

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI ETIL ASETAT DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon* Linn.) TERHADAP TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI

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



Oleh :

NAIDA NURAINA

08061381924108

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

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Proposal : Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
(*Gnetum Gnemon* Linn.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur
Wistar

Nama Mahasiswa : Naida Nuraina

NIM : 08061381924108

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.

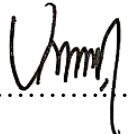
Inderalaya, 15 Mei 2023

Pembimbing

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

()

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


()

Pembahas

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

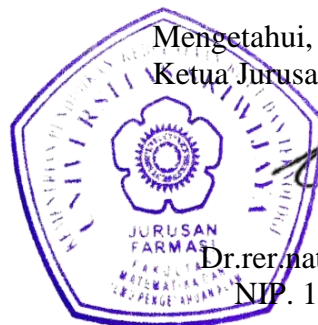
()


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

()

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI




Dr. rer. mat. apt. Mardiyanto, M.Si
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Proposal : Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
(*Gnetum Gnemon* Linn.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur
Wistar

Nama Mahasiswa : Naida Nuraina

NIM : 08061381924108

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 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang ujian skripsi.

Inderalaya, 26 Mei 2023


Ketua

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

(..........)

Sekretaris

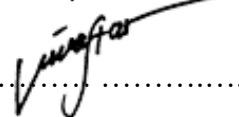
1. **apt. Vitri Agustiarini, M.Farm**
NIP. 199308162019032025

(..........)

Anggota

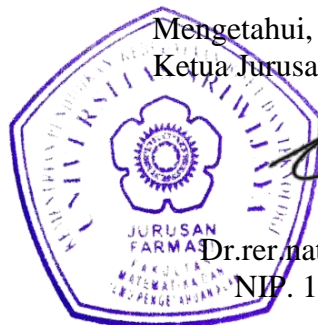
2. **apt. Indah Solihah, M.Sc**
NIP. 198803082019032015
3. **apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci.**
NIP. 199504272022032013


(..........)

(..........)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI




Dr. rer. mat. apt. Mardiyanto, M.Si
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah :

Nama Mahasiswa : Naida Nuraina
NIM : 08061381924108
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 yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 26 Mei 2023

Penulis,



Naida Nuraina
NIM. 08061381924108

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

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

Nama : Naida Nuraina
NIM : 08061381924108
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 Subkronis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon* Linn.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmediia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 26 Mei 2023
Penulis,



Naida Nuraina
NIM. 08061381924108

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini dipersembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Kedua orang tua, Saudara, Keluarga Besar, Dosen Pembimbing dan Penguji, Sahabat, Almamater serta seluruh orang yang berperan dan memberikan dukungan, semangat serta doa.

“Tidaklah mungkin bagi matahari mengejar bulan dan malam pun tidak dapat mendahului siang. Masing-masing beredar pada garis edarnya”
(Q.S Yaasin : 40)

“Dialah yang menciptakan langit dan bumi dalam enam masa; kemudian Dia bersemayam di atas 'Arsy. Dia mengetahui apa yang masuk ke dalam bumi dan apa yang keluar dari dalamnya, apa yang turun dari langit dan apa yang naik ke sana. Dan Dia bersama kamu di mana saja kamu berada”
(Q.S Al-Hadid : 4)

“Dan bersabarlah, karena sesungguhnya Allah tidak menyia-nyiakan pahala orang yang berbuat kebaikan”
(Q.S Hud : 115)

Motto :

**It always seems impossible until it's done
-Nelson Mandela**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar*”. 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.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini dengan baik, serta nabi Muhammad SAW sebagai manusia yang memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Kedua orang tua tercinta, Bapak (H. Muhammad Ambok) dan Mama (Hj. Sudiana) yang selalu mendo’akan setiap langkah penulis agar semuanya dapat berjalan lancar, selalu memberikan motivasi, memberikan nasehat, kasih sayang, perhatian, serta dukungan material sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik. Terima kasih atas segala yang sudah Bapak dan Mama berikan.
3. Keluarga tersayang, Ayuk (Nadia Romadhon, S.H) Adik-adik (Aditya Rahman dan Muhammad Iqbal), dan seluruh keluarga besar atas do’a, semangat dan dukungan yang diberikan kepada penulis. Semoga kita bisa menjadi kebanggan orangtua.
4. 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.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah

diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penyusunan skripsi dengan baik.

5. Ibu apt. Herlina, M.Kes selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan selama penulis melakukan penelitian hingga menyelesaikan penyusunan skripsi.
6. Ibu apt. Indah Solihah, M.Sc., Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm., dan Ibu apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci. selaku dosen pembahas dan penguji atas saran dan masukan yang telah diberikan kepada penulis sehingga menjadikan skripsi ini menjadi lebih baik lagi.
7. Ibu apt. Annisa Amriani S., M.Farm selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan nasihat selama proses pembelajaran akademik penulis selama hampir 4 tahun ini.
8. Kepada seluruh dosen Jurusan Farmasi, Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitriya, M.Si., Apt.; Bapak Shaum Shiyani, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; Ibu Annisa Amriani S., M.Farm, Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt.; dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian tanpa hambatan.
10. Aanalisis laboratorium Jurusan Pendidikan Kimia FKIP Universitas Sriwijaya (Kak Daniel Alfarado) atas segala waktu, bantuan, tenaga, kerepotan dan semangat serta banyak pelajaran yang diberikan kepada penulis selama penelitian. Terima kasih Kak Daniel, sukses selalu kak.

