksisitas Akut, *fixed dose*
*procedure***

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR ISTILAH	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Melinjo	6
2.1.1 Morfologi dan Klasifikasi Tanaman Melinjo	6
2.1.2 Kandungan Kimia Tanaman Melinjo	7
2.1.3 Khasiat Tanaman Melinjo.....	8
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi	9
2.2.1 Ekstraksi.....	9
2.2.2 Fraksinasi	10
2.3 Uji Toksisitas.....	10
2.4 Uji Toksisitas Akut.....	11
2.4.1 Fixed Dose Prosedure	12

2.4.2 Acute Toxic Class Method	13
2.4.3 Up and Down Procedure	15
2.5 Hati	16
2.5.1 Anatomi dan Fisiologi Hati.....	17
2.5.2 Parameter Biokimia Hati	18
2.6 Ginjal	20
2.6.1 Anatomi dan Fisiologi Ginjal	20
2.6.2 Parameter Biokimia Ginjal	21
2.7 Jantung.....	22
2.7.1 Anatomi dan Fisiologi Jantung	23
2.8 Pengamatan Makroskopis Organ.....	24
2.9 Tikus	25
BAB III METODELOGI PENELITIAN	27
3.1 Waktu dan Tempat	27
3.2 Alat dan Bahan	27
3.2.1 Alat.....	27
3.2.2 Bahan	27
3.3 Hewan Uji.....	28
3.4 Metode Penelitian.....	28
3.4.1 Identifikasi Tanaman	28
3.4.2 Persiapan Sampel.....	28
3.4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	29
3.4.4 Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	29
3.4.5 Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	30
3.4.6 Penentuan Dosis Sediaan Uji	31
3.4.7 Pembuatan Sediaan Uji.....	31
3.4.8 Preparasi dan Pengujian pada Hewan Uji.....	32
3.4.9 Pengamatan	34
3.4.10 Penentuan Kadar Parameter Biokimia.....	35
3.5 Analisis Data	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Identifikasi Tanaman Melinjo.....	39
4.2 Hasil Rendemen Ekstrak dan Fraksi Daun Melinjo	39
4.3 Hasil Skrining Fitokimia Daun Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	39

4.4 Hasil Uji Pendahuluan.....	42
4.5 Hasil Uji Utama.....	43
4.5.1 Hasil Perubahan Bobot Hewan Uji.....	44
4.5.2 Hasil Kadar Parameter Biokimia.....	46
4.5.3 Hasil Makroskopis Organ.....	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	55
5.1 Kesimpulan.....	55
5.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	66
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	96

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.)	6
Gambar 2. Anatomi organ hati.....	18
Gambar 3. Anatomi organ ginjal.....	21
Gambar 4. Anatomi organ jantung.....	23
Gambar 5. Reaksi pembentukan tanin dan fenolik.....	41
Gambar 6. Reaksi pembentukan warna merah jingga.....	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Reagen uji penentuan kadar SGOT dan SGPT.....	35
Tabel 2. Reagen uji penentuan kadar kreatinin.....	36
Tabel 3. Reagen uji penentuan kadar ureum.....	37
Tabel 4. Hasil skrining fitokimia fraksi etil asetat daun melinjo.....	40
Tabel 5. Hasil uji pendahuluan.....	43
Tabel 6. Hasil uji utama.....	44
Tabel 7. Rata-rata bobot hewan uji.....	45
Tabel 8. Hasil kadar SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum.....	48
Tabel 9. Data makroskopis organ hewan uji utama.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema kerja umum	66
Lampiran 2. Preparasi ekstrak etanol dan fraksi etil asetat daun melinjo.....	67
Lampiran 3. Perhitungan dosis fraksi etil asetat daun melinjo.....	68
Lampiran 4. Perhitungan dan pembuatan sediaan uji.....	69
Lampiran 5. Skema uji pendahuluan.....	73
Lampiran 6. Skema uji utama.....	74
Lampiran 7. Sertifikat hasil identifikasi tanaman melinjo.....	79
Lampiran 8. Sertifikat etik.....	80
Lampiran 9. Sertifikat hewan uji.....	81
Lampiran 10. Perhitungan persentase rendemen.....	82
Lampiran 11. Hasil skrining fitokimia.....	83
Lampiran 12. Data bobot hewan uji selama pemberian sediaan.....	84
Lampiran 13. Hasil uji statistik perubahan bobot tikus.....	85
Lampiran 14. Hasil uji statistik parameter biokimia.....	86
Lampiran 15. Hasil uji statistik indeks organ hati, ginjal, dan jantung.....	89
Lampiran 17. Dokumentasi penelitian.....	94

DAFTAR SINGKATAN

BB	: Berat badan
BPOM	: Badan pengawas obat dan makanan
cm	: Centimeter
dL	: Desiliter
ED ₅₀	: <i>Effective dose 50%</i>
g	: Gram
kg	: Kilogram
L	: Liter
LD ₅₀	: <i>Lethal dose 50%</i>
LIPI	: Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
NaCMC	: Natrium karboksimetil selulosa
NADH	: Nikotinamid adenin dinukleotida hidrogen
nm	: Nanometer
OECD	: <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
rpm	: <i>Revolutions per minutes</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvate Transminase</i>
SPSS	: <i>Statistical package for the social science</i>
U/L	: Unit per liter
VAO	: Volume administrasi obat

DAFTAR ISTILAH

Abnormalitas	: Suatu kondisi yang tidak sesuai dengan keadaan biasanya
Aklimatiasasi	: Penyesuaian diri terhadap lingkungan baru
Dehidrasi	: Penarikan air dari dalam jaringan
Dislokasi	: Tulang bergeser dari posisi normalnya
Ekstrak	: Sediaan kental yang diperoleh dari proses ekstraksi
Ekstraksi	: Proses pemisahan suatu zat dari bahan padat maupun cair dengan bantuan pelarut
Fraksinasi	: Teknik pemisahan komponen campuran dari ekstrak hasil ekstrasi
Kreatinin	: Bentuk anhidrida dari kreatin yang mayoritas disintesis di dalam otot melalui proses dehidrasi non enzimatik dari kreatinin fosfat
Makroskopis	: Dapat dilihat dengan mata telanjang tanpa bantuan mikroskop
Maserasi	: Proses pengestraksian dari suatu simplisia dengan pelarut
Nekrosis	: Kematian sel dan jaringan hidup
Rendemen	: Perbandingan berat serbuk simplisia kering yang diperoleh dengan berat ekstrak kental yang dihasilkan
Reversibel	: Perubahan yang dapat kembali ke keadaan semula
Sentrifugasi	: Proses memanfaatkan gaya sentrifugal untuk memisahkan campuran
Serum	: Plasma darah tanpa fibrinogen
Toksik	: Zat yang apabila masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal (racun)
Toksisitas	: Kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan jika dipaparkan terhadap organisme
Tremor	: Gerakan yang tidak terkontrol dan tidak terkendali pada satu atau lebih bagian tubuh
Ureum	: Produk akhir proses katabolisme asam amino

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat merupakan unsur penting dalam upaya mempertahankan kesehatan. Salah satu obat yang dimanfaatkan selain obat sintesis ialah obat tradisional yang terdiri dari ramuan atau gabungan bahan seperti tumbuhan, hewani, mineral, sediaan galenika atau campuran dari bahan tersebut yang dilakukan secara turun-temurun untuk pengobatan (BPOM RI, 2014). Pengobatan tradisional alternatif menyatakan bahwa sekitar 50% masyarakat Indonesia masih menjadikan obat tradisional atau pengobatan alami sebagai pengobatan alternatif. Daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Melinjo tergolong dalam famili *Gnetaceae* dan banyak dijumpai di daerah tropis.

Berdasarkan penelitian Sabrina (2019) hasil isolasi senyawa aktif terhadap tanaman melinjo membuktikan bahwa daun melinjo memiliki kandungan senyawa flavonoid berupa golongan antosianin. Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa daun melinjo memiliki kandungan senyawa aktif berupa alkaloid, flavonoid, steroid, dan tanin (Kining, 2018). Metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman melinjo terbukti memiliki efek antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, serta mikroorganisme lain penyebab karies gigi (Taroreh *et al.*, 2016). Tanaman melinjo juga berkhasiat sebagai antidiare, antibakteri, antihiperlikemik, serta dapat menurunkan kadar asam urat (Kato *et al.*, 2009; Suraja, 2019; Pramitaningastuti dan Advistasari, 2019).