11. Sahabat 24/7, Darin Qurratu Ainy, yang telah berjuang bersama sedari masih menjadi mahasiswa baru hingga saat ini, yang selalu ada dan menemani, yang selalu berbagi akan hal apapun, yang tidak pernah meninggalkan dan selalu menunggu, terima kasih atas segalanya. Sampai jumpa lagi.
12. Teman seperjuangan tugas akhir, Miftahul Jannah yang telah berjuang bersama dari awal, mulai dari penentuan judul, penyusunan proposal, proses penelitian, penyusunan skripsi hingga sidang sarjana yang dengan penuh suka duka dan canda tawa. Terima kasih atas segala bantuan, kerja sama, motivasi, dan kekuatan yang dibagi satu sama lain dalam masa-masa sulit penyelesaian skripsi yang akhirnya dapat terselesaikan dengan baik. *We've done our best, Mip.*
13. Teman-teman penelitian, Ayuni Harum Wulandari, Balqis Rabbani, Darin Qurratu Ainy, Marcella Lintang Nurjannah, dan Miftahul Jannah yang selalu bersama dari penelitian ini dimulai, dari matahari baru terbit hingga menghilang ditelan malam, dari ramainya suasana kampus hingga yang tersisa hanya kita, terima kasih atas segala kebersamaannya.
14. Kakak asuh (Shiba Dwi Permata, S.Farm), dan Adik-adik asuh (M. Rifqi Zikrullah, Eca Ayu Saputri, dan Anggi Syasikirana Asmara) yang telah banyak membantu, berbagi serta memberikan doa dan semangat selama perkuliahan di farmasi. Semangat kuliahnya, adik-adik.
15. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2019, terima kasih untuk kebersamaan dan pelajaran hidup yang telah kita lewati selama hampir 4 tahun ini.
16. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 dan 2022 atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
17. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
18. *Last but not least, I wanna thank me, myself, and i. Well deserved. I hope i did me proud.*

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. 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 selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 26 Mei 2023
Penulis,



Naida Nuraina
NIM. 08061381924108

**Subchronic Toxicity Test of Ethyl Acetate Fraction of Melinjo Leaves
(*Gnetum gnemon* Linn.) on Wistar Strain Male White Rats**

**Naida Nuraina
08061381924108**

ABSTRACT

Melinjo leaves have pharmacological activity as antidiarrheal, antihyperlipidemic, antidiabetic, antioxidant, and diuretic. This study aimed to determine the subchronic toxicity of the ethyl acetate fraction of melinjo leaves to white male rats of the Wistar strain. This study was divided into 5 groups, namely the control group (Na-CMC 0.5%) and 4 treatment groups consisting of a dose of 40 mg/kgBW, a dose of 80 mg/kgBW, a dose of 160 mg/kgBW, and a dose of 320 mg/kgBW. The method is carried out by giving test preparations with repeated doses for 28 days to determine the toxic effects that can be caused, then continued with the satellite group for 14 days. Based on the study's results, the test animals did not experience toxic symptoms, and no death occurred. Changes in rat weight for 28 days and 42 days in each group were not significantly different ($p>0.05$). Administration of the ethyl acetate fraction of melinjo leaves at doses of 40 mg/kgBW, 80 mg/kgBW, 160 mg/kgBW, and 320 mg/kgBW after 28 days and 42 days significantly ($p>0.05$) did not affect the hematological levels (hemoglobin, erythrocyte, hematocrit, and leukocytes), biochemical levels (SGOT, SGPT, creatinine, and urea), and macroscopic kidney and heart organs, but significantly affected the index of the liver ($p<0.05$). Based on the study's results, the ethyl acetate fraction of melinjo leaves was not subchronically toxic up to a dose of 320 mg/kgBW.

Keywords : biochemistry of blood, *Gnetum gnemon* Linn., hematology, rats, subchronic toxicity.

**Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*
Linn.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar***

**Naida Nuraina
08061381924108**

ABSTRAK

Daun melinjo memiliki aktivitas farmakologis sebagai antidiare, antihiperlipidemia, antidiabetes, antioksidan, dan diuretik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui toksisitas subkronis fraksi etil asetat daun melinjo terhadap tikus putih jantan galur *Wistar*. Pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol (Na-CMC 0,5%) dan 4 kelompok perlakuan yang terdiri dari dosis 40 mg/kgBB, dosis 80 mg/kgBB, dosis 160 mg/kgBB, dan dosis 320 mg/kgBB. Metode dilakukan dengan memberikan sediaan uji dengan dosis berulang selama 28 hari untuk mengetahui efek toksik yang dapat ditimbulkan kemudian dilanjutkan kelompok satelit selama 14 hari. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan hewan uji tidak mengalami gejala toksik dan tidak terjadi kematian. Perubahan bobot tikus selama 28 hari dan 42 hari pada setiap kelompok tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Pemberian fraksi etil asetat daun melinjo dosis 40 mg/kgBB, 80 mg/kgBB, 160 mg/kgBB, dan 320 mg/kgBB setelah 28 hari dan 42 hari secara signifikan ($p>0,05$) tidak mempengaruhi kadar hematologi (hemoglobin, eritrosit, hematokrit, dan leukosit), kadar biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum), dan makroskopis organ ginjal dan jantung, namun berpengaruh signifikan terhadap indeks organ hati ($p<0,05$). Berdasarkan hasil penelitian, fraksi etil asetat daun melinjo tidak bersifat toksik secara subkronis sampai dosis 320 mg/kgBB.

Kata kunci : biokimia darah, *Gnetum gnemon* Linn., hematologi, tikus, toksisitas subkronis.