Berdasarkan penelitian Ermawati (2021) fraksi etil asetat daun melinjo memiliki aktivitas antidiare dengan ED₅₀ sebesar 80,7123 mg/kgBB. Ekstrak etanol daun melinjo juga efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan ED₅₀ sebesar 720,86 mg/kgBB (Noviarny, 2019). Belinda (2021) melaporkan bahwa fraksi etil asetat daun melinjo memiliki efek antihiperlipidemia dengan ED₅₀ sebesar 34,74 mg/kgBB terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi propiltiourasi. Ekstrak etanol kulit melinjo dapat memberikan efek sebagai antihiperkolesterolemia dengan ED₅₀ sebesar 9,1 mg/kgBB (Wardani dkk., 2018). Daun melinjo berkhasiat sebagai diuretik dengan ED₅₀ sebesar 1068 mg/kgBB (Santoso, 2019).

Menurut Rosyidah (2007) saponin dan flavonoid yang terkandung pada tanaman melinjo dapat mengakibatkan kelemahan saraf dan kerusakan spirakel pada serangga sehingga tidak dapat bernafas dan menyebabkan kematian. Tanaman melinjo memiliki senyawa bioaktif berupa resveratrol yang bersifat insektisidal dan antifeedant berupa racun perut dan racun kontak. Berdasarkan penelitian Enone *et al.*, (2022) menyatakan bahwa tanaman lain yang juga termasuk famili gnetaceae seperti *Gnetum africanum* (Welv.) dan *Gnetum buchholzianum* (Engl.) yang dikombinasi menjadi ekstrak hidroetanol tidak berpotensi toksik karena tidak terdapat penurunan berat badan pada hewan uji. Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak metanol *Gnetum africanum* (Welv.) aman pada tingkat akut maupun kronis (Udeh *et al.*, 2018).

Paradigma yang muncul di masyarakat saat ini adalah obat tradisional tidak berbahaya dan tidak memiliki efek samping. Pendapat itu tidak sepenuhnya benar.

Oleh karena itu, dibutuhkan informasi yang memberikan batas aman dalam penggunaan obat tradisional. Salah satu parameter awal yang dibutuhkan untuk menilai keamanan suatu obat adalah mengetahui potensi ketoksikan akut dari obatnya (Deora *et al.*, 2010). Toksisitas ialah kemampuan suatu zat yang mengakibatkan kerusakan terhadap makhluk hidup. Pengujian yang dapat menentukan efek toksik suatu zat dikenal sebagai uji toksisitas. Pengujian toksisitas akut dilakukan untuk memastikan efek berbahaya dalam waktu singkat setelah pemberian dosis tunggal dalam waktu 24 jam (BPOM RI, 2014).

Pengujian toksisitas akut memberikan informasi terkait gejala keracunan, penyebab kematian, menentukan kisaran dosis mematikan pada hewan uji, dan mendeteksi adanya toksisitas dari suatu zat. LD₅₀ merupakan dosis tunggal yang digunakan sebagai indikator untuk menunjukkan tingkatan dosis toksik yang membunuh 50% hewan uji (Soeksmanto *et al.*, 2009; Jenova, 2009). Fraksi etil asetat daun melinjo dipilih karena telah terbukti memiliki efek farmakologi sebagai antidiare dan antihiperlipidemia, untuk mengetahui keamanannya maka dilakukan uji toksisitas. Metode *fixed dose procedure* digunakan untuk menguji zat dengan tingkat toksisitas sedang dan dosis yang diberikan tidak menyebabkan nyeri hebat, korosif, serta kematian (BPOM RI, 2014).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan uji toksisitas akut fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan metode *Fixed Dose Procedure* terhadap tikus putih jantan galur *Wistar*. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan rentang dosis toksik (LD₅₀) dari fraksi etil asetat daun melinjo dengan pengamatan makroskopis terhadap organ hati, ginjal, dan jantung berupa bentuk,

berat, dan warna organ serta parameter biokimia seperti SGOT, SGPT, Kreatinin, dan Ureum. Selain itu, dilakukan juga pengamatan terhadap perubahan tingkah laku hewan uji yang mengindikasikan adanya gejala toksik yang timbul.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa rentang dosis toksik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan galur Wistar?
2. Berapa rata-rata kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, Kreatinin, dan Ureum) dari organ tikus putih jantan galur Wistar pada dosis toksik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
3. Bagaimana pengaruh efek pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap makroskopis hati, ginjal, dan jantung pada tikus putih jantan galur Wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui rentang dosis toksik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan galur Wistar.
2. Mengetahui rata-rata kadar parameter biokimia (SGOT, SGPT, Kreatinin, dan Ureum) dari organ tikus putih jantan galur Wistar pada dosis toksik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

3. Mengetahui pengaruh efek pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap makroskopis hati, ginjal, dan jantung pada tikus putih jantan galur Wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai rentang dosis toksik fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.). Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi dalam pengembangan dan penelitian obat-obat baru serta dijadikan sumber informasi untuk penelitian uji toksisitas selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyati, P.N. (2011). *Ragam Jenis Ektoparasit pada Hewan Coba Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley*. Skripsi, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Akbar. (2010). Kualitas Spermatozoa Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L) Setelah Perlakuan Dengan Boraks, *Bioscientiae Jurnal*, 1(2), 1-9.
- Al-Daihan, S., & Bhat, R.S. (2012). Antibacterial Activities of Extract of Leaf, Fruit, Seed, and Bark of Phoenix dactylifera, *African Journal of Biotechnology*, 11(42), 10021-10023.
- Amerman, E. C. 2016, *Human Anatomy and Physiology*, 1st Edition, Pearson Education Limited, England.
- Amiarsi, D., Yulianingsih., & Sabari, S.D. (2006). Pengaruh Jenis dan Perbandingan Pelarut terhadap Hasil Ekstraksi Minyak Atsiri Mawar, *J. Hort*, 16(4), 356-359.
- Anggraeni, I.D., Widdhi, B., & Herny, S. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) terhadap Gambaran Makroskopis Organ Jantung pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 6(3), 65-73.
- Anggraini, D.R., (2008). *Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati Darah Ginjal Mencit akibat Pemberian Plumbum Asetat*. Pascasarjana Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Astarina, N.W.G., Astuti, K.W., & Warditiani, N.K. (2013). Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(4), 1-7.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2014). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2014). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan mutu obat tradisional*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Belinda, R. (2021). *Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas

Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

- Bishop M, Fody E., & Schoeff L. (2005). *Clinical Chemistry Principles*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, United States.
- Burtis C, Ashwood E. (2001). *Fundamental of Clinical Chemistry*, 5th edition. Philadelphia, United States: W.B. Saunders Company.
- Cahaya, D. A. (2019). *Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Campbell, T.W., Allison, R.W., Weiser, G., Thrall, M.A., (2012). *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. 2nd ed. USA. John Wiley & Sons.
- Castro, BBAD., Colugnati FAB., Cenedeze, MA., Suassuna PGDA., & Pinheiro HS., (2014). Standarizaation of Renal Function Evaluation in Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) From the Federal University of Juiz de Fora's Colony, *Brazilian Journal of Nephrology*, 36(2), 139-149.
- Ceriana R & Sari. (2016). Perubahan Struktur Makroskopis Hati dan Ginjal Mencit yang diberi Ekstrak Batang Sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.). *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 196-202.
- Dafriani, P. 2018, *Buku Ajar Anatomi & Fisiologi untuk Mahasiswa Kesehatan*, Penerbit CV. Berkah Prima, Padang, Indonesia.
- Deora PS, Mishra CK, Mavani P, Asha R, Shrivastava B, Rajesh KN. (2010). Effective alternative methods of LD₅₀ help to save number of experimental animals, *J Chem Pharm Res*, 2(6), 450-453.
- Derelanko, M.J., & Hollinger, M.A., 2002, *Handbook of Toxicology*, 2nd ed, United States.
- Dewi, C. (2011). *Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Ekstrak Melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap Mikroba Pembusuk*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Pertanian Univesitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Drake, R., Vogl, W., & Mitchell, A. (2014). *Gray's Anatomy: Anatomy of the Human Body*. Philadelphia, Unites States: Elsevier.
- Dufour D.R. 2006, *Liver disease*. In:Carl AB, Edward RA, David EB editors. *Clinical chemistry and molecular diagnostics*. Fourth ed, Elsevier saunders, Missouri, Unites States.