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 TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tanaman Melinjo	6
2.1.1 Deskripsi Tanaman.....	6
2.1.2 Kandungan dan Manfaat Daun Melinjo.....	8
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi	10
2.2.1 Ekstraksi.....	10
2.2.2 Fraksinasi	12
2.3 Uji Toksisitas.....	12
2.3.1 Uji Toksisitas Subkronis	13
2.4 Darah	14
2.4.1 Hemoglobin.....	15
2.4.2 Eritrosit.....	15
2.4.3 Hematokrit.....	16

2.4.4	Leukosit.....	16
2.5	Hati	17
2.5.1	Anatomi Makroskopis Organ Hati	17
2.5.2	Fungsi Organ Hati	18
2.5.3	Parameter Biokimia Organ Hati	18
2.6	Ginjal	20
2.6.1	Anatomi Organ Ginjal	20
2.6.2	Fungsi Organ Ginjal.....	20
2.6.3	Parameter Biokimia Organ Ginjal	21
2.7	Jantung.....	22
2.7.1	Anatomi Organ Jantung	22
2.7.2	Fungsi Organ Jantung	24
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN.....	25
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	25
3.2	Alat dan Bahan	25
3.2.1	Alat.....	25
3.2.2	Bahan	25
3.3	Hewan Uji.....	26
3.4	Metode Penelitian	26
3.4.1	Penetapan Dosis Sediaan Uji	26
3.4.2	Preparasi Na CMC 0,5%	27
3.4.3	Pembuatan Sediaan Uji	27
3.4.4	Uji Toksisitas Subkronis	27
3.5	Pengamatan	28
3.6	Penetapan Kadar Hematologi	29
3.7	Penetapan Kadar Parameter Biokimia.....	30
3.7.1	Preparasi Sampel.....	30
3.7.2	Penetapan Kadar SGOT dan SGPT.....	31
3.7.3	Penetapan Kadar Kreatinin dan Ureum.....	31
3.7.3.1	Penetapan Kadar Kreatinin	31
3.7.3.2	Penetapan Kadar Ureum	32
3.8	Pengamatan Makroskopis Organ.....	33
3.9	Analisis Data	35
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	37

4.1	Hasil Penetapan Dosis Uji	37
4.2	Hasil Pengamatan Gejala Toksisitas	37
4.3	Hasil Pengamatan Perubahan Berat Badan Hewan Uji.....	38
4.4	Hasil Pemeriksaan Kadar Hematologi Tikus	41
4.4.1	Kadar Hemoglobin	42
4.4.2	Kadar Eritrosit.....	43
4.4.3	Kadar Hematokrit.....	44
4.4.4	Kadar Leukosit	45
4.5	Hasil Pemeriksaan Kadar Biokimia Tikus	47
4.5.1	Kadar SGOT dan SGPT	48
4.5.2	Kadar Kreatinin dan Ureum	51
4.6	Hasil Pengamatan Makroskopis Organ	53
4.6.1	Indeks Organ	57
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		60
5.1	Kesimpulan.....	60
5.2	Saran	60
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN.....		73
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		118

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Pengelompokan tikus berdasarkan pemberian sediaan uji.....	28
Tabel 2. Reagen Penetapan Kadar SGOT dan SGPT	31
Tabel 3. Reagen Penetapan Kadar Kreatinin	32
Tabel 4. Reagen Penetapan Kadar Ureum	32
Tabel 5. Rata-rata persen kenaikan berat badan tikus.....	40
Tabel 6. Rata-rata kadar hemoglobin tikus	42
Tabel 7. Rata-rata kadar eritrosit tikus.....	44
Tabel 8. Rata-rata kadar hematokrit tikus	45
Tabel 9. Rata-rata kadar leukosit tikus.....	46
Tabel 10. Rata-rata kadar SGOT tikus.....	49
Tabel 11. Rata-rata kadar SGPT tikus.....	50
Tabel 12. Rata-rata kadar kreatinin tikus	51
Tabel 13. Rata-rata kadar ureum tikus	52
Tabel 14. Rata-rata indeks organ tikus kelompok perlakuan 28 hari.....	57
Tabel 15. Rata-rata indeks organ tikus kelompok satelit	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> Linn.) (a) Pohon Melinjo dan (b) Daun Melinjo (Cahya, 2020).....	6
Gambar 2. Struktur senyawa stilbenoid pada melinjo	10
Gambar 3. Komponen darah (Seeley <i>et al.</i> 2007).....	14
Gambar 4. Anatomi organ hati secara makroskopis (Mader, 2004)	17
Gambar 5. Anatomi organ ginjal (Drake <i>et al.</i> 2014)	20
Gambar 6. Anatomi organ jantung (Seeley <i>et al.</i> 2007)	22
Gambar 7. Rata-rata berat badan tikus kelompok perlakuan 0-28 hari.....	39
Gambar 8. Rata-rata berat badan tikus kelompok satelit 28-42 hari.....	39
Gambar 9. Morfologi organ hati tikus kelompok perlakuan.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	73
Lampiran 2. Dosis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	74
Lampiran 3. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji.....	75
Lampiran 4. Skema Uji Toksisitas Subkronis.....	78
Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Hewan Uji.....	79
Lampiran 6. Sertifikat Persetujuan Etik.....	80
Lampiran 7. Sertifikat Hewan Uji.....	81
Lampiran 8. Gejala Toksisitas pada Tikus.....	82
Lampiran 9. Berat Badan Tikus	85
Lampiran 10. Hasil Uji Statistik Perubahan Bobot Tikus.....	87
Lampiran 11. Data Kadar Hematologi	90
Lampiran 12. Hasil Uji Statistik Data Kadar Hematologi	92
Lampiran 13. Data Kadar Biokimia Darah	97
Lampiran 14. Hasil Uji Statistik Data Kadar Biokimia Darah.....	99
Lampiran 15. Makroskopis Organ	103
Lampiran 16. Gambar Makroskopis Organ	105
Lampiran 17. Data Indeks Organ	111
Lampiran 18. Hasil Uji Statistik Indeks Organ.....	113
Lampiran 19. Dokumentasi Penelitian.....	117

DAFTAR SINGKATAN

%	: persen
µg/mL	: Mikrogram per mililiter
ALT	: Alanine Aminotransferase
AST	: Aspartate Aminotransferase
BB	: Berat badan
BBLK	: Badai Besar Laboratorium Kesehatan
BNF	: Buffered Neutral Formalin
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
cm	: Centimeter
ED ₅₀	: Effective dose
EDTA-2K	: Ethylenediamine Tetra-Acetic Acid, 2K (Kalium)
g	: gram
g/L	: gram per liter
Hb	: Hemoglobin
kg	: kilogram
LD ₅₀	: Lethal dose 50
LSD	: Least Significance Different
mg	: milligram
mg/dL	: milligram per desiliter
nm	: nanometer
NOAEL	: No Observed Adverse Effect Level
OECD	: Organization of Economic Co-operation and Development
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
U/L	: unit per liter
VAO	: Volume Administrasi Obat