- Enone, B.S., Ngene, J.P., Fondjo, A.F., Ngoule, C.C., Etame, L.G., Foko, L.P., Koule, C.M., Siewe, F., Goufani, R.B., Etang, J., Sone, A.M. (2022). Evaluation of Subacute Toxicity of Hydroethanolic Extracts Combinations from *Gnetum africanum* (Welv.) and *Gnetum buchholzianum* (Engl.) (Gnetaceae) Leaves: Two Botanical with Antiproliferative and Antioxidant Potential. *Journal of Applied Sciences*, 944-963.
- Ermawati. (2021). *Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang di Induksi Bakteri Escherichia coli*. Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Eroschenko, VP. 2012. *Atlas Histologi difiore: dengan korelasi fungsional Edisi 11*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Fransisco, J.S., Waldo, S., Garcia, J., Isadora, L., & Karin, S. (2018). Histopathological and Immunohistochemical Characterisation of Hepatic Granulomas in Leishmania Donovanii-Infected BAL/c mice. *Parasites Vector J*, 11(73), 1-9.
- Ganai, A.A., Jahan, S., Ahad, A., Abdin, M.Z., Farooqi, H. (2014). Glycine Propionyl l-carnitine Attenuates D-galactosamine Induced Fulminant Hepatic Failure in Wistar Rats. *Chem Biol Interact*, 5(214), 33-40.
- Ghasemi, A., Azimzadeh, I., Zahediasl, S., and Azizi, F. 2014, Reference Values for Serum Creatinine with Jaffe-Compensated Assay in Adult Iranian Subject: Tehran Lipid and Glucose Study, *Arch Iran Med*, 17(6), 394-399.
- Hall P, Johnny C. (2012). What is the real function of the liver ‘function’ test, *Ulster Med J*, 81(1), 30-36.
- Harborne, J.B. 2006, *Metode fitokimia*, diterjemahkan oleh Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hariana, H.A. 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*, Seri 2, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Hasanah, U., Hammad., Rachmadi, A. (2020). Hubungan Kadar Ureum dan Kreatinin dengan Tingkat Fatigue pada Pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) yang menjalani Hemodialisa. *Jurnal Citra Keperawatan*, 8(2), 86-92.

- Hia, A. 2016, Rencana Bisnis Pengembangan Keripik Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) dengan Pendekatan Wirakoperasi di Kabupaten Bogor, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Hodgson E. 2004, *A Textbook of Modern Toxicology*, John Wiley & Sons, Inc. Publication, Canada.
- Ibrahim, A.M., Yunita dan H.S. Feronika. (2015). Pengaruh Suhu dan Lama Waktu Ekstraksi terhadap Sifat Kimia dan Fisik pada Pembuatan Minuman Sari Jahe Merah dengan Kombinasi Penambahan Madu sebagai Pemanis. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(2), 530-541.
- Ira, C.D.F. W., & Ikhda, C.N. (2015). Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai Antihiperqlikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%, *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 2(1), 27-31.
- Irianto, Koes. 2013, *Anatomi dan Fisiologi untuk Mahasiswa*, Alfabeta, Bandung, Indonesia.
- Jenova, R. (2009). *Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD₅₀ Ekstrak Herba Putri Malu (Mimosa pudica, L.) terhadap Mencit Balb/c*. Skripsi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Junquiera, L.C & Carneiro, J. (2012). *Histologi dasar*, Edisi 10, Jakarta, Indonesia: A Dharma, EGC.
- Kato, E., Tokunaga, Y., & Sakan, F. (2009). Stilbenoids Isolated from the Seeds of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) and Their Biological Activity, *J.Agric. Food Chem*, 57(6), 2544-2549.
- Kato, H., M. Samizo, R. Kawabata, F. Takano, T. Ohta. (2011). Stilbenoids from the Melinjo (*Gnetum Gnemon* L.) Fruit Modulate Cytokine Production in Murine Peyer's Patch Cells ex vivo, *Planta Med*, 77(10), 1027-1034.
- Kining, Ekajayanti. (2015). Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Melinjo, Daun Singkong dan Daun Pepaya terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* Secara In Vitro, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Kudo., dkk. (2008). Effects of Colloidal Iron Overload on Renal and Hepatic Siderosis and the Femur in Male Rats, *Toxicology*, 246(2-3), 143–147.
- Kumar, Cotran, R.S., & Robbins, S.L. (2012). *Buku Ajar Patologi*, Jakarta, Indonesia: EGC.
- Kuncarli, I. & Djunarko, I. (2016). Uji Toksisitas Subkronis Infusa Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada Tikus : Studi Terhadap

Gambaran Mikroskopis Jantung dan Kadar SGOT Darah. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 11(2), 86-95.

- Lestari, Sri., Ratmawati Malaka., Syamsuddin Garantjan. (2013). Pengawetan Telur Dengan Perendaman Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn). Fakultas Pertanian Universitas Khairun Ternate, Fakultas Peternakan Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Lupitasari, C., R. Somanjaya & O. Imanudin. (2017). Uji Tingkat Kesukaan Telur Ayam Ras Hasil Perendaman menggunakan Ekstrak Daun Melinjo, *Jurnal Ilmu Pertanian dan Peternakan*, 5(1), 104-113.
- Luthfiyah, F., Widjajanto, E. (2011). Serbuk Daun Kelor Memulihkan Kondisi Fisik Gizi Buruk pada Tikus Model Kurang Energi Protein, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 26(3), 131-135.
- Manner, H.I., & Elevitch, C.R. (2006). *Gnetum gnemon (gnetum). Species Profile for Pasific Island Agroforestry*, diakses pada 25 Mei 2022, <www.Traditionaltree.org>.
- Marliana, S.D., Suryanti, V., & Suyono. (2005). Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium dule*) dalam Ekstrak Etanol. *Biofarmasi Universitas Negeri Surakarta*, 3(1), 26-31.
- Marliana, S.D., Saleh, C. (2011). Uji Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Etanol, Fraksi nHeksana, Etil asetat, dan Metanol dari Buah Labu Air (*Lagenari Siceraria (Morliana)*), *J. Kimia Mulawarman*, 8(2), 39-63.
- Marieb, E.N, Wilhelm, P.B & Mallat, J. (2012). *Human Anatomy 6th ed media update*, San Francisco, United States: Benjamin Cummings
- Martini. 2010, Hubungan Tingkat Asupan Protein dengan Kadar Ureum dan Kreatinin Darah Pada Penderita Gagal Ginjal Kronik di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Moore, K.L & Dalley, A.F. (2006). *Clinically Oriented Anatomy*, 5th Ed, Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins.
- Mori, M. 2008. *Relationship between Lifestyle-related Disease with The Intake of Indonesian Traditional Fruit Melinjo Rich in Phytoestrogens*. Niigata, Japan. The 4th International Niigata Symposium on Diet and Health Integrative Function of Diet in Anti-aging and Cancer Prevention.