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah salah satu negara tropis dengan kekayaan di dalamnya akan keanekaragaman flora dengan beragam tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional secara turun-temurun untuk mengobati berbagai macam penyakit. Menurut BPOM (2019) obat tradisional berupa suatu ramuan bahan yang terdiri dari bahan nabati, hewani, komponen mineral, olahan ekstrak atau campuran dari zat-zat tersebut yang digunakan sebagai pengobatan secara turun-temurun. Obat tradisional lebih mudah diterima di masyarakat karena harganya yang relatif lebih murah serta mudah untuk didapatkan, masyarakat juga beranggapan obat tradisional berasal dari bahan alam tidak mempunyai efek samping sehingga tidak akan berbahaya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian secara ilmiah terhadap khasiat, keamanan, dan standar kualitasnya (Fatirah, 2019).

Obat tradisional yang terbuat dari berbagai macam tanaman sebagai bahan baku telah banyak dilakukan penelitian ilmiah mengenai kandungan senyawa kimia dan khasiatnya. Di Indonesia *Gnetum gnemon* Linn. yang cukup dikenal masyarakat dengan nama melinjo merupakan salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan untuk pengobatan alami. Melinjo merupakan tanaman yang tergolong dalam famili *Gnetaceae* yang menurut empirisnya, daun, buah dan bijinya dapat digunakan sebagai bahan pengobatan (Apriani *et al.* 2022). Tanaman melinjo secara tradisional bermanfaat dalam pengobatan bermacam-macam penyakit, contohnya kesulitan buang air kecil, anemia, penyakit mata, masalah

dalam pencernaan dan luka infeksi. Melinjo juga dapat berperan sebagai antioksidan, pelancar kencing (diuretic), menurunkan tekanan darah, dan menurunkan gula darah (Hariana, 2008). Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada daun melinjo berupa steroid, tannin, saponin, dan alkaloid (Kato *et al.* 2011). Senyawa aktif yang diisolasi dari daun melinjo menghasilkan senyawa flavonoid dari golongan antosianin dengan potensi sebagai antioksidan (Utama, 2019). Menurut Noor dan Apriasari (2014), senyawa tanin dan flavonoid dari daun melinjo berfungsi sebagai agen antibakteri. Berdasarkan penelitian Cahya (2020), fraksi etil asetat dari daun melinjo terbukti memiliki kandungan senyawa fenolik, flavonoid, tannin, saponin dan steroid.

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait aktivitas farmakologis dari daun melinjo dalam bentuk ekstrak dan fraksi. Pada penelitian Cahya (2020), diperoleh nilai ED₅₀ dari ekstrak etanol daun melinjo sebagai antihiperlipidemia sebesar 879,7436 mg/KgBB, sebagai antidiare sebesar 578,2468 mg/kgBB (Nurrahmah, 2021), sebagai antidiabetes dengan nilai ED₅₀ 720,86 mg/kgBB (Noviarny, 2019), sebagai diuretik ED₅₀ 1.058 mg/kgBB (Santoso, 2019), dan dikategorikan sebagai antioksidan kuat dengan IC₅₀ sebesar 38,83 µg/mL (Rahmiyani *et al.* 2015). Pada fraksi n-heksana diperoleh nilai ED₅₀ sebagai antihiperlipidemia 84,821 mg/kgBB (Mailany, 2021). Pada fraksi etil asetat diperoleh nilai ED₅₀ sebesar 34,74 mg/kgBB sebagai antihiperlipidemia (Belinda, 2021) dan sebesar 80,7123 mg/kgBB sebagai antidiare (Ermawati, 2022).

Keamanan dari pengaplikasian daun melinjo sebagai bahan baku pada sediaan obat alami harus disertai dengan pendalaman secara ilmiah, seperti

pengujian toksisitas. Menurut BPOM RI (2014), pengujian toksisitas ialah suatu uji yang dapat digunakan untuk pendeteksian efek toksik dari zat terhadap sistem biologis. Selain itu, data mengenai dosis-respon khusus dari sediaan uji juga dapat ditentukan dengan uji toksisitas. Pengujian toksisitas in vivo non-klinis terbagi menjadi beberapa pengujian, salah satunya yaitu uji toksisitas subkronis per oral. Pengujian toksisitas subkronis per oral ialah suatu pengujian dengan tujuan pendeteksian akan kemunculan efek toksik setelah dilakukan pemberian sediaan uji per oral dengan dosis yang berulang terhadap hewan uji selama separuh hewan uji, akan tetapi kurang dari 10% umurnya.

Hasil penelitian Lestari (2020) mengenai pengujian toksisitas akut pada ekstrak etanol dari daun melinjo kepada tikus putih jantan galur wistar menggunakan metode *Fixed Dose Procedure* menunjukkan bahwa sediaan uji tersebut pada dosis 2000 mg/kgBB terhadap kadar SGPT, SGOT, kreatinin dan ureum hewan uji tidak berbeda bermakna, maka dari itu pada kategori obat toksik diklasifikasikan praktis tidak toksik dengan $LD_{50} \geq 2000$ mg/kgBB. Hal ini sejalan dengan penelitian dari Apriani (2022) yang melaporkan bahwa dengan $LD_{50} \geq 5000$ mg/kgBB, ekstrak etanol dari daun melinjo tidak memberikan pengaruh akan parameter toksisitas akut dan tidak menyebabkan kematian terhadap hewan uji. Sedangkan untuk toksisitas akut dari fraksi etil asetat daun melinjo dengan metode *Fixed Dose Procedure* didapatkan hasil yang sama pada penelitian Jannah (2023) yang menunjukkan rentang dosis toksik >2000 mg/kgBB yang diklasifikasikan praktis tidak toksik serta tidak mempengaruhi organ ginjal, hati, dan jantung secara makroskopis.