- Nur'aini, T. (2013). *Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia di dalam Ekstrak Etanol dari Kulit Luar, Kulit Keras dan Daging Buah pada Melinjo*. Skripsi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Nurfaat, D.L. (2016). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Benalu Mangga (*Dendrophthoe petandra*) Terhadap Mencit Swiss Webster. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 3(2), 52-65.
- Nurrahmah, A.N. (2021). *Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Bakteri Escherichia Coli*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Noviarny, H. (2019). *Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Histopatologi Pankreas*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Novitasari, A.E., & D.Z. Putri. (2016). Isolasi dan Identifikasi Saponin pada Ekstrak Daun Mahkota Dewa dengan Ekstraksi Maserasi, *Jurnal Sains*, 6(12), 10-14.
- Organization for Economic Cooperation and Development. (2001). *OECD Guidelines for Testing of Chemicals*, 423-425, OECD, Paris.
- Padma, W.S., Arjani, S., & Jirna, I.N. (2017). Gambaran Kadar Kreatinin Serum pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, *Jurnal Poltekkes Denpasar*, 5(6), 107-117.
- Panjaitan, R.G.P., Handharyani E., Chairul., Masriani., Zakiah, Z., Manalu, W. (2007). Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. *Makara Kesehatan*, 11(1), 11-16.
- Parhusip dan Suraja, K.J. (2019). Pemanfaatan Bakteri Asam Laktat pada Minuman Fermentasi Kulit Melinjo Merah untuk Anti Asam Urat pada Tikus Wistar, *FaST-Jurnal Sains dan Teknologi*, 3(1), 59-70.
- Pearce, E.C. 2007, *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Pramitaningastuti, A.S., & Advistasari, Y.D. (2019). Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Kulit Buah Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) pada Mencit Jantan Galur Swiss, *Jurnal Farmasi dan Sains Indonesia*, 2(1), 6-10.
- Pratiwi., *et al.* (2016). Ekstrak Etanol, Ekstrak Etil Asetat, Fraksi Etil Asetat, dan Fraksi n-heksana Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Sebagai

- Sumber Zat Bioaktif Penangkal Radikal Bebas. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(1), 71-82.
- Price, S. A., & Wilson, L. M. (2012). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit*, Edisi 6, Trans. H. Pendit, M. Wulansari, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Rasekh HR, Hosseinzadeh L, Mehri S, Kamli-Nejad M, Aslani M, Tanbakoosazan F. (2012). Safety assessment of *Ocimum basilicum* hydroalcoholic extract in wistar rats: acute and subchronic toxicity studies, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(1), 645-653.
- Rumondor, R., Komalig, M.R., & Kamaluddin. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat, dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), *BIOEDU*, 4(3), 99-107.
- Sabrina, U.U., Kiki, M., & Livia, S. (2019). Isolasi Senyawa Flavonoid yang Berpotensi sebagai Antioksidan pada Ekstraksi Bertingkat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*), *Jurnal Farmasi*, 5(2), 717-725.
- Sadikin, M. 2002, *Biokimia Enzim*, Widya Medika, Jakarta, Indonesia.
- Santoso, I. (2019). *Uji Aktivitas Diuretik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Sarker, S.D., Latif, Z., & Gray, A.I. (2006). *Natural Products Isolation, editors, Natural Products Isolation*, 2nd ed, Totowa, New Jersey: Human Press Inc.
- Sardini, S. 2007, Penentuan Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT dalam Serum dengan Metode Reaksi Kinetik Enzimatik sesuai IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), *Prosiding Pertemuan dan Presentasi Ilmiah Fungsional Pengembangan Teknologi Nuklir I*, Hal. 91-96.
- Setiabudi, D., & Tukiran. (2017). Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Wayu (*Syzygium litorale*). *Unesa Journal of Chemistry*, 6(3), 155-160.
- Sharwan GP, et al. (2015). Toxicity Profile of Traditional Herbal Medicine, *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, 1(3), 81-90.
- Sherwood, Lauralle. (2001). *Fisiologi Manusia*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