Berdasarkan uraian tersebut, maka dari itu diperlukan penelitian terkait toksisitas subkronis dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar secara in vivo dengan pemberian sediaan uji oral selama 28 hari dan dilanjutkan pengamatan selama 14 hari kemudian untuk melihat efek yang tertunda pada tikus. Pada penelitian ini, dilakukan juga beberapa pengamatan terhadap parameter hematologi, biokimia, dan makroskopis organ. Parameter hematologi meliputi jumlah eritrosit, konsentrasi hemoglobin, persen hematokrit, dan jumlah leukosit, sedangkan parameter biokimia meliputi pengukuran kadar SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum, serta parameter makroskopis dengan melakukan pengamatan terhadap organ tikus yaitu organ hati, ginjal, dan jantung.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian fraksi etil asetat daun melinjo dengan variasi dosis yang diujikan dapat menimbulkan efek toksik terhadap tikus putih jantan galur *Wistar*?
2. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap kadar hematologi (hemoglobin, eritrosit, hematokrit, dan leukosit) tikus putih jantan galur *Wistar*?
3. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap kadar biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) tikus putih jantan galur *Wistar*?
4. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap makroskopis (hati, ginjal, dan jantung) tikus putih jantan galur *Wistar*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek toksik yang ditimbulkan dari pemberian fraksi etil asetat daun melinjo dengan variasi dosis yang diujikan terhadap tikus putih jantan galur *Wistar*.
2. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap kadar hematologi (hemoglobin, eritrosit, hematokrit, dan leukosit) tikus putih jantan galur *Wistar*.
3. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap kadar biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) tikus putih jantan galur *Wistar*.
4. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap makroskopis (hati, ginjal, dan jantung) tikus putih jantan galur *Wistar*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini antara lain diharapkan dapat memberitahukan informasi kepada masyarakat terkait keamanan dari pengaplikasian daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai bahan baku obat tradisional setelah pemakaian berulang. Selain itu, penelitian-penelitian selanjutnya dapat menjadikan penelitian ini menjadi acuan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aamir, K., *et al.* (2019). Oral Toxicity of Arjunolic Acid on Hematological, Biochemical and Histopathological Investigations in Female *Sprague Dawley* Rats. *PeerJ*, 1-24.
- Agustina, E., Andiarna, F., Lusiana, N., Purnamasari, R., & Hadi, M. I. (2018). Identifikasi Senyawa Aktif dari Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) dengan Perbandingan Beberapa Pelarut pada Metode Maserasi. *Biotropic The Journal of Tropical Biology*. 2(2), 108–118.
- Akbar, H. R. (2010). *Isolasi dan Identifikasi Golongan Flavonoid Daun Dandang Gendis (Clinacanthus nutans) Berpotensi sebagai Anti Oksidan*. Skripsi Departemen Kimia, Fakultas MIPA, Institut Pertanian Bogor.
- Ali, A. S., Ismoyowati, & Indrasanti, D. (2013). Jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan hematokrit pada berbagai jenis itik lokal terhadap penambahan probiotik dalam ransum. *Jurnal Ilmiah Peternakan*. 1(3), 1001-1013.
- Anggraeni, I. D. A. R., Bodhi, W., & Simbala, H. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) terhadap Gambaran Makroskopis Organ Hati pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(3), 65-73.
- Anggraini, D. R. (2008). *Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati Ginjal Mencit Akibat Pemberian Plumbum Asetat*. Tesis Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Apriani, I., Susanti, R., & Purwanti N. U. (2022). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Khatulistiwa*, 8(2), 8-14.
- Baroroh, F., Aznam, N., & Susanti, H. (2011). Uji Efek Antihiperlipidemik Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (*Gardenia augusta*, Merr) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1(1), 43-53.
- Baur, J. A., K. J. Pearson, N. L. Price *et al.* (2006). Resveratrol Improves Health And Survival Of Mice On A High-Calorie Diet,” *Nature*, 444(7117), 337–342.
- Belinda, R. (2021), *Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Bigoniya, P., Singh, C. S., dan Shukla, A. (2009). A Comprehensive Review of Different Liver Toxicants Used in Experimental Pharmacology.

International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research, 1(3), 124-135.

- Bounous, D., & Harpur, E. (2018). Evaluation of Renal Function and Injury. In D. M. Kurtz, & G. S. Travlos (Eds.), *The Clinical Chemistry of Laboratory Animals*, Third Edition. Florida, USA: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Boyer, T. D., Manns, M. P., & Sanyal, A. J. (2012). *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders.
- BPOM RI. 2014, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- BPOM RI, 2019, *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Brasnyó, P., G. A. Molnár, M. Mohás *et al.*. (2011). Resveratrol Improves Insulin Sensitivity, Reduces Oxidative Stress And Activates The Akt Pathway In Type 2 Diabetic Patients. *British Journal of Nutrition*, 106(3), 383–389.
- Cahya, M. A. D. (2020). *Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon Linn.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Darmawan, *et al.* (2021). Uji Toksisitas Akut Bisa Ular Viper Hijau (*Trimeresurus albolabris*), Gambaran Makroskopis Ginjal Dan Hepar Mencit (*Mus musculus*). *Journal of Basic Medical Veterinary*, 10 (2), 59-65.
- Departemen Kesehatan RI. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Derelanko, M. J. 2008. *The Toxicologist's Pocket Handbook*, 2nd edition, CRC Press, New York, USA.
- Dewi, C., Utami, R., & Riyadi, N.H. (2012). Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Ekstrak Melinjo (*Gnetum gnemon L.*). *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*. 5(2), 74-81.
- Dewi, N. L. A., Adnyani, L. P. S., Pratama, R. B. R., Yanti, N. N. D., Manibuy, J. I., dan Warditiani N. K. (2018). Pemisahan, Isolasi, dan Identifikasi Senyawa Saponin dari Herba Pegagan (*Centella asiatica L.* Urban). *Jurnal Farmasi Udayana*. 7(2), 68-76.