- Simbala, HEL., Resso W., Antasionasti I. (2021). In Vivo Test of Forest Onion (*Eleutherine americana* Merr.) Bulb Extract Againsts Macroscopic Image of Kidney Organ of Male White Rats Wistar Strain (*Rattus norvegicus*), *Journal of Food and Health*, 1(3), 79-84.
- Sirois, M. 2005, *Laboratory Animal Medicine*, Principles and Procedures, Mosby, Inc, United States of American.
- Siswoyo, T. A., Ardyati, T., & Hosokawa, K. (2017). Fermentation-Induced Changes in Antioxidant Activities and Oxidative DNA Damage Protection of Melinjo (*Gnetum gnemon*) Flour, *Journal of Food Biochemistry*, 41(4).
- Smeltzer S.C., & Bare Brenda G. (2002). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth*, Ed. 8 Vol 2, Jakarta, Indonesia: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Snell, R. S. 2012, *Anatomi klinis berdasarkan sistem*, trans. L Sugiharto, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Soebagio, B., Rusdiana, T., dan Kairudin. (2007). Pembuatan Gel dengan Aqupec HV-505 dari Ekstrak Umbi Bawang Merah (*Allium cepa*, L.) sebagai Antioksidan. *Prosiding Seminar Penelitian Dosen Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran* (12p), Unpad, Bandung, Indonesia.
- Soeksmanto, A., P. Simanjuntak, & M.A. Subroto. (2009). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) terhadap Histologi Organ Hati Mencit, *J. Natur Indonesia*, 12(2), 152-155.
- Soeksmanto A, Simanjuntak P, Subroto MA. (2010). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) terhadap Histologi Organ Hati Mencit, *Jurnal Natur Indonesia*, 12(2), 152-155.
- Spigno, G., Tramelli, L., & De Faveri, D.M. (2010). Effects of Extraction Time, Temperature and Solvent on Concentration and Antioxidant Activity of Grape Marc Phenolics, *Journal of Food Engineering*, 81, 200-208.
- Suci, P. R. (2015). Pengaruh Proses Pengolahan Biji Melinjo (*Gnetum gnemon*) terhadap Kadar Total Likopen dan Karoten dengan Metode Spektrofotometri-vis, *Jurnal Wiyata*, 2(2), 151- 156.
- Suryaatmadja M. 2009, Pemeriksaan Laboratorium Uji Fungsi Hati, *Buletin ABC*, 11, 2-8.
- Suryawan, D.G.A., Arjani, I.A.M.S., Sudarmanto, I.G. (2016). Gambaran Kadar Ureum dan Kreatinin Serum pada Pasien Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Terapi Hemodialisis di RSUD Sanjiwani Gianjar. 4(2).

- Syaifuddin. 2011, *Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi untuk Keperawatan dan Kebidanan*, Edisi 4, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Syamsul, E.S., Dkk., (2015). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lam.) Terhadap Mencit Putih, *Jurnal Imiah Manuntung*, Akademi Farmasi Samarinda, Indonesia.
- Taroreh, N.C., J.F., Rumampuk, K.V., Siagian. (2016). Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(3), 160-166.
- Tatukude, R.L., Loho, L., Lintong, M.P. (2014). Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang diberikan Boraks. *Jurnal e-Biomedik (Ebm)*, 2(3).
- Tetti, M. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 361-367.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur, H. (2011). Phytochemical Screening and Extraction, *International Pharmaceutical Sciencia*, 1(1), 98-103.
- Tjitrosoepomo, G. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Tsani R.A., Setiani, O., Dewanti.N.A.Y., (2017). Hubungan Riwayat Paparan Pestisida dengan Gangguan Fungsi Hati pada Petani di Desa Sumberejo Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang.
- Udeh, N.E., Anaga, A., Asuzu, I.U. (2018). Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Studies on Methanol Leaf Extract of *Gnetum africanum* (Welv.) in Wistar Rats, *American Journal of Research in Medical Sciences*, 3(1), 7-14.
- Verdiansyah. (2016). Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *CDK Journal*, 43(2), 148-152.
- Wardani, V.R., Fatimah, S., Nadia., Cahyani., I.M. (2018). Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Sebagai Antihiperkolesterol, *Media Farmasi Indonesia*, 14(1), 1466-1470.
- Waugh, A., & Grant, A. (2011). *Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi*, trans. E Nurrachmah and R Angriani, Jakarta, Indonesia: Salemba Medika.
- Wibowo, M. (2012). *Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Wistar*. Skripsi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Wijaya, A.L. (2010). *Kandungan Antioksi dan Ekstrak Tepung Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostanal.) pada Berbagai Pelarut, Suhu, dan Waktu Ekstraksi*. Skripsi, Fakultas Pertanian Bogor ITB, Bogor, Indonesia.