- Douglas, J. W., & Wardrop, K. J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th Ed. New Jersey, United States: Wiley-Blackwell.
- Drake, R. L., Vogl, A. W. & Mitchell, A. W. M. (2014). *Gray's : Basic Anatomy*. Singapore: Elsevier Churchill Livingstone.
- Ermawati, (2022). *Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Bakteri Escherichia coli*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Fatirah, N., Gama, S. I., & Rusli, R. (2019). Pengujian Toksisitas Produk Herbal secara In Vivo. *Proceeding of the 9th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. Samarinda.
- Fenton, D. E. 2009, *Myocardial Infarction*, Diakses pada Tanggal 21 Juni 2022, <<http://emedicine.medscape.com/>>.
- Fitmawati, Titrawani, & Safitri, W. (2018). Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*, 03(1), 11-19.
- Fitria, L. & Sarto, M. (2014). Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis*, 2 (2), 94-100.
- Fitria, L. dkk. (2022). Toksisitas Oral Akut *Arthrospira maxima* dan *Chlorella vulgaris* Isolat Glagah pada Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. *AL-KAUNIYAH: Jurnal Biologi*, 15(2), 209-219.
- Ganong, W. F. 2008, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi ke-22, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Guyton, A. C., 1983, *Fisiologi Manusia dan Mekanismenya terhadap Penyakit*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Guyton, A.C. 1991, *Fisiologi Kedokteran*, Edisi ke-9, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (1997). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-9. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2008). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-2. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2009), *Buku Saku Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Hall, R.L. 1992, *Clinical Pathology of Laboratory Animals*, In : Andress, J. M., (Eds.) *Animal Models in Toxicology*. New York: Marcell Dekker Inc.
- Hariana. 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Herman, R. 2009, *Buku Ajar Fisiologi Jantung*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Hermawan, D. S., Lukmayani, Y., dan Dasuki, U. A. (2016). Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Ekstrak dan Fraksi Yang Berasal Dari Buah Berenuk (*Crescentia cujete* L.). *Prosiding Farmasi*, 2(2).
- Ihedioha, J. I., Ugwuja, J. I., Noel-Uneke, O. A., Udeani, I. J., & Daniel-Igwe, G. (2012). Reference Values for the Haematology Profile of Conventional Grade Outbred Albino Mice (*Mus musculus*) in Nsukka, Eastern Nigeria. *Animal Research International*, 9(2): 1601-1612.
- Indrianti, M. D., Tana, S., & Mardiaty, S. M. (2015). Hematologi Kelinci (*Lepus sp.*) setelah Perlakuan Implantasi Material Stainless Steel Aisi 316L Selama 2,5 Bulan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 23(2), 79-87.
- Isbagio, D. W. (1992). Euthanasia pada Hewan Percobaan. *Artikel Media Litbangkes*, 2(01), 18-24.
- Islamiah, A. R. (2016). *Uji Toksisitas Akut Gelatin Babi pada Tikus Betina Galur Sprague Dawley*. Skripsi Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Jannah, M. (2023). *Uji Toksisitas Akut Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode Fixed Dose Procedure*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Jothy, S. L., Zakaria, Z., Chen, Y., Lau, Y. L., Latha, L.Y., & Sasidharan, S. (2011). Acute Oral Toxicity of Methanolic Seed Extract of *Cassia fistula* in Mice. *Molecules*, 16(6), 5268–5282.
- Junqueira, L. C. and Carneiro, J. (2007). *Histologi Dasar Teks dan Atlas*, 10th ed. Jakarta: EGC.
- Kataranovski, M. V., Radovic, D. L., Zolotarevski, L. D., Popov, A. D., & Kataranovski, D. S. (2009). Immunerelated health-relevant changes in natural populations of Norway rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769): White blood cell counts, leukocyte activity, and peripheral organ infiltration. *Arch Biol Sci Belgrade*, 61(2), 213-223.

- 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., Samizo, M., Kawabata, R., Takano, F., & Ohta, T. (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.
- Kee, J. L. 2007, *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik*, Edisi 6, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kenta, Y. S. (2019). Uji Efek Ekstrak Daun Ungu terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Putih Jantan yang Diinduksi *Streptozotocin*. *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 5(2), 74-80.
- Khopkar, S. M. 2003, *Konsep Dasar Kimia Analitik*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Kiswandono, A. A. (2011). Skrining Senyawa Kimia dan Pengaruh Metode Maserasi dan Refluks pada Biji Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk) terhadap Rendemen Ekstrak yang Dihasilkan. *Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa*. 1(2), 126-134.
- Kristanti, A. N., N. S. Aminah., M. Tanjung, dan B. Kurniadi. 2008. *Buku Ajar Fitokimia*, Jurusan Kimia-Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Krysanti, A., & Widjanarko, S. B. (2014). Toksisitas Subakut Tepung Glukomanan (*A. muelleri* Blume) terhadap SGOT dan Natrium Tikus *Wistar* Secara In Vivo. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(1), 1-7.
- Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins S. L. (2007). *Buku Ajar Patologi Anatomi*, Edisi 7 Vol. 2, Jakarta, EGC.
- Kuncarli, I., & Djunarko, I. (2014). Uji Toksisitas Subkronis Infusa Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada Tikus: Studi terhadap Gambaran Mikroskopis jantung dan Kadar SGOT Darah. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 11 (2), 86-95.
- Lestari, A. (2020). *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode Fixed-Dose-Procedure*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Liwandow, J. R., Simbala, H., & Bodhi, W. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) terhadap Gambaran Makroskopis Organ

- Hati pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(3), 83-90.
- Lu, F. C. & Kacew, S. (2002). *Lu's Basic Toxicology : Fundamentals, Target Organ and Risk Assessment*, 4th Edition, London and New York: Taylor and Francis.
- Mader, S. 2004, *Understanding Human Anatomy and Physiology, Fifth Edition*, The McGrawHill Company, New York, USA.
- Magfirah, & Christin, V. (2020). Analisis Profil Bobot Badan Tikus dan Gejala Toksik Pada Pemberian Ekstrak Etanol Daun Parang Romang (*Boehmeria virgata*) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 6(1), 1–6.
- Magfirah, Mufidah, & Manggau, M. A. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Parang Romang (*Boehmeria virgata*) secara Subkronis Oral terhadap Profil Hematologi Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 22 (1), 16-19.
- Mailany, L. (2021). *Uji Antihiperlipidemia Fraksi N-Heksana Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Malole, M. B. M, & Pramono, C. S. U. (1989). *Pengantar Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: Pusat Antara Universitas Bioteknologi IPB.
- Manner, H. I. & Elevitch, C. R. (2006). “*Gnetum gnemon* Species Profile for Pasific Island Agroforestry”, Diakses pada 24 Juni 2022 di <www.traditionaltree.org>.
- Mardyanah, D. (2007). *Uji Efektifitas Filtrat Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.) terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) yang Diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl4)*. Tesis Jurusan Pendidikan Biologi FKIP Universitas Muhammadiyah Malang, Malang.
- Mitchell, R. N. 2008, *Buku Saku Dasar Patologis Robbins and Cotran*, Edisi 7, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Mitruka, B. M. & Rawnsly, H. M. (1981). *Clinical, Biochemical, and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*. 2nd edition. Chicago: Year Book Medical Publisher, Inc.
- Moore, K. L. and Anne M. R. (2012). *Anatomi Klinis Dasar*. Jakarta: Hipokrates.

- Nasrullah, dkk. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Simpupur (*Dillenia indica* Linn) terhadap Indeks Organ Jantung, Hati dan Lambung pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar, *Jurnal Mahasiswa Farmasi FK UNTAN*, 3(1), 1-14.
- Natara, B. S. E., Batan, I. W., & Nindhia, T. S. (2023). Gambaran Sel Darah Merah Kerbau Lumpur (*Bubalus bubalis*) pada Lingkungan Kering di Letekonda Selatan, Loura, Sumba Barat Daya, Nusa Tenggara Timur. *Indonesia Medicus Veterinus*, 12(1), 32-41.
- Noor, M. A. & Apriasari, M. L. (2014). Efektivitas Antibakteri Ekstrak Methanol Batang Pisang Mauli (*Musa acumuminata*) dan Povidone Iodine 10% terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal PDGI*, 63(30), 78-8.
- Noviarny, H. (2019). *Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Hispatologi Pankreas*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Nurrahmah, A. N. (2021). *Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L. (Linn)) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Bakteri Escherichia coli*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- O'callaghan, C. A. 2007, *At a Glance : Sistem Ginjal*, Edisi 2, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Organization for Economic Cooperation and Development. 2008, *OECD Guideline for Testing of Chemicals. Test No. 407 : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*, OECD, Paris, France.
- Pancawati, A., Hesti, S., & Diarti, M.W. (2015). Profil leukosit tikus putih yang diberi air seduhan kelopak bunga rosela merah (*Hibiscus sabdariffa*). *Jurnal Kesehatan Prima*, 9(2), 1534-1545.
- Panjaitan, R. G. P., Handharyani, E., Chairul, Masriani, Zakiah, Z., & Manaliu. W. (2007). Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. *MAKARA of Health series*, 11(1), 11-16.
- Pearce, E. C. 2009, *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Pearce, E. C. 2013, *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Pravitasari, L. 2006. *Pengaruh pemberian ekstrak air daun jambu biji (Psidium Guajava Linn) terhadap kadar kreatinin dan urea serum tikus putih (Rattus norvegicus) Jantan*. KTI Fak. Farmasi UGM, Yogyakarta.

- Price, S.A. & Wilson, L.M. (2005). *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Purnamasari, A. (2021), *Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Fraksi N-Heksana Dan Etil Asetat Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa) pada Tikus Putih Jantan*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Purwaningsih, S., Handharyan, E. & Lestari, I. R. (2015). Pengujian Toksisitas Sub Akut Ekstrak Hipokotil Bakau Hitam pada Tikus Galur *Sprague Dawley*. *Jurnal Akuatika*, VI(1), 30-40.
- Putra, A. A. B., Bogoriani, N. W., Diantariani, N. P., dan Sumadewi, N. L. U. (2014). Ekstraksi Zat Warna Alam dari Bonggol Tanaman Pisang (*Musa paradisiaca* L.) dengan Metode Maserasi, Refluks, dan Sokletasi. *Jurnal Kimia*, 8 (1), 113-119.
- Rafe, M. A. S. R., Gaina, C. D., dan Ndaong, N. A. (2020), Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diberi Infusa Pare Lokal Pulau Timor. *Jurnal Veteriner Nusantara*. 3 (1), 61-73.
- Rahmiyani, I., Reny, A. & Nur, R. (2015). Antioxidant Activity of Leaves Extracts from *Gnetum gnemon* Linn. using DPPH, *The Conference on Herbal Medicine Industrialization as Complementary Therapy in Natural Disasters*, 77-80.
- Raza, M., Al-Shabanah, O. A., El-Hadiyah, T. M., & Al-Majed, A. A. (2002). Effect of Prolonged Vigabatrin Treatment on Haematological and Biochemical Parameters in Plasma, Liver, and Kidney of Swiss Albino Mice. *Sci. Pharm.*, 70, 135-145.
- Robins & Kumar. (2002). *Buku Patofisiologi*. Edisi II. Jakarta: EGC.
- Ross & Wilson. (2011). *Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi*. Jakarta: Salemba Medika.
- Rumandor, 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 novergicus*). *BIO-EDU: Jurnal Pendidikan Biologi*, 4(3), 108-117.
- Safwan, Adikusuma W., & Ananda D. R. (2016). Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 1(1), 71-8.
- Santoso, M., Naka, Y., Angkawidjaja, C., Yamaguchi, T., Matoba, T. & Takamura, H. (2010). Antioxidant and Damage Prevention Activities of the Edible Parts of *Gnetum gnemon* and Their Change Upon Heat Treatment. *Journal Food Science and Technology*, 16(6), 549-556.

- Santoso, I. (2019), *Studi Aktivitas Diuretik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*. Skripsi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Sarker, S. D, Latif Z., & Gray A. I. (2006). *Natural Products Isolation*. In: Sarker SD, Latif Z, & Gray AI, editors. *Natural Products Isolation*. 2nd ed., Totowa (New Jersey): Humana Press Inc.
- Seeley, R. R. Stephent, T. D. Tate P. (2007). *Anatomy and Physiology*. Eight Edition. Boston: McGraw Hill Company.
- Setiawan, N. C. E. & Widiyanti A. I. (2012). Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*, *Journal Cis-Trans*, 2(1), 12-7.
- Sherwood, L. 2011, *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*, Edisi 6, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Sirois, M. 2005, *Laboratory Animal Medicine: Principles and Pocerdures*, Mosby Inc., Philadelphia, USA.
- Sitasiwi, A. J., & Isdadiyanto, S. (2017). Kadar Hemoglobin dan Jumlah Eritrosit Mencit (*Mus musculus*) Jantan setelah Perlakuan dengan Ekstrak Etanol Daun Nimba (*Azadirachta indica*). *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 2(2), 161–167.
- Solihah, I., Herlina, & Charmila, O. (2017). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Tahongai (*Kleinhovia hospita L.*) Menggunakan Metode *Rat Paw Edema*, *Jurnal Permata Indonesia*, 8(2), 1-11.
- Sujono, dkk. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllanthus niruri L*) Selama 90 Hari terhadap Fungsi Hati Tikus. *Proceeding of the University Research Colloquium*, Surakarta.
- Suranto, R. D. P. (2016). *Profil Hematologis Tikus Putih (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Wistar Dislipidemia dengan Pemberian Air Perasan Buah Luwangan (Ficus hispida L.f) Per Oral*. Naskah Skripsi Fakultas Biologi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Surasa, N. J., Utami, N. R., & Isnaeni, W. (2014). Struktur Mikroanatomi Hati dan Kadar Kolesterol Total Plasma Darah Tikus Putih Strain Wistar Pasca Suplementasi Minyak Lemuru dan Minyak Sawit. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 6(2), 141–151.
- Suryaningsih, N. M., Dewi, I. A. T., Putri, N. P. R. A., Febrianti, N. M., & Warditiani, N. K. (2017). Pengaruh Kadar SGOT SGPT dan Morfologi Hepar Tikus Putih Betina Wistar Pada Pemberian Isolat Andrografolid. *Jurnal Farmasi Udayana*, 6 (1), 34-38.

- Sutrisni, N. N. W., Soewandhi, S. N., Adnyana, I. K., & Sasongko, L. D. N. (2019). Acute and Subchronic (28-day) Oral Toxicity Studies on the Film Formulation of k-Carrageenan and Konjac Glucomannan for Soft Capsule Application. *Scientia Pharmaceutica*, 87(9), 1-12.
- Syaifuddin. 2011, *Anatomi Tubuh Manusia untuk Mahasiswa Keperawatan*, Edisi 2, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Takapaha, V. J., Simbala, H. E., & Antasionasti, I. (2022). Uji In Vivo Ekstrak Bawang Hutan (*Eleutherine america* Merr.) terhadap Gambaran Makroskopis Organ Hati Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 11(1), 1335-1341.
- Tjitrosoepomo. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University press, Yogyakarta, Indonesia.
- Toghyani, M., Tohidi, M., Gheisari, A. A., & Tabeidian, S. A. (2010). Performance, immunity, serum biochemical and hematological parameters in broiler chicks fed dietary thyme as alternative for an antibiotic growth promoter. *African Journal of Biotechnology*, 9(40), 6819–6825.
- Utama, S. S., Mulkiya, K., & Syafnir, L. (2019), Isolasi Senyawa Flavonoid yang Berpotensi sebagai Antioksidan pada Ekstraksi Bertingkat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *Prosiding Farmasi*, 5(2), 717-725.
- Wahdaningsih, S., Untari, E. K., & Robiyanto. (2020). Profil Hematologi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Bawang Dayak (*Eleutherine americana* (Aubl.) Merr. ex K.Heyne.). *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(02), 332-342.
- Wibowo, D. S. & Paryana, W. (2007). *Anatomi Tubuh Manusia*. Bandung: Graha Ilmu Publishing.
- Widyaningsih, W., Sugiyanto, Widyarini, S., dan Pramono, S. (2015). Isoproterenol sebagai Model Infark Miokardial Akut pada Tikus Wistar. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. Yogyakarta.
- Wiedmeyer, C. E. (2018). Evaluation of Hepatic Function and Injury. In D. M. Kurtz, & G. S. Travlos (Eds.). *The Clinical Chemistry of Laboratory Animals*, Third Edition. Florida, USA: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Wientarsih, I., Widhyari, S. D., & Aryanti, T. (2013). Kombinasi Imbuhan Herbal Kunyit dan Zink dalam Pakan sebagai Alternatif Pengobatan Kolibasilosis pada Ayam Pedaging. *Jurnal Veteriner*, 14(3), 327-334.

- Wong, R. H. X., P. R. C. Howe, J. D. Buckley, A. M. Coates, I. Kunz, and N. M. Berry (2011). Acute Resveratrol Supplementation Improves Flow-Mediated Dilatation In Overweight/Obese Individuals With Mildly Elevated Blood Pressure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(11), 851–856.
- Yasni, S., E. Syamsir & E. H. Direja. (2009). Antimicrobial Activity of Black Cumin Extract (*Nigella sativa*) Against Food Pathogenic and Spoilage Bacteria. *Microbiology Indonesia*, 3(3), 146-150.
- Zuhrawati, Z., Asmilia, N., Rizky, A., Zuraidawati, Z., Nazaruddin, N., Adam, M., & Muttaqien, M. (2015). The Effect of Chayote (*Sechium edule*) Leaves Infusion on Haemoglobin and Hematocrit Level of Anemic White Rat (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medika Veterinaria*, 9(2).